

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prädiktoren eines positiven Schnittrandes und dessen  
Auswirkung auf die onkologischen Langzeitergebnisse  
nach transperitonealer radikaler laparoskopischer  
Prostatektomie**

***retrospektive Studie bei über 1.800 Patienten in den Jahren  
1999 - 2007 an der Klinik für Urologie der Charité***

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Annett Klutzny

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

## Inhaltsverzeichnis

|           |   |          |
|-----------|---|----------|
| <b>1.</b> | <b>Abstrakt</b>   | <b>1</b> |
| 1.1       | Deutsch   | 1        |
| 1.2       | Englisch  | 3        |
| <b>2</b>  | <b>Einleitung und Zielstellung</b>                          | <b>4</b> |
| 2.1       | Epidemiologie, Grundlagen und Literatur                     | 5        |
| 2.2       | Ätiologie und prädisponierende Faktoren                     | 6        |
| 2.2.1     | Hormone und familiäre Disposition                           | 6        |
| 2.2.2     | Ernährung, Rauchen und Alkohol                              | 6        |
| 2.2.3     | Inflammation  | 7        |
| 2.3       | Histopathologie   | 8        |
| 2.3.1     | Aufbau der Prostata   | 8        |
| 2.3.2     | Grading   | 8        |
| 2.3.3     | Entitäten des Prostatakarzinoms                             | 10       |
| 2.4       | Screening und klinisches Staging                            | 11       |
| 2.4.1     | Die TNM - Klassifikation                                    | 11       |
| 2.4.2     | Digital - Rektale Untersuchung (DRU)                        | 13       |
| 2.4.3     | PSA und PSA - Dichte  | 13       |
| 2.4.4     | Bildgebende Verfahren                                       | 14       |
| 2.4.5     | Prostatabiopsie   | 16       |
| 2.5       | Pathologisches Staging                                      | 16       |
| 2.6       | Schnitttrandstatus  | 17       |
| 2.7       | Therapeutische Optionen des lokalisierten Prostatakarzinoms | 18       |
| 2.7.1     | Watchful Waiting (WW)                                       | 18       |
| 2.7.2     | Active Surveillance (AS)                                    | 18       |
| 2.7.3     | Offene radikale Prostatektomie                              | 19       |
| 2.7.4     | Minimal invasive radikale Prostatektomie                    | 19       |
| 2.7.4.1   | Nebenwirkungen in der operativen Behandlung                 | 20       |
| 2.7.4.2   | Adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie            | 21       |
| 2.7.5     | Strahlentherapie  | 22       |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>3</b> | <b>Material und Methoden</b>  | <b>23</b> |
| 3.1      | Patientenselektion  | 23        |
| 3.2      | Datengewinnung  | 24        |
| 3.3      | Statistik   | 27        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>28</b> |
| 4.1      | Einfluss von Patientenvariablen auf den Schnittrandstatus                                   | 28        |
| 4.1.1    | Patientenalter  | 28        |
| 4.1.2    | Body Maß Index (BMI)  | 28        |
| 4.1.3    | Volumen der Prostata  | 29        |
| 4.1.4    | PSA - Wert  | 30        |
| 4.2      | Einfluss von Tumorvariablen auf den Schnittrandstatus                                       | 31        |
| 4.2.1    | Gleason Score in der Biopsie und nach LRP   | 31        |
| 4.2.2    | Tumorstadium und Tumorausbreitung   | 34        |
| 4.2.3    | D'Amico Risikostratifizierung   | 36        |
| 4.3      | Einfluss von Operationsvariablen auf den Schnittrandstatus                                  | 38        |
| 4.3.1    | Operationszeit  | 38        |
| 4.3.2    | Neurovaskuläres Bündel  | 39        |
| 4.4      | Rezidivfreies Überleben   | 40        |
| 4.4.1    | In Bezug auf den Schnittrandstatus  | 40        |
| 4.4.2    | In Bezug auf das Tumorstadium   | 42        |
| 4.5      | Ergebnisse der univariaten und multivariablen Analyse für einen positiven Schnittrandstatus | 44        |
| 4.6      | Prognosefaktoren für das Vorliegen eines biochemischen Rezidivs                             | 47        |
| <b>5</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>50</b> |
| 5.1      | Patientenalter  | 51        |
| 5.2      | Body Maß Index (BMI)  | 52        |
| 5.3      | Volumen der Prostata  | 54        |
| 5.4      | PSA - Wert  | 56        |
| 5.5      | Gleason Score   | 58        |
| 5.6      | D'Amico Risikostratifizierung   | 61        |
| 5.7      | Schnittrandstatus   | 63        |
| 5.7.1    | Einflussfaktoren auf den Schnittrandstatus  | 63        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 5.7.2    | Der Schnitttrandstatus als selbstständiger und unabhängiger Prädiktor              | 63        |
| 5.7.3    | Schnitttrandstatus und andere Co - Variablen                                       | 66        |
| 5.7.3.1  | Schnitttrandstatus in Kontext mit Tumorgrad und -differenzierung                   | 66        |
| 5.7.3.2  | Schnitttrandstatus in Kontext mit dem operativen Verfahren                         | 68        |
| 5.7.3.3  | Schnitttrandstatus in Kontext mit Gesamtüberleben bzw. krebspezifischer Mortalität | 70        |
| 5.7.3.4  | Schnitttrandstatus aus pathologischer Sicht  | 71        |
| 5.8      | Erhalt des neurovaskulären Bündels   | 72        |
| 5.9      | Klinisches und pathologisches Tumorstadium   | 74        |
| 5.10     | Operationszeit   | 76        |
| 5.11     | Zusammenfassung und Limitationen der Arbeit  | 78        |
| <b>6</b> | <b>Verzeichnisse</b>   | <b>80</b> |
| 6.1      | Literaturverzeichnis   | 80        |
| 6.2      | Abkürzungsverzeichnis  | 91        |
| 6.3      | Abbildungsverzeichnis  | 92        |
| 6.4      | Tabellenverzeichnis  | 93        |

Danksagung

Lebenslauf

Publikationsliste

Eidesstattliche Versicherung

## 1. Abstrakt

### 1.1 Deutsch

**Einleitung:** Heutzutage ist die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) ein chirurgisches Standardverfahren zur kurativen Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Ziel der vorliegenden Studie war es, die prognostische Bedeutung des Schnittrandstatus und anderer wichtiger Faktoren für die Vorhersage eines biochemischen Rezidivs (BCR) und des rezidivfreien Überlebens (RFS) zu bewerten.

**Material und Methoden:** Die Kohorte bestand aus 1.845 Männern, die zwischen 1999 und 2007 laparoskopisch operiert wurden. Der mediane postoperative Follow-Up betrug 56 Monate. Alle wesentlichen prä-, intra- und postoperativen Variablen wurden retrospektiv ermittelt. Ein BCR wurde als PSA - Anstieg  $> 0,2$  ng/ml definiert. Prädiktoren eines positiven Schnittrandstatus (PSM) und eines BCR wurden durch Nutzung der univariaten und multivariablen Logistik bzw. Cox Regressionsanalyse identifiziert.

**Ergebnisse:** In der aktuellen Kohorte hatten 70,9% der Patienten einen negativen Schnittrandstatus (NSM) und 29,1% einen PSM. Multivariable Regression identifizierte cT2 (OR 1,66,  $p = 0,001$ ), Biopsie Gleason Score  $> 7$  (OR 1,84,  $p = 0,031$ ), einen PSA von 10-20 ng/ml (OR 1,58,  $p = 0,010$ ) und  $> 20$  ng/ml (OR 6,82,  $p < 0,0001$ ) als unabhängige Prädiktoren für PSM. Die mediane Operationszeit war signifikant länger bei Patienten mit PSM (225 vs. 245 min,  $p < 0,0001$ ). Prostatavolumen und PSM waren invers assoziiert ( $p = 0,002$ ). Alter, BMI und die Erhaltung der Gefäßnervenbündel zeigten keine signifikante Korrelation mit dem PSM (alle  $p > 0,05$ ). Das RFS nach 10 Jahren betrug 82,9% bei NSM bzw. 59,2% bei PSM. Bei Patienten mit NSM war das RFS etwa 20 Monate länger im Vergleich zu Patienten mit PSM (117 versus 97 Monate). Das mediane RFS korrelierte mit dem pathologischem Tumorstadium und dem Schnittrandstatus: 120 Monate (122,0 vs. 111,4), 98,2 (100,5 vs. 92,5), 71,1 (85,4 vs. 61,2) und 58,7 (68,4 vs. 38,5) für organbegrenzt, extraprostatistische Ausdehnung, Samenblaseninfiltration und Lymphknotenbefall. Die Multivariable Regression identifizierte einen LRP Gleason Score von 7 (HR 2,45,  $p < 0,0001$ ) und  $> 7$  (HR 4,76,  $p < 0,0001$ ), fortgeschrittene Krankheitsstadien ( $p < 0,0001$ ), ein PSA von 10-20 ng/ml (HR 1,46,  $p = 0,004$ ) und den PSM (HR 1,49,  $p = 0,003$ ) als unabhängige Prädiktoren eines BCR.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie verdeutlicht die Bedeutung des PSM als relevanten unabhängigen Prädiktor für ein BCR und unterstreicht die Notwendigkeit, die Technik der LRP weiter zu verbessern, um hohe Raten an R0 - Resektionen zu erzielen.

Der PSM ist durch eine Reihe von Co - Variablen beeinflusst, die hilfreich für die Wahl der Operationstechnik und möglicher alternativer sowie adjuvanter Behandlungsstrategien sind.

## 1.2 Englisch

**Background and Objectives:** To date, laparoscopic radical prostatectomy (LRP) is a standard surgical procedure for curative treatment of localized prostate cancer. The aim of the present study was to evaluate the prognostic significance of the surgical margin status and other important factors for the prediction of biochemical recurrence (BCR) and recurrence-free survival (RFS).

**Material and Methods:** The cohort consisted of 1.845 men who underwent LRP between 1999 and 2007. Median postoperative follow-up was 56 months. All significant pre-, intra- and postoperative variables were collected retrospectively. BCR was defined as PSA increase  $> 0.2$  ng/ml. Predictors of positive surgical margin (PSM) and BCR were identified utilizing univariate and multivariable logistic and Cox regression analyses, respectively.

**Results:** In the current cohort, 70.9% of patients had negative surgical margin (NSM) and 29.1% had PSM. Multivariable regression identified cT2 (OR 1.66,  $p = 0.001$ ), biopsy Gleason score (GS)  $> 7$  (OR 1.84,  $p = 0.031$ ), PSA of 10-20 ng/ml (OR 1.58,  $p = 0.010$ ) and  $> 20$  ng/ml (OR 6.82,  $p < 0.0001$ ) as independent predictors of PSM. Mean operative time was significantly longer in patients with PSM (225 vs. 245 min,  $p < 0.0001$ ). Prostate volume was associated inversely with PSM ( $p = 0.002$ ). Age, BMI and preservation of the neurovascular bundle showed no significant correlation with PSM (all  $p > 0.05$ ). RFS after 10 years was 59.2% and 82.9% in the PSM and NSM group, respectively. Overall, RFS in patients with NSM was 20 months longer compared to patients with PSM (117 vs. 97 months). Median RFS correlated well with pathological tumor stage and surgical margin status: 120 months (122.0 vs. 111.4), 98.2 (100.5 vs. 92.5), 71.1 (85.4 vs. 61.2) and 58.7 (68.4 vs. 38.5) for organ confined disease, extraprostatic extension, seminal vesicle infiltration and lymph node invasion, respectively. Multivariable regression identified a LRP GS of 7 and  $> 7$  (HR 2.45 and 4.76,  $p < 0.0001$ ), advanced pathological stage ( $p < 0.0001$ ), a PSA of 10-20 ng/ml (HR 1.46,  $p = 0.004$ ) and a PSM (HR 1.49,  $p = 0.003$ ) as independent predictors of BCR.

**Conclusion:** This study clarifies the importance of PSM as a relevant independent predictor of BCR and underlines the necessity to further improve LRP technique to achieve high rates of R0 resections. PSM is influenced by a number of co-variables, which are helpful for the choice of surgical technique and potential alternative or adjuvant treatment strategies.

## **2 Einleitung und Zielstellung**

Mit der Einführung des PSA - Screenings 1986 in Deutschland ist die Diagnostik hinsichtlich der Früherkennung des Prostatakarzinoms entscheidend positiv beeinflusst worden und hat somit deutliche Fortschritte in der Therapie ermöglicht [1]. Spezifische Therapieformen (operativ und konservativ) haben seitdem zu verbesserten kurativen Optionen geführt. Verschiedene operative Verfahren haben sich mit dem Ziel eines kurativen Therapieansatzes etabliert. Die Langzeitergebnisse werden kontrovers beurteilt, problematisch wird insbesondere die Rezidivrate nach operativen Prostataresektionen diskutiert.

Das Prostatakarzinom ist ein eher langsam wachsender bösartiger Tumor der Vorsteherdrüse des Mannes. Es entsteht zumeist in der peripheren Zone der Prostata und ist daher im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie, die in der zentralen Zone entsteht, zunächst klinisch inapparent. Symptome treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien bei bereits stattgehabter ossärer Metastasierung auf. Die Früherkennung hat einen besonderen Stellenwert bei dieser Erkrankung, da Therapieform und Therapieerfolg vom bestehenden Tumorstadium abhängen.

Das Management des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist aufgrund der Vielzahl stadiumspezifischer Therapieoptionen zunehmend komplexer geworden. Eine eindeutig überlegene Therapie gibt es bisher nicht, jedoch weist die RPE einen Vorteil hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens auf [2].

### **Zielstellung**

Neben einer Darstellung von Epidemiologie, Pathogenese, diagnostischen Möglichkeiten und verschiedenen therapeutischen Ansätzen ist es das vorrangige Ziel der vorliegenden Arbeit im Follow-Up eines großen Patientenkollektivs von 1.845 Patienten, die sich einer LRP unterzogen haben, zu ermitteln, inwiefern eine positive Korrelation zwischen Schnittrandergebnissen und biochemisch fassbarer Rezidivrate (ein PSA - Anstieg  $> 0,2$  ng/ml) vorliegt. Des Weiteren galt als Anliegen dieser Arbeit, ob unabhängige Prädiktoren für einen positiven Schnittrandstatus und in Folge eines biochemischen Rezidives herauszufinden sind, um damit schlussendlich eine Korrelation zur rezidivfreien Überlebensrate nachzuvollziehen. Der Effekt einer Behandlung ist frühestens 10 Jahre nach Einführung des PSA - Screenings zu erwarten, deshalb erscheint eine Datenakquisition erst ab 1997 sinnvoll.



## **2.1 Epidemiologie, Grundlagen und Literatur**

### **Inzidenz, Morbidität und Mortalität**

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit über 25% die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung des Mannes noch vor dem Kolorektalen- und dem Bronchialkarzinom (jeweils etwa 14%). Es stellt bei den urologischen Tumoren die häufigste Todesursache und ab dem 80. Lebensjahr die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt dar [3]. Im Jahre 2012 belegte es mit 12.957 Sterbefällen (3,1% aller Sterbefälle) geschlechtsspezifisch beim Mann den zweiten Platz nach dem Bronchialkarzinom bei zum Tode führenden Krebserkrankungen und den sechsten Platz im Ranking aller Todesfallursachen [4].

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg über zwei Jahrzehnte (Einführung des PSA - Tests) seit 2003 konstant und wird für das Jahr 2014 mit 70.100 Fällen prognostiziert. Das Risiko eines 45-jährigen Mannes innerhalb der nächsten zehn Jahre an einem klinisch manifesten PCa zu erkranken liegt bei 0,5%, während dieses Risiko bei einem 75-jährigen Mann bereits 5,9% beträgt. Das Sterberisiko liegt hier bei < 0,1% (1 von 4.200) bzw. 1,9% (1 von 52). Die altersstandardisierte Sterberate insgesamt ist seit 1990 rückläufig [5].

Mit einer prognostizierten Neuerkrankungsrate von 233.000 Fällen im Jahre 2014 ist das PCa auch in den USA seit 15 Jahren die häufigste bösartige Erkrankung, wobei fast 30.000 Männer in diesem Jahr am Prostatakarzinom versterben werden [6].

Weltweit wird für das Jahr 2030 eine Neuerkrankungsrate von 1,7 Millionen Fällen prognostiziert. Die PCa-spezifische Sterblichkeit würde dann bei fast 0,5 Millionen Patienten liegen [7].

Die Inzidenz von Prostatakrebs bei Männern unter 50 Jahren liegt bei weniger als 0,1% aller Patienten insgesamt. Etwa 85% Prozent der Erkrankungen werden ab dem 65. Lebensjahr diagnostiziert [8]. Mit einem Alter von 85 Jahren steigt das kumulative Risiko klinisch diagnostizierten Prostatakrebses von 0,5% bis auf 20% weltweit.

In Deutschland liegt die relative 5-Jahres Überlebensrate aktuell bei 93% [5].

Die Krebsinzidenz- und Sterberaten in den ethnischen Gruppen weisen weltweit Unterschiede auf. Die höchsten relativen Fallzahlen findet man in Nordamerika, Nord- und teilweise Westeuropa mit 83 - 174 Fällen/100.000 Männern. Die Inzidenzrate in Asien und Nordafrika ist deutlich niedriger bei 2 - 20 Fällen/100.000 Männern [7].

## **2.2 Ätiologie und prädisponierende Faktoren**

Es werden diverse Risikofaktoren diskutiert, welche bei der Entstehung des PCa eine Rolle spielen sollen. Einige ausgewählte werden im Folgenden kurz erläutert.

### **2.2.1 Hormone und familiäre Disposition**

Der Einfluss von Androgenen und Östrogenen auf die Entstehung des Prostatakarzinoms wird kontrovers diskutiert. Während bisher davon ausgegangen wurde, dass erhöhte Androgenspiegel mit einer höheren Inzidenz von PCa assoziiert sind, konnten aktuelle Untersuchungen dies nicht zeigen. Niedrige Testosteronspiegel wirken nicht protektiv, sondern sind mit schlechterer Differenzierung des PCa und einer schlechteren Prognose assoziiert [9]. Hinsichtlich des Östrogeneinfluss gibt es Autoren, die eine protektive Wirkung vor Prostatakrebs beschreiben [10]. Andererseits sollen Östrogene durch Förderung des Prostataepithelzellenwachstums zur Karzinomentstehung beitragen [11]. Nachgewiesenermaßen kommt es bei Prostataerkrankungen zu einem Anstieg des Serumöstrogenspiegels. Da dieses jedoch durch die Aromatase zu Testosteron und Dehydrotestosteron umgewandelt wird, ist eine Deutung der Relevanz schwierig [12]. Insgesamt kann keine abschließende Beurteilung des Einflusses von Androgenen und Östrogenen auf das Entstehen eines PCa gemacht werden.

Bei familiärer Vorbelastung durch männliche Angehörige steigt das relative Risiko an Prostatakrebs zu erkranken auf das 2 - 3,5-fache gegenüber der Normalbevölkerung [13]. Das Risiko steigt entsprechend mit der Anzahl betroffener Familienmitglieder auf das 5 - 11-fache [14]. Eineiige Zwillinge weisen eine 5-fach höhere Konkordanzrate bezüglich des Auftretens eines PCa gegenüber zweieiigen Zwillingen auf [15].

### **2.2.2 Ernährung, Rauchen und Alkohol**

Der Ernährung wird eine Rolle bei der klinischen Manifestation von latenten Tumoren zugeschrieben. Hierbei werden Faktoren wie Fett- und Vitamingehalt der Nahrung, Umweltverschmutzung und Exposition gegenüber Stoffen (z.B.: Cadmium, Pestizide, Zink) oder radioaktiver Strahlung als kanzerogene Risikofaktoren diskutiert [16].

Ein Mangel an Vitamin D ist sowohl mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko als auch einem schlechterem Differenzierungsgrad verbunden [17].

Der häufige Verzehr von Tomaten und anderen Produkten, die Lycopin (ein antioxidativ wirkendes Karotinoid) enthalten, senken das Tumorrisiko signifikant [18].

Auch sojabasierte Ernährung und der Verzehr von Kreuzblütengewächsen werden als protektiv beschrieben [19].

Rauchen wurde als potentielles Karzinogen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms diskutiert. Einige Studien stellen eine Verbindung zwischen Rauchen und fortgeschrittenem Tumorstadium bei Diagnosestellung sowie erhöhter prostatakrebspezifischer Sterblichkeit her [20].

Gemäßigter Alkoholkonsum (ein bis drei Gläser Rotwein pro Woche) scheint einen protektiven Effekt bezüglich der Prostatakrebsentstehung zu haben [21], während übermäßige Mengen mit einer Zunahme des Prostatakrebsrisikos assoziiert zu sein scheinen [22]. Deshalb wird derzeit empfohlen, Alkoholkonsum zu reduzieren und eine gesunde, pflanzenbasierte Ernährung anzustreben [23].

### **2.2.3 Inflammation**

Mehrere epidemiologische Studien haben nachgewiesen, dass mindestens 20% aller menschlichen Tumoren (Kolon, Leber, Magen) durch chronische oder rezidivierende Entzündungen bedingt sind. Auch beim Prostatakarzinom finden sich extrem häufig histopathologische Nachweise chronischer Entzündung in der Stanzbiopsie und am Prostatektomiepräparat [24].

In einer großen Metaanalyse wurde ein statistisch bedeutender Zusammenhang von Prostatakrebs und stattgehabten sexuell übertragenen Infektionen postuliert [25].

Diese Beobachtungen werden unterstützt von weiteren Studien, in denen eine positive Korrelation zwischen dem Risiko für die Entstehung von Prostatakrebs und sexuell übertragbaren Infektionen durch Bakterien und Viren (Neisserien, Chlamydien, HSV, HPV, CMV) gezeigt wird. Bei gesicherter Assoziation zwischen Infektion und Auftreten eines PCa kann über die Häufigkeit keine Angaben gemacht werden. Sicher scheint zu sein, dass nicht behandelte schwere Entzündungen und Abszesse der Prostata eine erhebliche Rolle in der Karzinogenese spielen [24].

Ein durch Entzündungsmediatoren (Zytokine, Interleukine) induzierter Gewebeschaden scheint, aufgrund gestörter zellulärer Homöostase mit nachfolgender unkontrollierter Proliferation, für die Entwicklung einer Neoplasie prädestiniert zu sein. Für die Koinzidenz von chronischer Entzündung und Tumorgenese in der peripheren Zone der Prostata wurden sogenannte entzündliche proliferative Atrophien als mögliche Vorläufer von PIN und Prostatakrebs identifiziert [24].

## **2.3 Histopathologie**

### **2.3.1 Aufbau der Prostata**

Die Prostata, eine exokrine Drüse, liegt im Extraperitonealraum und hat keine Beziehung zum Peritoneum. Ihr basaler Teil grenzt an die Harnblase und ihre Spitze (Apex) ragt durch den Spalt des M. levator ani. Das Organ wird in drei verschiedene Bereiche eingeteilt. Die periurethrale (zentrale) Zone liegt um die pars prostatica der Urethra herum und besteht aus mukösen Drüsen. Die kegelförmige Innenzone macht 25% der Prostata aus und beinhaltet verzweigte Drüsen sowie dichtes Stroma mit glatten Muskelzellen. Die Außenzone, die ungefähr 75% der Prostata ausmacht, besteht aus etwa 30 - 50 tubuloalveolären Drüsen, welche in glatte Muskelzellen eingebettet sind und in den Colliculus seminalis der Urethra münden. Gelegentlich kommt es hier zur Bildung von Prostatasteinen. Die abgeflachte Rückseite der Prostata berührt die Flexura perinealis des Rektums und ist dort digital tastbar (DRU). Das subperitoneale Bindegewebe ist am Blasenaustritt, der Prostata sowie dem Rektum verdichtet und enthält glatte Muskelzellen, wodurch die Prostata kontrahiert werden kann. Umgeben ist die Prostata von einer festen zweiblättrigen Kapsel. Während das innere Blatt hauptsächlich glatte Muskelzellen enthält, besteht das äußere größtenteils aus gefäßreichem Bindegewebe [26]. 70 - 90% der Prostatakarzinome sind in den dorsolateralen peripheren Anteilen lokalisiert. Ein geringerer Teil von 24% liegt in der Übergangszone und nur 5% entfallen auf die zentrale Zone [27].

### **2.3.2 Grading**

Beim Grading werden die biologischen Eigenschaften des Tumors genauer bestimmt und seine Aggressivität ermittelt. Zytologische Eigenschaften spielen keine Rolle bei der Einteilung des Tumorgrades [28]. Für das Grading des Prostatakarzinoms hat sich weltweit das Gleason Grading, welches 1966 von Donald F. Gleason entwickelt wurde, etabliert. Inzwischen wird es nach einer überarbeiteten Version entsprechend der Konsensuskonferenz der ISUP von 2005 angewendet [29]. Es basiert auf einer mikroskopischen Beschreibung der Architektur von Krebsdrüsenverbänden und weniger einzelnen Zellen (siehe Tabelle 1 modifiziert nach [29]).

Hiermit lassen sich zahlreiche Unterformen des Prostatakarzinoms voneinander abgrenzen und somit der Malignitätsgrad des Karzinoms einstufen.

**Tabelle 1 Modifiziertes Gleason System ISUP 2005 [29]**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Gleason Pattern 1</b> | Umschriebene Knoten dicht gepackter aber scharf begrenzter mittelgroßer Drüsen, rundlich bis oval   |
| <b>Gleason Pattern 2</b> | Nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration, Drüsen lockerer arrangiert, weniger uniform   |
| <b>Gleason Pattern 3</b> | Diskrete Drüseneinheiten, Tumordinfiltrate zwischen nicht-neoplastischen Drüsen, deutliche Variation in Größe und Form  |
| <b>Gleason Pattern 4</b> | Fusionierte mikroazinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, kribiforme Drüsen, hypernephroides Muster                |
| <b>Gleason Pattern 5</b> | Keine klaren Drüsenformationen, solide Einzelstränge, Einzelzellen oder Tumor mit zentraler Nekrose, umgeben von papillären, kribiformen oder soliden Tumormassen |

Dem vorherrschenden Muster wird ein Punktwert zwischen 1 und 5 zugeordnet (Gleason Pattern). Der Wert 1 steht für ein hochdifferenziertes Gewebe. Mit steigendem Punktwert nimmt der Differenzierungsgrad der Zellen stetig ab (siehe Tabelle 2 nach [28]). Zu diesem ersten Punktwert wird dann der Punktwert (ebenfalls zwischen 1 bis 5) des am zweithäufigsten vorkommenden Musters addiert; so kann aus dem Gleason Pattern die Gleason Summe errechnet werden [30]. Sie beträgt minimal 2 ( $1 + 1 = 2$ ) und maximal 10 ( $5 + 5 = 10$ ). Bei nur herdförmig erfassten Tumordrüsen wird der primär vorliegende Grad verdoppelt. Gleason Summe und Gleason Score sind als synonym zu verwenden.

**Tabelle 2 Tumorgraduierung anhand des Gleason Score [28]**

| <b>Stadium</b> | <b>Definition</b>  | <b>Gleason Score</b> |
|----------------|--|----------------------|
| <b>G1</b>      | Hochdifferenziert, sehr gewebeähnlich                        | <b>2 - 4</b>         |
| <b>G2</b>      | Mäßig differenziert  | <b>5 - 6</b>         |
| <b>G3 - G4</b> | gering differenziert/ undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie | <b>7 - 10</b>        |
| <b>GX</b>      | Keine Aussage möglich  |                      |

Der Gleason Score korreliert mit dem pathologischen Umfang des Karzinoms, ist aber allein nicht ausreichend, um eine akkurate Vorhersage der Prognose eines Patienten zu erlauben [31]. Ein Gleason Score  $\geq 7$  wird mit einer schlechten Prognose assoziiert, wobei die Kombination  $4 + 3 = 7$  wiederum schlechter ist als  $3 + 4 = 7$  [32]. Insgesamt weisen Tumore ab Gleason Pattern 4 demnach eine schlechtere Prognose auf als die mit reinem Gleason Pattern 3. Der tertiäre Gleason Pattern (dritthäufigstes Muster), sofern high-grade, wirkt sich nachteilig auf die Prognose aus. Liegt der Anteil bei mehr als 5% des Tumors sollte er ebenfalls berichtet werden [29].

### **2.3.3 Entitäten des Prostatakarzinoms**

#### **Intraepitheliale Prostataneoplasien (PIN) und Subtypen des PCa**

PIN bezeichnet die abnorme Proliferation und zelluläre Dysplasie des Prostataepithels innerhalb der Ductuli und Acini ohne Stromainvasion. Es ist eine prämaligne Läsion, die mit erhöhtem Risiko für ein koexistentes Prostatakarzinom (22 - 79% der Fälle) oder folgender maligner Umwandlung einhergeht [33]. Es entsteht wahrscheinlich aus der proliferativen inflammatorischen Atrophie (PIA) [24] und wird zu 85 - 100% in Prostatektomiepräparaten nach RPE bei PCa gefunden. Die PIN und das PCa zeigen ähnliche molekulare Charakteristika. Sowohl Häufigkeit als auch Ausbreitung steigen mit zunehmendem Alter an. Die ursprüngliche Klassifizierung in high und low-grade wurde verlassen, aktuell bezieht sich PIN stets auf high-grade [33].

#### **Adenokarzinom der Prostata**

Adenokarzinome machen über 95% der bösartigen Tumore der Prostata aus [2]. Unter ihnen werden azinäre, duktale und muköse Formen unterschieden. Die Hauptmasse (85%) lokal begrenzter Adenokarzinome (cT2) wächst multifokal in der peripheren Prostata, die Restlichen sind in der Transitionalzone lokalisiert. 70% der Tumore, die klinisch unilateral sind, zeigen sich pathologisch bilateral (multifokal) [30].

Extraprostatisches Wachstum entsteht meist apikal oder posterolateral entlang der Prostatapedikel, da dort keine eindeutige Prostatakapsel vorhanden ist. In selteneren Fällen infiltriert das PCa die Samenblasen oder das Rektum. Das Tumolvolumen (Größe des Primärtumors) korreliert mit dem Ausmaß der Erkrankung: extraprostatisches Wachstum ist unter  $0,5 \text{ cm}^3$  Tumolvolumen rar, Lymphknotenmetastasen oder Samenblaseninfiltration sind selten bei Tumoren, die kleiner als  $4 \text{ cm}^3$  sind [30].

## **Urothelkarzinom der Prostata**

Primäre Urothelkarzinome ohne Befall des Blasenhalses machen insgesamt 0,7 - 2,8% aus. Ausgangspunkt ist das Urothel der prostatistischen Urethra. Wichtigster Prognosefaktor bei diesem Subtyp ist die Stromainvasion. Liegt eine solche vor, geht es mit einer schlechten Prognose einher (45% Überleben nach 5 Jahren). Sekundäre Urothelkarzinome der Prostata gehen von der Harnblase mit Befall der prostatistischen Harnröhre und intraduktalem Wachstum ohne Stromainvasion (Carcinoma in situ) aus oder seltener von invasiven Blasenkarzinomen, die direkt in die Prostata infiltrieren [28].

## **Plattenepithelkarzinom der Prostata**

Das Plattenepithelkarzinom ist ein sehr seltenes Karzinom der Prostata. Es hat eine schlechte Prognose bei einer mittleren Überlebenszeit von 24 Monaten. Typisch für diesen Subtyp sind osteolytische Knochenmetastasen [30]. Der PSA - Spiegel ist hier regelhaft nicht erhöht, eine Hormontherapie ist im Allgemeinen nicht erfolgreich. Differentialdiagnostisch wichtig und auch häufiger ist die plattenepitheliale Umwandlung des Prostatakarzinoms unter Hormontherapie [2].

## **2.4 Screening und klinisches Staging**

### **2.4.1 Die TNM - Klassifikation**

Diese Klassifikation für maligne Tumore wurde von dem Franzosen Pierre Denoix von 1943 - 1952 entwickelt. Sie wird seit 1950 von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) weitergeführt. Das System wird als Grundlage für Krebsregister genutzt (siehe Tabelle 3 nach [34]).

Die Einstufung des Tumors in die Stadien der Klassifikation ermöglicht prognostische Aussagen und ist wegweisend für die weitere Therapie.

Die T - Kategorie (T = Tumor) beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors. Die Ziffern hinter dem Buchstaben stehen für die Größe und Ausdehnung (T1 - T4). Bei nicht Beurteilbarkeit wird statt der Zahl der Buchstabe „X“ angegeben. Die N - Kategorie (Nodes = Lymphknoten) beschreibt den Befall regionärer Lymphknoten und die M - Kategorie (M = Metastasierung) die Fernmetastasierung. Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, wird die höchste Kategorie benutzt.

**Tabelle 3 TNM - Klassifikation 7. Auflage 2009 (nicht für Übergangskarzinome der Prostata bzw. prostatistischen Harnröhre) [34]**

| <b>TNM - Klassifikation</b> | <b>Definition</b>  |
|-----------------------------|--|
| <b>TX</b>                   | Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie  |
| <b>T0</b>                   | Kein Hinweis auf Primärtumor   |
| <b>Tis</b>                  | Carcinoma in situ  |
| <b>T1</b>                   | Klinisch kein erkennbarer Tumor  |
| <b>T1a</b>                  | Zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in 5% des Gewebes oder weniger  |
| <b>T1b</b>                  | Zufällig in entferntem Gewebe gefunden (inzidenter Tumor), in mehr als 5% des Gewebes  |
| <b>T1c</b>                  | Durch Nadelbiopsie (z.B. wegen erhöhtem PSA) diagnostiziert  |
| <b>T2</b>                   | Auf die Prostata begrenzter Tumor  |
| <b>T2a</b>                  | In höchstens der Hälfte eines Prostatalappens (einer Prostataseite)  |
| <b>T2b</b>                  | In mehr als der Hälfte eines Prostatalappens   |
| <b>T2c</b>                  | In beiden Prostatalappens  |
| <b>T3</b>                   | Ausgebreitet durch die Prostatakapsel  |
| <b>T3a</b>                  | Ein- oder beidseitig extrakapsulär, mikroskopische Blasenhalshinfiltration   |
| <b>T3b</b>                  | In die Samenblase(n) eingewachsen  |
| <b>T4</b>                   | Eingewachsen in andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (z.B.: Blasenhalshinfiltration, äußerer Schließmuskel, Mastdarm, Beckenwand, Beckenbodenmuskulatur) |
| <b>NX</b>                   | Nicht zu beurteilen  |
| <b>N0</b>                   | Nicht befallen (kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen)   |
| <b>N1</b>                   | Befallen (regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden)   |
| <b>MX</b>                   | Nicht zu beurteilen  |
| <b>M0</b>                   | Kein Anhalt für Fernmetastasen   |
| <b>M1</b>                   | Fernmetastasen vorhanden   |
| <b>M1a</b>                  | In nicht regionären Lymphknoten  |
| <b>M1b</b>                  | In Knochen   |
| <b>M1c</b>                  | An anderen Stellen des Körpers   |

Das Ausmaß des Stagings hängt entscheidend davon ab, ob ein kurativer oder palliativer Therapieansatz besteht. So werden vor einer radikalen Therapie, die das Ziel der Heilung hat, eingehend alle drei Kategorien beurteilt, während anderenfalls (bei palliativem Ansatz) weder das T -, das N -, noch das M - Stadium eine Rolle spielen. Die Aufteilung in UICC - Stadien auf Basis des TNM - Systems bildet die letztendliche Grundlage zur Risikostratifizierung und Therapieplanung des Prostatakarzinoms (dazu siehe Tabelle 4 modifiziert nach [34]). Als lokal begrenztes Prostatakarzinom werden die Stadien T1 - 2 N0 M0 zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3 - 4 N0 M0 [23].



**Tabelle 4 UICC - Stadium nach der 7. Auflage Stadium und Grading 2009 [34]**

|                    |           |         |    |
|--------------------|-----------|---------|----|
| <b>Stadium I</b>   | T1a - T1c | N0      | M0 |
|                    | T2a       | N0      | M0 |
| <b>Stadium II</b>  | T2b, T2c  | N0      | M0 |
| <b>Stadium III</b> | T3a - T3b | N0      | M0 |
| <b>Stadium IV</b>  | T4        | N0      | M0 |
|                    | Jedes T   | N1      | M0 |
|                    | Jedes T   | Jedes N | M1 |

Zum Staging werden verschiedene Methoden angewandt, die im Folgenden näher beschrieben werden.

#### **2.4.2 Digital - Rektale Untersuchung (DRU)**

Die DRU wird im Rahmen der Früherkennung als schnelle, einfache und kostengünstige Untersuchung angewendet. Sie wurde in Deutschland 1971 als Screeningmethode zur Krebsvorsorge bei Männern ab dem 45. Lebensjahr eingeführt. Da 90% der Prostatakarzinome in der peripheren Zone liegen, ist diese Untersuchung zur Standarduntersuchung geworden. Allerdings kann eine benignen Umbau (z.B.: BPH, granulomatöse Prostatitis) einen malignen Befund vortäuschen [35]. Tumöröse Veränderungen können ab einer Größe von 0,2 ml ertastet werden. Bei 18% wird ein PCa allein durch die DRU entdeckt [2]. Ist ein DRU - Befund positiv, sollte unabhängig vom gemessenen PSA - Wert eine TRUS - gesteuerte Biopsie erfolgen. Bei negativem Befund ohne bestimmten PSA - Wert wird eine jährliche DRU empfohlen [36].

#### **2.4.3 PSA und PSA - Dichte**

Die Bestimmung des PSA - Serumwertes wird seit 1986 neben der DRU zum Screening des Prostatakarzinoms eingesetzt. Er stellt den wichtigsten Tumormarker in der Urologie dar und spielt sowohl bei der Früherkennung, dem Staging, der Verlaufskontrolle als auch bei der Tumornachsorge eine wichtige Rolle. Kein anderer Biomarker kann derzeit das PSA als Erstparameter beim Screening ersetzen [37].

Die Entdeckung des PSA und seine Nutzung als Tumormarker seit den 80er Jahren wurden ausführlich beschrieben [38]. Ein PSA - Wert kleiner 4 ng/ml wird als unbedenklich eingestuft. Bei diesem Grenzwert besteht die beste Sensitivität und Spezifität sowie ein positiv prädiktiver Wert von 25,1% [37]. Alterskorrigierte PSA - Grenzwerte vermeiden unnötige Biopsien bei älteren Männern und verbessern die Sensitivität bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) mit suspekten PSA - Werten [39].

Ein PSA - Wert zwischen 4 - 10 ng/ml gilt als suspekt. Der positiv prädiktive Vorhersagewert liegt in diesem Bereich bei 25 - 35%. Bei Werten über 10 ng/ml steigt dieser auf 50 - 80% an [40]. Aufgrund höherer Sensitivität und Spezifität als andere Verfahren (DRU, TRUS) ist die PSA - Bestimmung primäres Verfahren zur Früherkennung des PCa. Eine Kombination mit der DRU wird als sinnvoll erachtet [23].

Die PSA - Dichte ist der Quotient aus dem PSA - Wert und dem Organvolumen (durch TRUS bestimmt). Bei einem Schwellenwert von 0,15 µg/l wurde eine Verbesserung der PCa - Detektionsrate erzielt [37]. Werte < 0,15 µg/l sprechen eher gegen ein malignes Geschehen. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 78% [41]. Wird der Wert als Biopsieindikation angewendet, werden allerdings fast 50% der PCa übersehen. Auch die Bestimmung des Prostatavolumens kann ungenau sein [37]. In der klinischen Routine hat sich dieser Parameter daher für eine verbesserte PCa - Diagnostik bisher nicht bewährt.

### **Veränderungen des PSA - Wertes**

Die biologische Variabilität des PSA - Wertes liegt bei etwa 20% [42]. Somit können Veränderungen des PSA - Wertes im Serum zwischen verschiedenen Messungen vorliegen. Die BPH ist mit Abstand die häufigste Ursache einer PSA - Erhöhung. Prostatitis, Manipulation an der Prostata (DRU, TRUS, Katheteranlage), Radfahren oder Ejakulation können eine kurzfristige PSA - Erhöhung bewirken [23]. Studien konnten zeigen, dass Männer mit Prostatakrebs schnellere PSA - Anstiege als Männer ohne Prostatakrebs haben [43]. Ein PSA - Anstieg von über 0,75 ng/ml/Jahr bei Verwendung stets desselben Auswertungssystems wird als karzinomverdächtig angesehen [44]. Bei jüngeren Männern (< 60 Jahre) scheint ein PSA - Anstieg von 0,4 ng/ml/Jahr bereits prädiktiv für ein PCa zu sein [45].

### **2.4.4 Bildgebende Verfahren**

#### **Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Der TRUS wird seit 30 - 40 Jahren verwendet und zur Diagnostik der Tumorausdehnung genutzt. Die Größe bzw. das Prostatavolumen ist messbar und eine präzise Punktion unter Minimierung des Komplikationsrisikos möglich [37]. Prostatakarzinome erscheinen häufig echoärmer als das gesunde umliegende Prostatagewebe [46],

können jedoch durchaus isodens oder hyperdens imponieren. Insgesamt liegt die Sensitivität des TRUS deshalb nur bei 17 - 57% und die Spezifität bei 40 - 63% [47]. Seine Berechtigung findet der TRUS im Rahmen der Stanzbiopsie, welche ultraschallgestützt erfolgen sollte. Bei zu geringer Sensitivität wird der TRUS zum lokalen Staging nicht empfohlen [23]. Der Kontrastmittelultraschall und die Elastographie werden bei verbesserter Sensitivität zukünftig eine Rolle spielen [37].

## **MRT**

Die MRT - Untersuchung bei der Prostatadiagnostik hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die beste Methode ist derzeit die multiparazentrische MRT [37]. Obwohl die Detektionsrate von Karzinomen bei besserer Bildauflösung deutlich verbessert wird [48], ist dies bei hohem Kostenaufwand und Unpraktikabilität keine routinemäßige Untersuchung [49]. Tumore mit einem Gleason 3 + 3 bzw. 3 + 4 sind jedoch nicht sicher vom Normalgewebe zu unterscheiden und können übersehen werden. Der positive prädiktive Wert wird mit 98 - 100% beschrieben. Die MRT/US-Fusionsbiopsie kann neuerdings in Echtzeit mit der dynamischen Zielführung mittels TRUS kombiniert werden. Diese Methode gilt aktuell als genaueste zur Detektion von Prostatakarzinomen, trotzdem kann auf die systematische US - gestützte Biopsie nicht verzichtet werden, da ein relevanter Anteil von Karzinomen sonst übersehen wird [37]. Patienten mit einem Gleason Score von  $\geq 8$  oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT - oder CT - Untersuchung der Beckenorgane erhalten [23].

## **Knochenszintigraphie**

Die Knochenszintigraphie ist die sensitivste Methode zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen [2]. In über 90% ist der Knochen die primäre Lokalisierung von Fernmetastasen, bevorzugt sind Brust- und Lendenwirbelsäule, Beckenschaufeln und Rippen. Obwohl die Methode sehr sensitiv ist, ist sie nicht metastasenspezifisch [50]. Die Rate falsch - positiver Ergebnisse liegt bei 8% [30]. Eine Knochenszintigraphie wird erst bei PSA - Werten über 10 ng/ml, einem Biopsie Gleason Score  $\geq 8$  sowie Knochenschmerzen und/oder Frakturen empfohlen, denn bei einem PSA  $< 10$  ng/ml liegt die Rate an Knochenmetastasen bei nur 2,3% (1,7 - 3,0%) [23].

### **2.4.5 Prostatabiopsie**

Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:

1. kontrollierter PSA - Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren
2. karzinomverdächtiges Ergebnis bei der DRU
3. auffälliger PSA - Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)

Das Ergebnis der (ultraschallgestützten) Biopsie ist sowohl für die Diagnosestellung als auch die weiterführende Therapiemethode unbedingt notwendig. Leitliniengerecht sind 10 - 12 Gewebezylinder nach einem festen Schema aus den Regionen (Apex, Mitte, Basis) unter Antibiotikaschutz und lokaler Betäubung zu entnehmen [23].

Die Hauptaussage anhand der Biopsie ist die Dignität suspekter Areale. Im Falle einer malignen Läsion sind Lokalisation und histologischer Grad des Tumors entscheidend. Dieser erlaubt unter anderem eine Aussage über die Prognose der Krebserkrankung und ist im Einzelfall für die Wahl der Therapie (RPE, Strahlentherapie, AS, WW) sowie ggf. adjuvanter Therapieoptionen entscheidend [35].

### **2.5 Pathologisches Staging**

Das pathologische Staging erfolgt an der entfernten Prostata und beinhaltet die histologische Untersuchung des Organs, einschließlich der Samenblasen und Beckenlymphknoten, sofern eine pLA durchgeführt wurde. Es liefert somit eine wesentlich genauere Einschätzung der Tumorerkrankung und ist zur Abschätzung der Prognose erheblich exakter als das klinische Staging [35]. Sowohl Tumolvolumen als auch Differenzierungsgrad, extraprostatistische Ausbreitung und der chirurgische Schnitttrandstatus werden durch pathologisches Staging exakt ermittelt [2]. Das Präparat soll noch im Operationssaal in die Fixierlösung (Formaldehyd) verbracht und ohne vorherige Gewebentnahme an den Pathologen übersandt werden. Die wichtigsten pathologischen Kriterien für die Prognose nach RPE sind Tumorgrad, chirurgischer Schnitttrandstatus, Vorhandensein von extrakapsulärem Malignom, Invasion der Samenblasen sowie Beckenlymphknotenstatus [23].

In der Routinediagnostik wird nicht regelhaft das komplette Prostatektomiepräparat untersucht. Die Zuschneidetechnik (partiell oder komplett) richtet sich hier im Wesentlichen nach der Größe des Präparates und makroskopischem Befund [35].

## 2.6 Schnitttrandstatus

Nach der Prostatektomie werden die Präparate histopathologisch aufgearbeitet. Dies kann sowohl am frischen Präparat als auch nach 48 - stündiger Formalinfixierung (4% gepuffertes Formalin) geschehen. Makroskopisch erkennbare Kapseldefekte sollen mit einer anderen Farbe gekennzeichnet werden [35]. Eine Aufarbeitung in 3 - 4 mm dicken Ebenen wird empfohlen, wobei die apikale Region sowie optional die Basis zusätzlich quer zur Schnittfläche geteilt und ausgewertet werden sollten [2].

Positive Schnittländer liegen vor, wenn Tumorzellverbände den mit Tusche markierten Resektionsrand erreichen. Eine Tuschemarkierung sollte nur an Stellen mit intakter Kapsel erfolgen (falsch - positive Schnittländer!). Die Prostatakapsel ist nicht einheitlich zu identifizieren, so fehlt sie im Bereich der Apexregion, des Blasenausgangs und dem anterioren Stromalager. Hier fällt eine Beurteilung des Schnitttrandstatus schwer [35].

Die Häufigkeit positiver Schnittländer ist vom genutzten Prostatektomieverfahren, der Erfahrung des Operateurs und der Methode der histologischen Aufarbeitung abhängig. So finden sich positive Schnittländer nach RRP am häufigsten in der Apexregion, danach im Bereich des Blasenhalbes und den posterolateralen Anteilen. Im Vergleich dazu finden sich positive Schnittländer nach RPP meist im Bereich des Blasenhalbes. Für die LRP sind die Prädilektionsstellen positiver Schnittländer vor allem im Bereich der posterolateralen Prostataregion zu finden [51].

Die Rate positiver Schnittländer am Prostatektomiepräparat wird mit 11 - 38% angegeben. Resultierende rezidivfreie Überlebensraten werden mit 58 - 64% bei PSM verglichen mit 81 - 83% bei NSM beschrieben. Das Auftreten eines PSM ist nicht mit dem Kapseldurchbruch des Karzinoms bzw. einem pT3 - Stadium des PCa gleichzusetzen. Der knappe Resektionsrand ( $< 0,1$  mm) hat nicht unbedingt eine Bedeutung hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit und wird nicht regelhaft kommentiert. Falsch - positive Ergebnisse können sowohl durch die postoperative Aufbereitung als auch perioperative Manipulation entstehen. Ein intraoperativer Einschnitt in die Prostata sollte dem Pathologen berichtet werden. Es gibt unterschiedliche Ansichten darüber, ob solche Einschnitte als PSM oder NSM kategorisiert werden sollten und ob sie das Rezidivrisiko beeinflussen. Trotz des weit verbreiteten Konsens über die Bedeutung und klinische Relevanz der genauen Dokumentation des Schnitttrandstatus gibt es noch immer große Variabilität in seiner Berichterstattung durch Pathologen. Eine einheitliche Vorgehensweise bei der Bewertung ist zwingend erforderlich [52].

## **2.7 Therapeutische Optionen des lokalisierten Prostatakarzinoms**

### **2.7.1 Watchful Waiting (WW)**

WW bezeichnet die passive Beobachtung des lokal begrenzten PCa bis zur Krankheitsprogression, gefolgt von sekundärer symptomorientierter Therapie (Hormontherapie, Radiatio). Es ist eine palliative Strategie mit verzögerter Behandlung (deferred treatment). Auf die Tatsache, dass die RPE das Gesamtüberleben verbessert, sollte dennoch hingewiesen werden [23]. Bei einer Lebenserwartung unter 10 Jahren, Patientenpräferenz oder gravierender Komorbiditäten des Patienten soll diese Strategie in Betracht gezogen werden. Das krebsspezifische Überleben unter WW liegt bei 82% - 95% nach 10 Jahren und bis 80% nach 15 Jahren [2].

Der Vorteil der Operation gegenüber WW in Bezug auf die Mortalität ist am größten bei Männern < 65 Jahren und bei Patienten mit einem intermediate PCa. Allerdings wird die RPE ebenfalls mit einem reduzierten Risiko von Metastasen bei älteren Männern assoziiert [53]. Da auf lange Sicht eine beschleunigte Tumorprogression erfolgen kann, sollte bei Männern mit einer Lebenserwartung über 15 Jahren eine aktive Behandlung in Betracht gezogen werden [54].

### **2.7.2 Active Surveillance (AS)**

Active Surveillance hat das Ziel, die nicht notwendige Behandlung von Männern mit low-grade Karzinomen zu vermeiden und somit Nebenwirkungen einer Therapie zu umgehen, damit die Lebensqualität des Patienten uneingeschränkt bleibt. Sie wird trotz der Gefahr, einen insignifikanten Tumor zu unterschätzen, als sichere Methode mit kurativer Intention eingeschätzt. Zur Erkennung einer Tumorprogression werden regelmäßige Kontrollen des PSA - Wertes und wiederholte Biopsien durchgeführt [37].

Die aktive Überwachung wird beim Vorliegen einer der folgenden Risikofaktoren beendet und eine kurative Therapie empfohlen: PSA - Verdoppelungszeit unter 3 Jahren, zunehmender Tastbefund (T3), mehr als 2 tumortragende Stanzzyylinder bei der Re-Biopsie oder Gleason Score > 6 [23]. In einer der größten Studien zu diesem Thema lag das Gesamtüberleben nach 8 Jahren bei 85% und das krankheitsspezifische Überleben bei 99% [55]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass Patienten mit Prostatakrebs der D'Amico Hochrisikogruppe wahrscheinlich von der radikalen Prostatektomie profitieren, während günstigere Tumorstadien mit der Strategie der Active Surveillance ausreichend versorgt wurden [56].

### **2.7.3 Offene radikale Prostatektomie**

Obgleich es in der Therapie des PCa mehrere Optionen für die Therapie gibt, sind die chirurgischen Methoden in Europa eine der am häufigsten angewandten. Die RPE umfasst die vollständige Entfernung der Prostata mit Kapsel, beider Samenblasen und oft beidseitige pLA [35].

#### **Radikale Retropubische Prostatektomie (RRP)**

Die RRP war bis 2011 die weltweit am häufigsten angewendete operative Methode [57] und Goldstandard zur chirurgischen Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms [58]. Die ersten Ergebnisse der radikalen retropubischen Prostatektomie wurden 1945 durch Millin veröffentlicht [59]. Seit den 80er Jahren verbesserte Walsh die retro-pubische Technik, indem er anatomische und funktionelle Verhältnisse aufzeigte. Dies verringerte intraoperative Blutverluste und verbesserte Resultate der Potenz und der Kontinenz [60]. Die Lymphknotenentnahme ist möglich [61], als nachteilig wird die Gefahr eines höheren Blutverlustes bei Verletzung des dorsalen Plexus angesehen.

#### **Radikale Perineale Prostatektomie (RPP)**

Hugh-Hampton Jung beschrieb die erste radikale perineale Prostatektomie 1905 [62]. Ende der siebziger Jahre wurde dieses Verfahren bei fehlender Möglichkeit einer pelvinen Lymphadenektomie (pLA) zunehmend durch das retropubische Verfahren ersetzt. Mit Verbesserung des präoperativen Stagings und damit selektiverem Gebrauch von pLA wurde dieser Nachteil relativiert [63]. Durch Kombination mit der Laparoskopie ist eine Beckenlymphadenektomie bei geringer Morbidität möglich [62]. Der perineale Zugang biete eine angepasste Visualisierung der urethralen Dissektion und Anastomose mit dem Ergebnis einer ausgezeichneten Kontinenz an. Es wird ein niedrigerer Blutverlust als beim retropubischen Zugang beschrieben bei gleichem onkologischen Outcome [64].

### **2.7.4 Minimal invasive radikale Prostatektomie**

#### **Laparoskopische Prostatektomie (LRP)**

Die LRP hat sich zu einem weltweit angewendeten Verfahren bei der operativen Therapie des lokalisierten PCa entwickelt [65]. Sie kann trans- oder extraperitoneal in aufstei-

gender oder absteigender Richtung durchgeführt werden und zusätzlich roboter-assistiert erfolgen. Die LRP wurde zuerst von Schuessler et al. beschrieben und 1992 erstmalig durchgeführt. Es zeigten sich keine Vorteile gegenüber der ORP in Hinblick auf Tumorentfernung und Konvaleszenz bei einer mittleren Operationszeit von 9,4 Stunden [66]. Eine standardisierte Technik für die LRP mit niedriger Morbidität wurde von den Franzosen Guillonnet und Vallancien 1997 entwickelt [67]. Bei nun vorhandener Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde die LRP von mehreren großen Zentren übernommen, unter anderem auch 1999 an der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte. Heutzutage hat sich die LRP zu einer onkologisch sicheren Therapieform etabliert, welche vergleichbare Ergebnisse mit der offenen Technik aufweist [68].

### **Roboterassistierte Laparoskopische Prostatektomie (RALP)**

Durch Einbringen verfeinerter Technologie der Roboterinstrumente (z.B.: dem daVinci® System) ist der Operateur in der Lage, mit ihnen zu arbeiten als wären sie Teil des menschlichen Handgelenkes. Zusätzlich verschafft die überlegene dreidimensionale Ansicht, die durch dieses Robotersystem angeboten wird, eine beispiellose Visualisierung der periprostatistischen Anatomie. Es wurde zunächst die Meinung vertreten, dass die Robotertechnologie nicht notwendig sei und das gleichwertige postoperative Ergebnisse ohne Roboter erzielt werden [69]. Aktuell ersetzt die RALP die RRP als Goldstandard in den USA und wird auch in Europa zunehmend häufiger zur Therapie des lokalisierten PCa angewendet [2].

#### **2.7.4.1 Nebenwirkungen in der operativen Behandlung**

##### **Morbidität und Mortalität**

Die perioperative Mortalität ist gering. Hansen *et al.* geben die postoperative Mortalität nach RPE mit 0,2% in 30 Tagen, 0,5% in 60 Tagen und 0,6% innerhalb von 90 Tagen an [70]. Diesbezüglich ergab eine große Populationsstudie aus Schweden eine 30-Tages Mortalität nach RPE von nur 0,11% [71]. Nach LRP scheinen weniger häufig Komplikationen im Vergleich mit der RPE aufzutreten [68]. Eine groß angelegte Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2008 favorisierte die LRP und die RALP gegenüber der RRP. Es zeigten sich für diese Verfahren ein geringerer Blutverlust mit weniger notwendigen Bluttransfusionen, kürzere Dauerkatheterliegezeiten und verringerte Komplikationsraten insgesamt [72].



## **Erektile Dysfunktion (ED) und Inkontinenz**

Die erektile Funktion wird durch sämtliche Methoden der aktiven Prostatakrebsbehandlung negativ beeinflusst. Obwohl die RRP der Goldstandard für die Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms darstellt, liegen die Raten ED in selektierten Serien bei bis 80% [73]. Magheli *et al.* untersuchten die Rate erektiler Dysfunktion bei Patienten nach RRP und LRP mit uni/bilateralem Nerverhalt. Es zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied im Outcome dieser Variable gibt [74]. Erholungsraten bei der ED liegen bei 53,6% (nach 6 Monaten), 65,0% (nach 12 Monaten) und 67,5% (nach 24 Monaten) [75]. Der bilaterale Nerverhalt scheint einen Vorteil hinsichtlich der ED gegenüber einseitigem Nerverhalt aufzuweisen. Potenzraten nach LRP werden diesbezüglich mit 82% gegenüber 40% nach 2 Jahren angegeben [76].

In der Literatur wird die Kontinenzrate in Abhängigkeit vom gewählten Operationsverfahren kontrovers diskutiert. So wiesen Touijer *et al.* ein höheres Risiko für Inkontinenz nach LRP im Vergleich zu RRP (HR 0,56,  $p < 0,005$ ) nach [77]. Auch Poulakis zeigte eine erhöhte Inkontinenzrate nach LRP [78]. Dem gegenüber favorisierten Ficarra *et al.* in ihrem Review die LRP gegenüber der RRP bezüglich resultierender Inkontinenzraten [72]. Ältere Patienten  $> 70$  Jahre zeigen postoperativ insgesamt eine schlechtere Kontinenz [78]. Interessanterweise scheint die Kontinenzrate bei Patienten mit stattgehabtem Nerverhalt höher zu sein. So zeigen Patienten mit bilateralem Nerverhalt eine 1,8-fach höhere Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Erholung der Kontinenz [79]. Erholungsraten bei Patienten nach nerverhaltender Prostatektomie sind mit 89,5%, 94,7%, und 97,0% in einem 6 -, 24 -, und 36 - Monats Follow-Up beschrieben [75]. Deshalb wird auch bei präoperativ bestehender ED der Nerverhalt in Hinblick auf die verbesserte Kontinenzrate empfohlen.

### **2.7.4.2 Adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie**

Patienten mit ungünstigen pathologischen Ergebnissen (PSM, Kapselinfiltration) im Prostatektomiepräparat können von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren. Eine Metaanalyse an 1.743 Patienten zeigte einen Vorteil im RFS für Patienten mit pT3 oder PSM und adjuvanter Strahlentherapie (HR 0,47,  $p < 0,00001$ ) im Vergleich mit aktiver Beobachtung [80]. Auch ein groß angelegtes Review kam zu dem Resultat, dass sowohl die lokale Tumorkontrolle als auch das RFS bei Patienten mit fortgeschrittenen

Tumorstadien nach RPE durch adjuvante Strahlentherapie (60 Gy) signifikant verbessert werden konnte [81]. Eine adjuvante Hormontherapie scheint das Outcome der Patienten ebenfalls zu verbessern. Das RFS nach 5 und 10 Jahren zeigt sich nach adjuvanter Hormontherapie signifikant erhöht [82].

Die S3 - Leitlinie für das Prostatakarzinom empfiehlt die Hormontherapie bei einer PSA - Verdopplungszeit < 3 Monate, symptomatischer lokaler Progression sowie bei nachgewiesener Fernmetastasierung. Eine adjuvante Radiotherapie soll bei einem Tumorstadium pT3 N0 mit PSM angeboten werden [23].

### **2.7.5 Strahlentherapie**

Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten PCa. Sie stellt eine Behandlungsalternative für Patienten ab dem 70. Lebensjahr bzw. einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren dar, bei Ablehnung der chirurgischen Intervention oder Vorliegen medizinischer Kontraindikationen für operative Verfahren. Bei hohem Risikoprofil wird zusätzlich eine Hormontherapie empfohlen [23]. Im Tumorstadium T1 und T2 stellt die Strahlentherapie eine vollwertige kurative Alternative zur Prostatektomie dar [83].

Allerdings, einer aktuellen Populationsstudie an 34.515 Männern aus Schweden zu Folge, ist die Wahrscheinlichkeit ein nicht metastasiertes Prostatakarzinom für 15 Jahre zu überleben höher, wenn Patienten sich für eine radikale Prostatektomie statt für Radiotherapie entscheiden [84].

Bei der internen Bestrahlung (Brachytherapie) werden radioaktive Quellen wie Iodine-125 oder Palladium-103 (Seeds oder Nadeln) direkt in die Prostata drüse oder das umgebende Gewebe eingepflanzt, um eine hohe Strahlungs-dosis direkt beim Tumor zu erzeugen und umliegendes Gewebe zu schonen. Für diese Therapie ist eine ausgezeichnete kurzfristige Krebssteuerrate berichtet worden. Mit den ASTRO Ausfallkriterien sind 5 - und 7-jährige progressionsfreie Überlebensschätzungen von 85% und 80% angegeben worden [85]. Ein groß angelegtes Review beschreibt das progressionsfreie Überleben hierbei mit 79 - 100% und die lokale Tumorkontrolle mit 97 - 100% [86].

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenselektion**

##### **Einschlusskriterien**

Die in die Betrachtung eingeschlossenen Patienten wurden im Zeitraum zwischen 1999 und 2007 an der Klinik für Urologie in der Charité Campus Berlin Mitte aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms mittels transperitonealer laparoskopischer radikaler Prostatektomie operiert. Der postoperative stationäre Aufenthalt betrug bei komplikationslosem Verlauf drei bis fünf Tage.

Es wurden alle Altersgruppen und Tumorstadien, sofern als lokal begrenzt eingestuft (cT1a - c, cT2a - c, N0, M0), nach komplettem Staging zur Graduierung des Tumors einbezogen.

Zum präoperativen Staging wurden das Ergebnis der DRU, der präoperativ erhobene PSA - Wert, TRUS, das Prostatavolumen, der Gleason Score der Biopsie und das klinische Stadium herangezogen.

Komplette postoperative Datensätze (das pathologische Stadium, der postoperative PSA - Wert, der Gleason Score aus dem Präparat) waren für 1.845 Patienten des Kollektivs vorhanden. Angaben, ob ein biochemisches Rezidiv vorlag oder nicht, waren für 95,1% aller Patienten verfügbar.

##### **Ausschlusskriterien**

Die Eingriffe wurden von insgesamt neun Operateuren durchgeführt. Drei davon (v.a. aus den USA), die jedoch nur eine geringe Anzahl LRPs durchführten, waren Gastärzte an der Charité. Patienten, welche von diesen Urologen operiert wurden, wurden nicht betrachtet. Patienten mit einem klinischen Stadium cT - 4 (Infiltration des PCa in umgebende Strukturen) wurden in diese Studie ebenfalls nicht eingeschlossen. Auch Patienten, bei denen ein Großteil der benötigten Daten für die Nachbeobachtung fehlt, wurden ausgeschlossen.

### 3.2 Datengewinnung

Alle Patienten wurden präoperativ ausführlich über den Inhalt der Studie aufgeklärt und haben schriftlich der Datenerfassung und Auswertung zugestimmt.

Die Patientendaten wurden in einer Excel®-Tabelle erfasst und archiviert. Diese beinhaltet sämtliche erhobene prä-, intra- und postoperative Informationen zu jedem einzelnen Patienten.

Die folgenden klinisch-pathologischen Eigenschaften wurden erhoben und ausgewertet.

**Präoperativ:** Patientenalter bei Operation, präoperativer PSA (sowohl eigen - als auch fremd - PSA), BMI des Patienten, im TRUS ermitteltes Prostatavolumen, Gleason Score aus der Stanzbiopsie, klinisches Stadium (cT), Risikoklassifikation nach D'Amico.

**Intraoperativ:** Operateur, Dauer der Operation, Komplikationen während des Eingriffs, erfolgte pLA, Nerverhalt (ohne, unilateral, bilateral).

**Postoperativ:** pathologisches Stadium (pT), Schnitttrandstatus: Hier erfolgte die Einteilung in R0 (kein Residualtumor), R1 (mikroskopisch sichtbarer Residualtumor) und R2 (makroskopisch sichtbarer Residualtumor).

Weiterhin wurden Größe der Prostata, Gleason Score nach LRP, Lymphknotenstatus, PSA - Progress im genannten Nachbeobachtungszeitraum, weiterführende Therapien sowie die Dauer des postoperativen (rezidivfreien) Überlebens und ggf. der Todesursache betrachtet. Vom kompletten Kollektiv verstarben bei insgesamt 51 Todesfällen 6 Patienten an Prostatakrebs.

**Stratifizierung:** Das Alter des Patienten und die Größe der Prostata wurden als kontinuierliche Variablen betrachtet, während das klinische Stadium, der Gleason Score in der Biopsie und nach LRP, die extraprostatistische Ausbreitung, Samenblaseninvasion, Lymphknotenbefall und der Schnitttrandstatus als kategoriale Variablen ausgewertet wurden. Der PSA - Wert, der Gleason Score in der Biopsie und nach LRP wurden wie folgt stratifiziert:

PSA - Wert:  $\leq 10,0$  ng/ml,  $> 10,0$  ng/ml bis  $\leq 20$  ng/ml und  $> 20$  ng/ml.

Biopsie und LRP Gleason score:  $< 7$ ,  $= 7$  und  $> 7$ .

**Pathologische Begutachtung:** Sämtliche Prostatektomiepräparate wurden fixiert und standardisiert in 4 - 5 mm breite Querschnitte zerlegt. Die pathologische Auswertung dieser Präparate wurde hauptsächlich von zwei Uropathologen der Charité oder unter deren Supervision ebenfalls nach standardisierten Protokollen durchgeführt.

Als positiver postoperativer Schnittrand wurden Tumorzellen definiert, die nach Anfärben den operativen Resektionsrand erreichten [35].

**Stadieneinteilung:** Präoperativ wurde das klinische Stadium des PCa im Staging bestimmt. Hierbei erfolgte eine Klassifizierung in cT1 (DRU unauffällig, durch Stanzbiopsie entdeckt), cT2 (DRU auffällig, organbegrenzt) und cT3 (DRU auffällig, extraprostatische Ausbreitung). Das pT - Stadium wurde folgendermaßen eingeteilt: organbegrenzt, extraprostatische Ausbreitung, Samenblasen- und Lymphknotenbefall.

**Risikostratifizierung:** Zusätzlich wurden die Patienten nach der D'Amico Klassifizierung in niedriges, mittleres und hohes Risiko eingeteilt [87]. Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko nach D'Amico wurden definiert durch einen präoperativen PSA - Wert von 10 ng/ml oder weniger, dem klinischen Stadium T1c oder T2a sowie einem Gleason Score von 6 in der Biopsie und kleiner.

Patienten mit mittlerem Risiko hatten einen PSA - Wert größer als 10 ng/ml, aber nicht mehr als 20 ng/ml, ein klinisches Stadium T2b und einen Gleason Score von 7.

Schließlich gehörten zur Patientengruppe mit hohem Risiko jene, die einen präoperativen PSA - Wert von mehr als 20 ng/ml, ein klinisches Stadium T2c und einen Biopsie Gleason Score größer als 7 aufwiesen.

**Datenakquise:** Als Grundlage der Datengewinnung wurden die Krankenakten, Patientenkurven, OP - Protokolle (Vorgehen, Lagerung, Komplikationen, Operateur, Operationszeit, chirurgische Technik, Nerverhalt, Lymphknotenentfernung), pathologische Befunde (intraoperative Schnellschnitte, postoperative Begutachtung des gesamten Präparates), sämtliche Arztbriefe sowie prä- und postoperative Befunde (vorherige Interventionen, Lymphknotenmetastasen) verwendet.

Bereits vorhandene Patientendaten wurden digitalisiert. Des Weiteren wurden schriftliche Befunde und telefonische Daten der niedergelassenen Urologen und der Patienten selbst während der Nachsorge aufgenommen (z.B.: Erektionsfähigkeit, Inkontinenz und PSA - Werte).

In dem Follow-Up (medianer Follow-Up 56 Monate) wurden die Patienten konsekutiv bzw. nach Versterben deren Angehörige telefonisch kontaktiert und zum postoperativem Krankheitsverlauf, Genesung sowie aktuell bestehenden Beschwerden befragt. Im Fokus stand unter anderem die Beobachtung der PSA - Werte und einem damit eventuell verbundenem Rezidiv sowie die weitere Behandlung der Erkrankung. Bei den Patienten nach RPE wird im Rahmen der Tumornachsorge leitliniengerecht in

den ersten zwei Jahren nach Therapieende vierteljährlich der PSA - Wert bestimmt. Im folgenden dritten und vierten Jahr nach Behandlung erfolgt diese Bestimmung halbjährlich und ab dem fünften Jahr findet noch eine jährliche PSA - Wert Kontrolle statt [23]. Die in der Studie eingeflossenen Parameter sind zur besseren Übersicht in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5 Erhobene Parameter unserer Kohorte**

| <b>Präoperativ</b>          | <b>Intraoperativ</b> | <b>Postoperativ</b>                  |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Alter bei Operation         | Operateur            | Postoperativer PSA - Wert, Verlauf   |
| Präoperativer PSA - Wert    | Operationszeit       | Komplikationen (früh, spät)          |
| DRU, TRUS                   | Komplikationen       | Positive Schnittränder, Lokalisation |
| BMI                         | Nerverhalt           | pT - Stadium, Gleason Score          |
| Stattgehabte Therapien      | pLA                  | R0 bzw. R1 - Status                  |
| cT - Stadium, Gleason Score |                      | Weiterführende Therapien             |

**Patientendaten:** Das Durchschnittsalter der gesamten Kohorte lag bei 62 Jahren mit einem BMI von 26,6 kg/cm<sup>2</sup> und einem Prostatavolumen von 52,8 cm<sup>3</sup>. Der durchschnittliche PSA - Wert lag bei 8,23 ng/ml (Spanne 0,01 - 50,70). Nach der D'Amico Klassifikation wurde bei 50,4% ein niedriges, 38,8% ein mittleres und 10,8% ein hohes Risiko festgestellt. Die Verteilung nach klinischem Tumorstadium ergab 64,9% bei cT1, 34,6% bei cT2 und 0,5% bei cT3 mit einem präoperativem Gleason Score < 7 bei 68,8%, gleich 7 bei 25,0% und > 7 bei 6,2%. Ein Gleason Score < 7 nach LRP zeigte sich bei 35,9%, ein GS gleich 7 bei 47,4% und > 7 bei 16,6% aller Patienten. Organbegrenztetes Tumorwachstum wurde bei 71,3% und extraprostatiche Ausbreitung bei 20,5% der Männer festgestellt. Eine Samenblaseninfiltration trat bei 6,7% und Lymphknotenbefall bei 3,2% auf. Nerverhalt fand bei 37,3% statt, davon 24,3% unilateral und 13,0% bilateral. Bei 62,7% erfolgte kein Erhalt des neurovaskulären Bündels.

Klinisches und pathologisches Staging wurden nach der TNM - Klassifikation von 2003 (6. Auflage) durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Datensammlung und -auswertung war die klassische Trichotomisierung des Gradings nach WHO (G1, G2, G3/G4) von 2004 Standard (G1 = GS 2 - 4, G2 = GS 5 - 6, G3 = GS 7 - 10), die somit dieser Arbeit als Bezugsgrundlage dient.

Die aktuellste Überarbeitung der 7. Auflage des TNM - Atlas der UICC (2009) zeigt eine neuere Gruppierung: G1 = GS 2 - 6, G2 = GS 7, G3 = GS 8 - 10 [23]. Diese wurde aus eben genanntem Grund bei der Datenauswertung in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht berücksichtigt.

### **3.3 Statistik**

Das onkologische Ergebnis, repräsentiert durch das Vorliegen eines entsprechenden biochemischen Rezidivs (BCR), wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse mit dem Log-Rank-Test ausgewertet.

Das BCR wurde definiert als ein PSA - Wert von  $\geq 0,2$  ng/ml mindestens sechs Wochen nach der LRP. Ein auffälliger PSA - Wert im Rahmen der Tumornachsorge wurde jeweils durch einen weiteren Test kontrolliert und bestätigt.

Unterschiede im rezidivfreien Überleben für jede Variable wurden mit dem Log-Rank-Test analysiert. Die univariate Analyse möglicher Prädiktoren des rezidivfreien Überlebens wurde unter Verwendung der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Statistisch signifikante Prädiktoren wurden dann einer multivariablen Analyse unterzogen und als unabhängige Prognosefaktoren für ein biochemisches Rezidiv erklärt, wenn statistische Signifikanz erreicht wurde.

Ein ähnliches Modell mit univariater und multivariabler logistischer Regressionsanalyse wurde für die Analyse unabhängiger Prädiktoren eines positiven Schnittrandstatus eingesetzt. Alle statistischen Analysen waren zweigeteilt.

Zur Untersuchung der Signifikanz von Einflussvariablen (D'Amico Risiko, cT - Stadium, Gleason Score in der Biopsie und nach LRP, pT - Stadium und Nerverhalt) auf den Schnittrandstatus wurde der Fisher Test genutzt.

Mit dem unpaaren T-Test wurde untersucht, wie sich die gefundenen Mittelwerte von Patientenalter, BMI, Prostatavolumen, PSA - Wert, Operationszeit und Follow-Up der schnittrandpositiven und schnittrandnegativen Patienten zueinander verhalten. Der Mann-Whitney-U-Test ermittelte Mittelwertunterschiede zwischen den eben genannten Variablen in den beiden Gruppen. Unterschiede wurden immer dann als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p - Wert kleiner als 0,05 war ( $p < 0,05$ ).

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kohorte bestand aus 1.845 Patienten. Insgesamt hatten 1308 Patienten (70,9%) einen negativen Schnittrandstatus und 537 Patienten (29,1%) einen positiven Schnittrandstatus.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit der gesamten Gruppe lag durchschnittlich bei  $60 \pm 27$  Monaten (maximal 135 Monate). In der Gruppe der schnittrandnegativen Patienten lag dieser bei  $61 \pm 26$  Monaten und in der Gruppe der schnittrandpositiven Patienten bei  $62 \pm 28$  Monaten. Der mediane Follow-Up für beide Gruppen liegt bei 56 Monaten.

### 4.1 Einfluss von Patientenvariablen auf den Schnittrandstatus

#### 4.1.1 Patientenalter

Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse des Schnittrandstatus (**0 = negativ, 1 = positiv**) nach laparoskopischer Prostatektomie bezogen auf das mittlere Patientenalter bei Operation. Patienten mit einem negativen Schnittrand in der pathologischen Untersuchung waren im Durchschnitt  $62 \pm 5,9$  Jahre alt. Der jüngste Patient war 43 und der Älteste 75 Jahre alt (Median 63,0).

Die Patienten in der Gruppe mit einem positiven Schnittrand nach laparoskopischer Prostatektomie waren durchschnittlich  $62,1 \pm 6,0$  Jahre alt. Hier war der jüngste Patient 37 und der älteste ebenfalls 75 Jahre alt (Median 63,0).

**Tabelle 6 Einfluss von Patientenalter auf den Schnittrandstatus**

| Patientenalter (Jahre)              | Schnittrandstatus |                | p - Wert    |
|-------------------------------------|-------------------|----------------|-------------|
|                                     | 0                 | 1              |             |
| Mittelwert $\pm$ Standardabweichung | $62,0 \pm 5,9$    | $62,1 \pm 6,0$ | $p = 0,569$ |
| Median                              | 63,0              | 63,0           |             |
| Range                               | 43 - 75           | 37 - 75        |             |

Es zeigte sich somit in dieser Kohorte keine Korrelation zwischen dem bestehenden Patientenalter bei Operation und dem Schnittrandstatus ( $p = 0,569$ ).

#### 4.1.2 Body Maß Index (BMI)

Der BMI errechnet sich als Quotient aus dem Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße eines Patienten. Als Normalgewicht gilt ein BMI zwischen 19 - 25  $\text{kg/m}^2$ .



Im Bereich von 26 - 30 kg/m<sup>2</sup> gilt eine Person als übergewichtig, bei einem BMI größer 30 kg/m<sup>2</sup> als adipös.

In Tabelle 7 ist dargestellt, wie sich der BMI der jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der Operation in Bezug auf den resultierenden Schnittrandstatus auswirkt.

Der durchschnittliche BMI in der Gruppe der schnittrandnegativen Patienten lag bei 26,5 ± 3,2 kg/m<sup>2</sup>. Der kleinste BMI lag bei 17,4 kg/m<sup>2</sup> und der größte bei 42,1 kg/m<sup>2</sup> (Median 26,2). Bei den schnittrandpositiven Patienten ergab sich ein ähnlicher Mittelwert von 26,7 ± 3,1 kg/m<sup>2</sup>. Hier betrug der kleinste BMI 17,0 kg/m<sup>2</sup> und der größte 39,1 kg/m<sup>2</sup> (Median 26,3).

**Tabelle 7 Einfluss von BMI auf den Schnittrandstatus**

| Body Maß Index (kg/cm <sup>2</sup> ) | Schnittrandstatus |             | p - Wert  |
|--------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
|                                      | 0                 | 1           |           |
| Mittelwert ± Standardabweichung      | 26,5 ± 3,2        | 26,7 ± 3,1  | p = 0,301 |
| Median                               | 26,2              | 26,3        |           |
| Range                                | 17,4 - 42,1       | 17,0 - 39,1 |           |

Es resultierte somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI der Patienten bei Operation und dem nachfolgenden Schnittrandstatus (p = 0,301).

#### 4.1.3 Volumen der Prostata

Bei der Betrachtung des Prostatavolumens (Tabelle 8) zeigte sich ein durchschnittliches Prostatavolumen von 54,0 ± 21,8 cm<sup>3</sup> bei Patienten mit einem negativen postoperativen Schnittrandstatus. Das Prostatavolumen betrug minimal 19 cm<sup>3</sup> und maximal 185 cm<sup>3</sup> (Median 50,0).

Das durchschnittliche Volumen der Prostata bei schnittrandpositiven Patienten lag bei 49,8 ± 16,8 cm<sup>3</sup>. Hier reichten die Volumina von minimal 17 cm<sup>3</sup> bis maximal 123 cm<sup>3</sup> (Median 48,0).

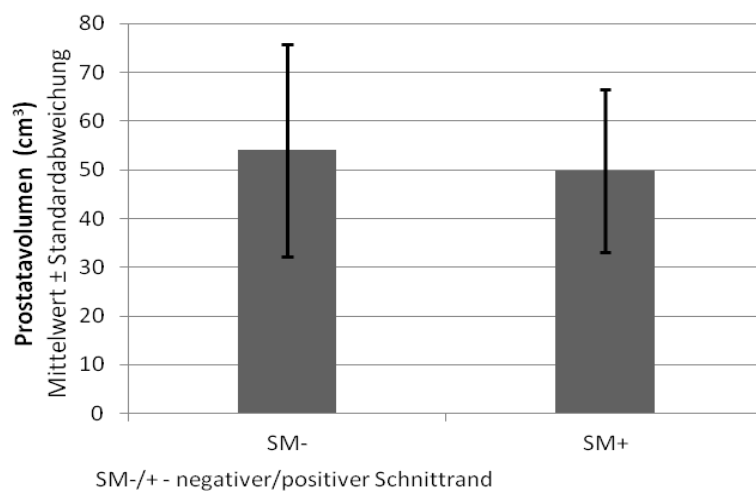
**Tabelle 8 Einfluss von Prostatavolumen auf den Schnittrandstatus**

| Prostatavolumen (cm <sup>3</sup> ) | Schnittrandstatus |             | p - Wert  |
|------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
|                                    | 0                 | 1           |           |
| Mittelwert ± Standardabweichung    | 54,0 ± 21,8       | 49,8 ± 16,8 | p = 0,001 |
| Median                             | 50                | 48          |           |
| Range                              | 19 - 185          | 17 - 123    |           |

Das durchschnittliche Prostatavolumen zeigte sich folglich in der Gruppe der schnittrandnegativen Patienten statistisch signifikant größer als in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,001$ ). Somit treten positive Schnittränder häufiger bei kleineren Prostataedrüsen auf. Dies weist auf eine inverse Korrelation zwischen diesen beiden Variablen in der untersuchten Kohorte hin.

Abbildung 1 verdeutlicht den eben beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und nachfolgendem Schnittrandstatus graphisch.

**Abbildung 1 Abhängigkeit von Prostatavolumen und Schnittrandstatus**



#### 4.1.4 PSA - Wert

Bei schnittrandnegativen Patienten lagen die präoperativen PSA - Werte im Durchschnitt bei  $7,54 \pm 4,91$  ng/ml. Dabei lag der niedrigste PSA - Wert bei 0 ng/ml und der höchste bei 50,6 ng/ml (Median 6,66 ng/ml) (siehe dazu Tabelle 9).

Vergleichend lagen bei schnittrandpositiven Patienten die präoperativ erhobenen PSA -Konzentrationen durchschnittlich bei  $9,92 \pm 6,93$  ng/ml. Dabei betrug der minimale PSA - Wert 0,1 ng/ml, während der maximale bei 50,7 ng/ml lag (Median 8,21 ng/ml).

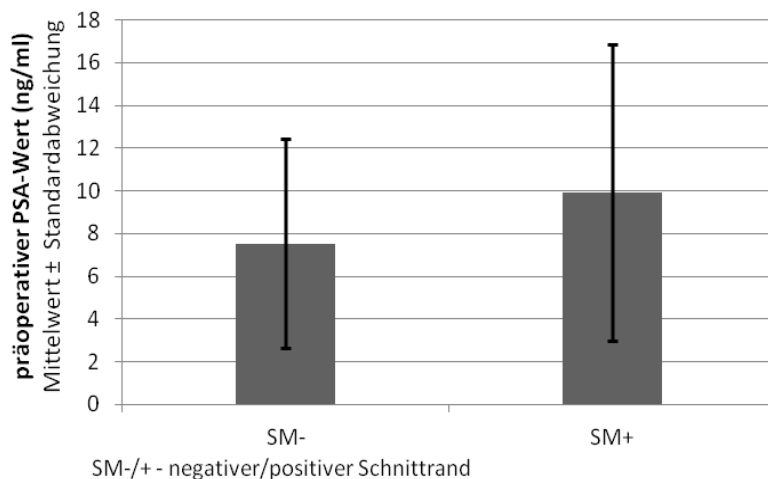
**Tabelle 9 Einfluss von präoperativem PSA - Wert auf den Schnittrandstatus**

| Eigene und fremd PSA (ng/ml)    | Schnittrandstatus |             | p - Wert     |
|---------------------------------|-------------------|-------------|--------------|
|                                 | 0                 | 1           |              |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 7,54 ± 4,91       | 9,92 ± 6,93 | $p < 0,0001$ |
| Median                          | 6,66              | 8,21        |              |
| Range                           | 0 - 50,6          | 0,1 - 50,7  |              |

Diese Wechselseitigkeit zwischen präoperativ erhobenem PSA - Wert und positivem Schnittrandstatus ist als statistisch hoch signifikant anzusehen ( $p < 0,0001$ ).

Der Zusammenhang von präoperativem PSA - Wert und postoperativem Schnittrandstatus ist in der folgenden Grafik (Abbildung 2) dargestellt.

**Abbildung 2 Abhängigkeit von präoperativem PSA-Wert und Schnittrandstatus**



## 4.2 Einfluss von Tumorvariablen auf den Schnittrandstatus

### 4.2.1 Gleason Score in der Biopsie und nach LRP

In der folgenden Tabelle 10 ist der postoperative Schnittrandstatus in Bezug auf den präoperativen Gleason Score dargestellt.

Bei einem Gleason Score kleiner 7 in der Biopsie hatten 886 von 1.204 Patienten (73,6%) postoperativ einen negativen Schnittrandstatus, während 318 Patienten (26,4%) einen positiven Schnittrandstatus aufwiesen.

Hatten die Patienten im präoperativen Staging einen Gleason Score von genau 7 Punkten, zeigten sich postoperativ 302 von 437 Patienten (69,1%) mit negativem und 135 Patienten (30,9%) mit positivem Schnittrandstatus.

Bei einem Gleason Score größer 7 in der Stanzbiopsie war der Schnittrandstatus bei 55 von 108 Patienten (50,9%) negativ und bei 53 Patienten (49,1%) positiv.

Somit zeigte sich in dem betrachteten Patientenkollektiv, dass mit steigendem Gleason Score in der Biopsie die Rate positiver Schnittränder entsprechend zunahm.

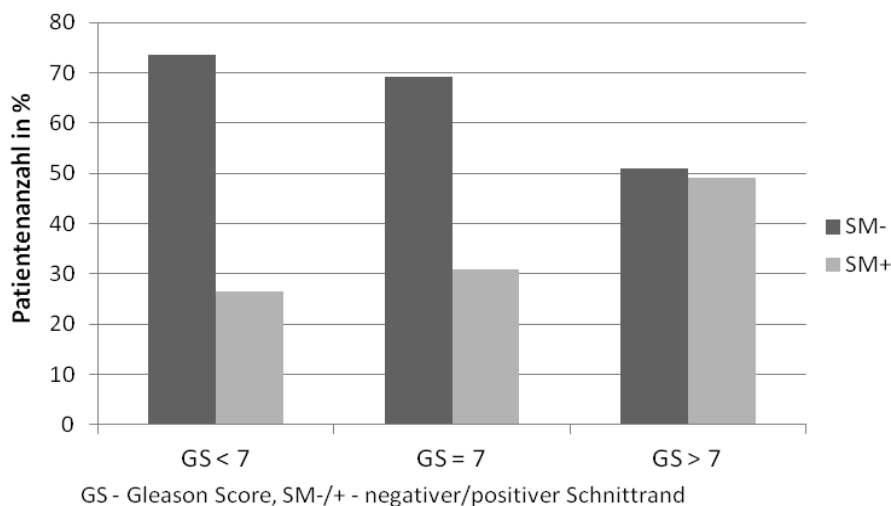
**Tabelle 10 Einfluss von Gleason Score der Biopsie auf den Schnittrandstatus**

| Gleason Score<br>Biopsie, Anzahl (%) | Schnittrandstatus |                  | p - Wert   |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|------------|
|                                      | 0                 | 1                |            |
| <b>GS &lt; 7</b>                     | 886/1.204 (73,6)  | 318/1.204 (26,4) | p < 0,0001 |
| <b>GS = 7</b>                        | 302/437 (69,1)    | 135/437 (30,9)   |            |
| <b>GS &gt; 7</b>                     | 55/108 (50,9)     | 53/108 (49,1)    |            |

Aus diesen Resultaten ergibt sich, dass der Gleason Score in der Biopsie signifikant mit dem postoperativem Schnittrandstatus assoziiert ist ( $p < 0,0001$ ).

In Abbildung 3 ist die Beziehung zwischen präoperativ bestimmtem Gleason Score in der Biopsie und dem postoperativ resultierenden Schnittrandstatus veranschaulicht.

**Abbildung 3 Abhängigkeit von präoperativem Gleason Score und Schnittrandstatus**



Der postoperativ erhobene Schnittrandstatus in Abhängigkeit vom Gleason Score am Prostatektomiepräparat (nach LRP) ist in Tabelle 11 dargestellt.

In der Gruppe mit einem postoperativem Gleason Score kleiner 7 konnte bei 536 von 663 Patienten (80,8%) eine R0 - Resektion erreicht werden, während 127 Patienten (19,2%) R1 reseziert wurden und damit einen positiven Schnittrand aufwiesen.

War der Gleason Score im Präparat bei 7, lag bei 633 von 875 Patienten (72,3%) ein schnittrandnegatives Ergebnis vor, während bei 242 Patienten (27,7%) eine R1 - Resektion erfolgt ist.

Bei einem Gleason Score größer als 7 erfolgte die kurative Resektion mit negativem Schnittrand bei 139 von 307 Patienten (45,3%) und bei 168 Patienten (54,7%), also mehr als der Hälfte, eine Resektion mit nachfolgendem positivem Schnittrandstatus.

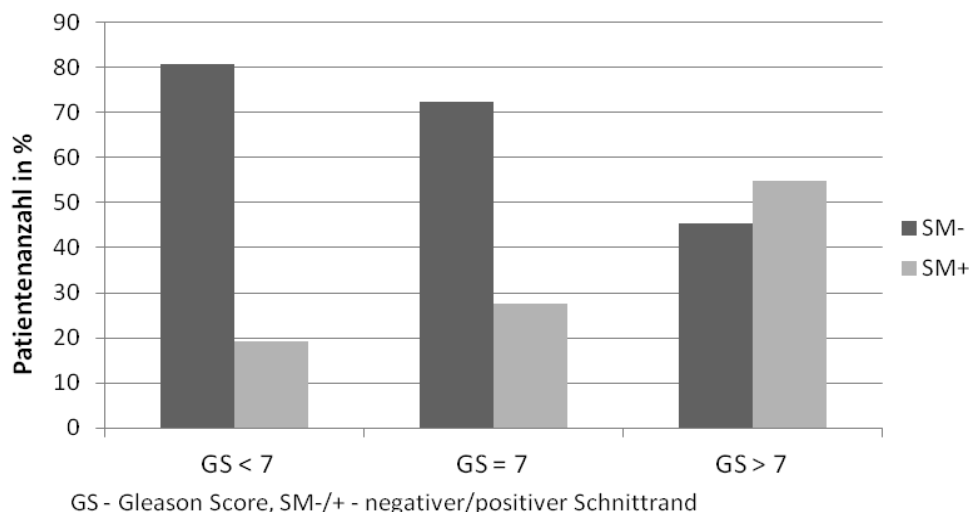
**Tabelle 11 Einfluss von Gleason Score nach LRP auf den Schnittrandstatus**

| Gleason Score LRP,<br>Anzahl (%) | Schnittrandstatus |                | p - Wert   |
|----------------------------------|-------------------|----------------|------------|
|                                  | 0                 | 1              |            |
| GS < 7                           | 536/663 (80,8)    | 127/663 (19,2) | p < 0,0001 |
| GS = 7                           | 633/875 (72,3)    | 242/875 (27,7) |            |
| GS > 7                           | 139/307 (45,3)    | 168/307 (54,7) |            |

Somit zeigt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gleason Score nach LRP und dem resultierenden Schnittrandstatus (p < 0,0001).

Mit höherem Gleason Score in der pathologischen Begutachtung stieg nachfolgend die Rate positiver chirurgische Schnittränder. In Abbildung 4 wird der eben beschriebene Zusammenhang zwischen Gleason Score am Prostatektomiepräparat und daraus resultierenden positiven Schnittrandraten veranschaulicht.

**Abbildung 4 Abhängigkeit von postoperativem Gleason Score und Schnittrandstatus**



#### 4.2.2 Tumorstadium und Tumorausbreitung

Betrachtet man das vorliegende klinische Tumorstadium des Prostatakarzinoms im Hinblick auf das postoperative Schnittrandergebnis, so ergeben sich die folgenden Ergebnisse (siehe dazu Tabelle 12):

Lag ein organbegrenztetes Tumorstadium cT1 vor, zeigte sich bei 880 von 1.176 Patienten (74,8%), demnach knapp bei Dreiviertel aller Patienten, postoperativ ein negativer Schnittrandstatus.

Bei 296 von 1.176 Patienten (25,2%), also einem Viertel aller Patienten, war dieser positiv. Bei Vorliegen eines cT2 - Tumorstadiums lag bei 398 von 626 Patienten (63,6%) ein negativer und bei 228 Patienten (36,4%) ein positiver Schnittrand vor.

Bei einem fortgeschrittenen Tumor cT3 zeigten sich 4 von 9 Patienten (44,4%) schnittrandnegativ, während 5 Patienten (55,6%) einen positiven Schnittrandstatus aufwiesen. Bei insgesamt nur neun Patienten in dieser Gruppe fällt ein statistischer Vergleich schwer, eine Tendenz ist jedoch auffällig.

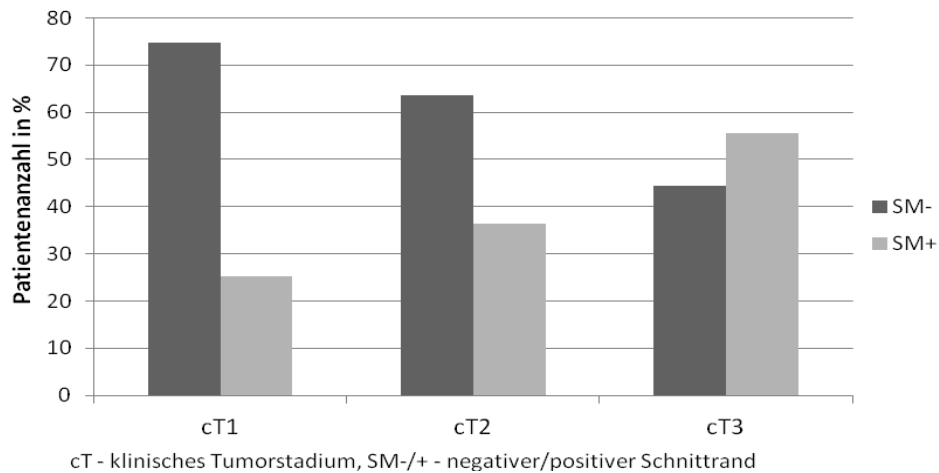
**Tabelle 12 Einfluss von Tumorstadium auf den Schnittrandstatus**

| Tumorstadium,<br>Anzahl (%) | Schnittrandstatus |                  | p - Wert   |
|-----------------------------|-------------------|------------------|------------|
|                             | 0                 | 1                |            |
| cT1                         | 880/1.176 (74,8)  | 296/1.176 (25,2) | p < 0,0001 |
| cT2                         | 398/626 (63,6)    | 228/626 (36,4)   |            |
| cT3                         | 4/9 (44,4)        | 5/9 (55,6)       |            |

Der Zusammenhang zwischen positivem Schnittrandstatus und fortgeschrittenem Tumorstadium ist in der untersuchten Kohorte als hoch signifikant einzuschätzen ( $p < 0,0001$ ).

Je höher das klinische Tumorstadium, desto häufiger zeigten sich im untersuchten Patientenkollektiv positive Schnittrandraten. Die Abbildung 5 veranschaulicht den oben beschriebenen Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Tumorstadium und nachfolgend häufigerer Rate an R0 - Resektionen graphisch.

**Abbildung 5 Abhängigkeit von Tumorstadium und Schnittrandstatus**



In Tabelle 13 ist die Beziehung zwischen dem Ausmaß der bestehenden Tumorausdehnung und dem postoperativen Ergebnis bezogen auf den Schnittrandstatus dargestellt.

War das Prostatakarzinom bei Operation auf die Prostata begrenzt, konnten 1.061 von 1.315 Patienten (80,7%) mit nachfolgend negativem Schnittrand operiert werden. In dem organbegrenzten Stadium wiesen 254 Patienten (19,3%) postoperativ einen positiven Schnittrandstatus auf.

Zeigte sich eine stattgehabte Infiltration des Tumors in die Umgebung, verschlechterte sich das Verhältnis von R0 zu R1 resezierten Patienten deutlich. So wurden bei extraprostatischer Ausdehnung des Tumors 181 von 379 Patienten (47,8%) mit negativem Schnittrand operiert. Im Vergleich dazu wiesen 198 Patienten (52,2%) postoperativ einen positiven Schnittrandstatus auf.

Bei dem Vorliegen einer Samenblaseninfiltration durch das Karzinom wurde bei 52 von 124 Patienten (41,9%) postoperativ ein R0 - Status nachgewiesen, 72 Patienten (58,1%) zeigten sich schnittrandpositiv.

Nach aufgetretener Lymphknoteninvasion waren 14 von 27 Patienten (51,9%) nach erfolgter Operation schnittrandnegativ und 13 Patienten (48,1%) zeigten einen positiven Schnittrandstatus.

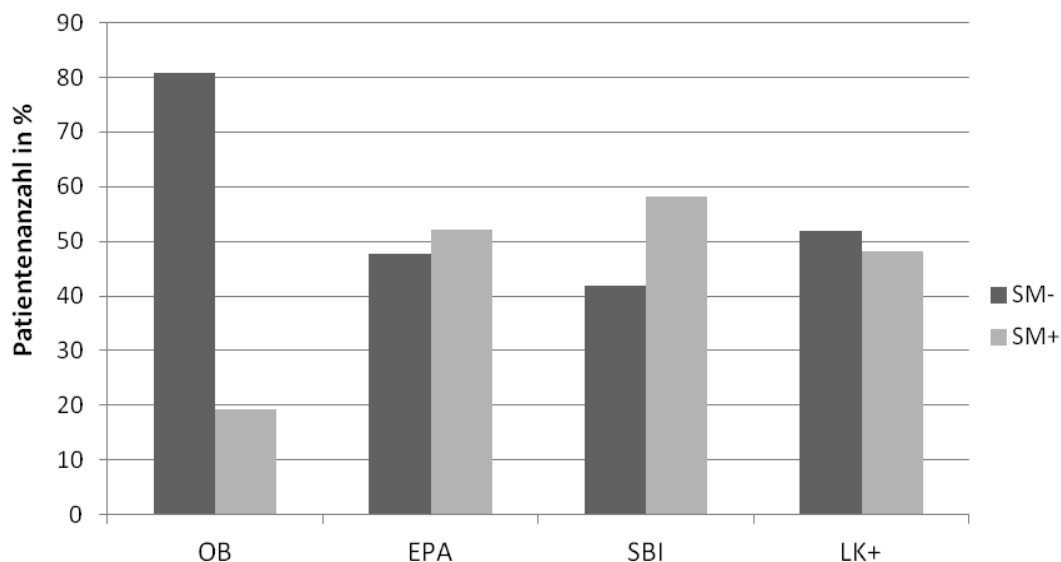
**Tabelle 13 Einfluss von Tumorausbreitung auf den Schnittrandstatus**

| Pathologisches Stadium,<br>Anzahl (%) | Schnittrandstatus  |                 | p - Wert   |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------|------------|
|                                       | 0                  | 1               |            |
| <b>Organbegrenzt</b>                  | 1.061/1.315 (80,7) | 254/1315 (19,3) | p < 0,0001 |
| <b>Extraprostatisch</b>               | 181/379 (47,8)     | 198/379 (52,2)  |            |
| <b>Samenblaseninvasion</b>            | 52/124 (41,9)      | 72/124 (58,1)   |            |
| <b>Lymphknoteninvasion</b>            | 14/27 (51,9)       | 13/27 (48,1)    |            |

Auch der Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und Schnittrandstatus in unserer Kohorte ist als hoch signifikant einzuschätzen (p < 0,0001).

Die Korrelation von pathologischem Tumorstadium im Präparat und nachfolgend resultierendem Schnittrandergebnis wird in Abbildung 6 veranschaulicht.

**Abbildung 6 Abhängigkeit von Tumorausbreitung und Schnittrandstatus**



OB - Organbegrenzt Stadium, EPA - Extraprostatische Ausbreitung, SBI - Samenblasen-infiltration, LK+ - Lymphknoteninvasion, SM-/+- negativer/positiver Schnittrand

#### 4.2.3 D'Amico Risikostratifizierung

Wie in Tabelle 14 dargestellt, gibt es einen Zusammenhang zwischen der Risikostratifizierung des Karzinoms nach der D'Amico Klassifikation und dem Ergebnis des Schnittrandstatus nach Operation.

Bei einem Karzinom mit niedrigem Risiko nach D'Amico konnten 716 von 929 Patienten (77,1%) schnittrandnegativ operiert werden, während im Vergleich 213 Patienten (22,9%) einen positiven Schnittrand aufwiesen.



In der Gruppe mit intermittierendem Risiko nach D'Amico wurden 493 von 716 Patienten (68,9%) schnittrandnegativ und 223 schnittrandpositiv (31,1%) reseziert.

Bei Patienten der Gruppe mit hohem Risiko nach D'Amico konnten 99 von 200 Patienten (49,5%) schnittrandnegativ reseziert werden, während im Vergleich 101 Patienten (50,5%) schnittrandpositiv blieben.

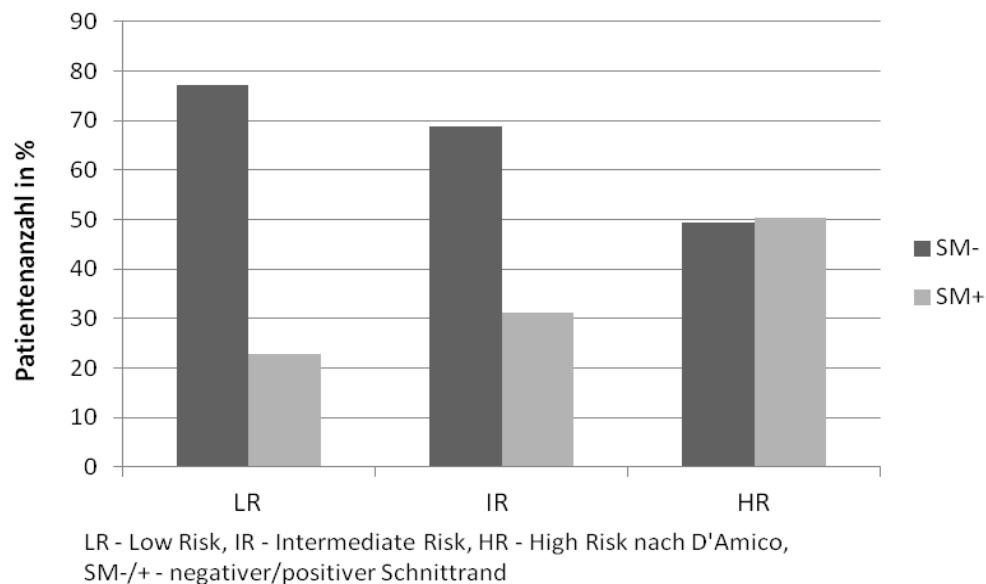
**Tabelle 14 Einfluss von D'Amico Risiko auf den Schnittrandstatus**

| D'Amico Risiko,<br>Anzahl (%) | Schnittrandstatus |                | p - Wert   |
|-------------------------------|-------------------|----------------|------------|
|                               | 0                 | 1              |            |
| <b>Low (Niedrig)</b>          | 716/929 (77,1)    | 213/929 (22,9) | p < 0,0001 |
| <b>Intermediate (Mittel)</b>  | 493/716 (68,9)    | 223/716 (31,1) |            |
| <b>High (Hoch)</b>            | 99/200 (49,5)     | 101/200 (50,5) |            |

Der Zusammenhang zwischen D'Amico Risikostratifizierung und dem resultierenden Schnittrandstatus ist als hoch signifikant einzustufen (p < 0,0001).

Die beschriebene Korrelation zwischen steigendem Risiko nach Stratifizierung durch die D'Amico Klassifikation und dem postoperativen Resultat hinsichtlich der Schnittraten ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

**Abbildung 7 Abhängigkeit von D'Amico Klassifikation und Schnittrandstatus**



## 4.3 Einfluss von Operationsvariablen auf den Schnittrandstatus

### 4.3.1 Operationszeit

Die durchschnittliche Operationszeit der LRP betrug bei schnittrandnegativen Patienten durchschnittlich  $241 \pm 83$  Minuten (siehe dazu Tabelle 15). Die kürzeste Operation dauerte hierbei 65 Minuten, die längste 810 Minuten (Median 225,0).

In der Gruppe der Schnittrandpositiven lag die durchschnittliche Operationsdauer bei  $262 \pm 92$  Minuten. Die kürzeste Operationszeit betrug hier 70 Minuten, die längste 720 Minuten (Median 245,0).

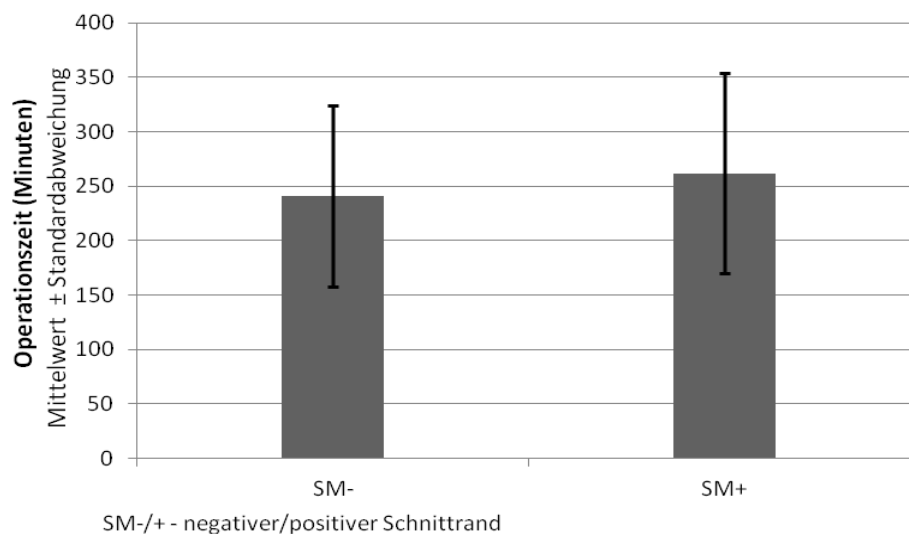
**Tabelle 15 Einfluss von Operationszeit auf den Schnittrandstatus**

| Operationszeit (Minuten)            | Schnittrandstatus |              | p - Wert     |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|--------------|
|                                     | 0                 | 1            |              |
| Mittelwert $\pm$ Standardabweichung | $241 \pm 83$      | $262 \pm 92$ | $p < 0,0001$ |
| Median                              | 225               | 245          |              |
| Range                               | 65 - 810          | 70 - 720     |              |

Dieser zeitliche Unterschied der Operationsdauer ist in Hinblick auf den resultierenden Schnittrandstatus somit als hoch signifikant einzuschätzen ( $p < 0,0001$ ).

Der beschriebene Zusammenhang zwischen einer deutlich längeren Operationszeit mit nachfolgend höherer Rate positiver Schnittränder wird in Abbildung 8 veranschaulicht.

**Abbildung 8 Abhängigkeit von Operationszeit und Schnittrandstatus**



### 4.3.2 Neurovaskuläres Bündel

In Tabelle 16 wird dargestellt, wie sich der Nerverhalt bei Operation auf das Vorhandensein oder Fehlen eines positiven chirurgischen Schnittrandes auswirkt.

Wurde das Nervenbündel vom Operateur nicht erhalten, waren 804 von 1.132 Patienten (71,0%) schnittrandnegativ und 328 Patienten (29,0%) nachfolgend schnittrandpositiv.

Ähnliche Zahlenverhältnisse ergaben sich, wenn Patienten betrachtet wurden, bei denen das Nervenbündel geschont wurde.

Ein tumorfreier Schnittrand zeigte sich nach unilateralem Nerverhalt bei 317 von 438 Patienten (72,4%), während im Vergleich 121 (27,6%) schnittrandpositiv waren.

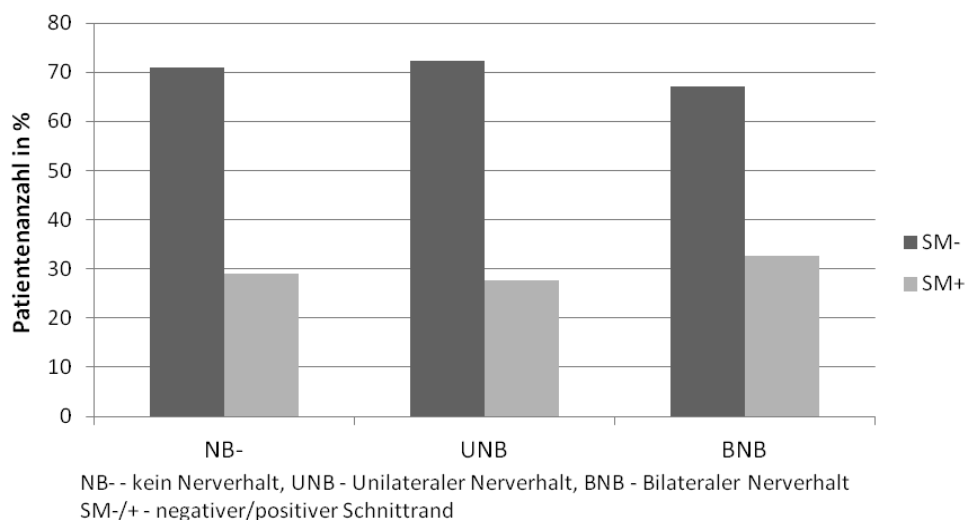
Nach kompletter beidseitiger Erhaltung des neurovaskulären Bündels waren 158 von 235 Patienten (67,2%) schnittrandnegativ und 77 Patienten (32,7%) schnittrandpositiv.

**Tabelle 16 Einfluss von Nerverhalt auf den Schnittrandstatus**

| Nerverhalt,<br>Anzahl (%) | Schnittrandstatus |                  | p - Wert  |
|---------------------------|-------------------|------------------|-----------|
|                           | 0                 | 1                |           |
| <b>Kein Nerverhalt</b>    | 804/1.132 (71,0)  | 328/1.132 (29,0) | p = 0,368 |
| <b>Unilateral</b>         | 317/438 (72,4)    | 121/438 (27,6)   |           |
| <b>Bilateral</b>          | 158/235 (67,2)    | 77/235 (32,7)    |           |

Eine statistische Signifikanz bezüglich Nerverhalt und der Häufigkeit eines positiven Schnittrandes ließ sich nicht feststellen (p = 0,368), dazu Abbildung 9.

**Abbildung 9 Abhängigkeit von Nerverhalt und Schnittrandstatus**



## 4.4 Rezidivfreies Überleben

### 4.4.1 In Bezug auf den Schnittrandstatus

In Tabelle 17 ist der Zusammenhang zwischen dem Schnittrandstatus und dem resultierenden rezidivfreien Überleben der Patienten in Monaten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zusammengefasst. Das mediane Follow-Up der untersuchten Kohorte lag bei durchschnittlich 56 Monaten in beiden Gruppen. Bei schnittrandnegativen Patienten maximal 133 Monate und schnittrandpositiven Patienten maximal 135 Monate.

Patienten mit R0 - Resektion des Karzinoms lebten durchschnittlich 117 Monate ohne erneutes Rezidiv (PSA - Anstieg > 0,2 ng/ml). Das kürzeste rezidivfreie Überleben lag bei 115 Monaten, das Längste bei 119 Monaten.

Vergleichend blieben Patienten mit einem positiven Schnittrand in der pathologischen Untersuchung im Mittel 97 Monate rezidivfrei. Die Spanne lag hier zwischen 92 und 102 Monaten.

**Tabelle 17 Durchschnittliches rezidivfreies Überleben in Bezug auf den Schnittrandstatus**

| Rezidivfreies Überleben (Monate) | Schnittrandstatus |          | p - Wert   |
|----------------------------------|-------------------|----------|------------|
|                                  | 0                 | 1        |            |
| Mittelwert                       | 117               | 97       |            |
| 95% CI                           | 115 - 119         | 92 - 102 | p < 0,0001 |

Dieser Zusammenhang ist als hoch signifikant einzuschätzen (p < 0,0001).

Tabelle 18 zeigt den Zusammenhang zwischen Schnittrandstatus und dem prozentualen rezidivfreiem Überleben der Patienten nach 5, 8 und 10 Jahren.

Bei Betrachtung der unterschiedlichen Nachbeobachtungsintervalle bezüglich des rezidivfreien Ergebnisses ist zu sehen, dass nach 5 Jahren durchschnittlich  $89,3 \pm 0,01\%$  aller betrachteten Patienten mit negativem Schnittrandstatus rezidivfrei geblieben sind. Zu diesem Zeitpunkt hatten  $70,8 \pm 0,02\%$  der schnittrandpositiven Patienten kein PSA - Rezidiv. Nach 8 bzw. 10 Jahren sind  $84,7 \pm 0,02\%$  bzw.  $82,9 \pm 0,02\%$  der operierten Patienten mit negativem Schnittrand rezidivfrei. In der Gruppe der R1 resezierten Patienten zeigen sich nach 8 Jahren  $63,0 \pm 0,03\%$  und nach 10 Jahren  $59,2 \pm 0,04\%$  rezidivfrei.

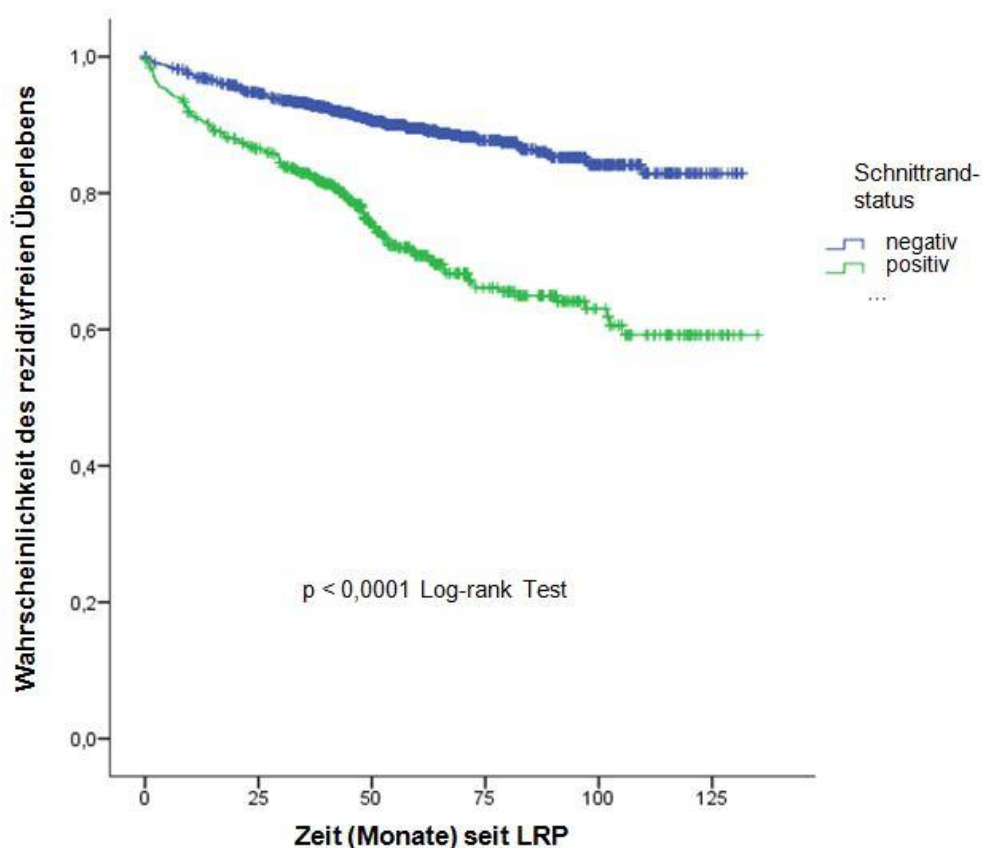
**Tabelle 18 Prozentuales rezidivfreies Überleben in Bezug auf den Schnitttrandstatus**

| Rezidivfreies Überleben (%)     | Schnitttrandstatus |             | p - Wert   |
|---------------------------------|--------------------|-------------|------------|
|                                 | 0                  | 1           |            |
| <b>5 - Jahre</b>                |                    |             |            |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 89,3 ± 0,01        | 70,8 ± 0,02 |            |
| <b>8 - Jahre</b>                |                    |             |            |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 84,7 ± 0,02        | 63,0 ± 0,03 |            |
| <b>10 - Jahre</b>               |                    |             |            |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 82,9 ± 0,02        | 59,2 ± 0,04 | p < 0,0001 |

Das rezidivfreie Überleben wurde durch die Kaplan-Meier Analyse mit Log-Rank-Test ermittelt. Ein Rezidiv wurde definiert als ein postoperativer PSA - Wert > 0,2 ng/ml mindestens sechs Wochen nach LRP.

Die Abbildung 10 zeigt, dass bei Patienten mit einem negativen Schnitttrand die Prognose für ein längeres Leben ohne erneute Tumorexpression signifikant besser ist (p < 0,0001).

**Abbildung 10 Abhängigkeit von rezidivfreiem Überleben und Schnitttrandstatus**



#### 4.4.2 In Bezug auf das Tumorstadium

Wie bereits in 4.2.2 dargestellt, steigt die Rate der positiven Schnittränder in fortgeschrittenen Tumorstadien. Aus Tabelle 19 kann man entnehmen, wie sich der Schnittrandstatus in Abhängigkeit verschiedener Tumorstadien auf das rezidivfreie Überleben auswirkt.

Die Patientengruppe, bei der ein organbegrenzter Tumor R0, also schnittrandfrei, reseziert wurde, lebte im Durchschnitt 122,0 Monate (95% CI 120 - 124) ohne Rezidiv. Lag ein organbegrenzter Tumor mit R1 - Resektion vor, lebten die Patienten durchschnittlich 111,4 Monate (95% CI 105 - 118) ohne Tumorrezidiv.

Patienten der Gruppe mit extraprostatischer Tumorausdehnung und negativem Schnittrand lebten durchschnittlich 100,5 Monate (95% CI 93 - 108) rezidivfrei, Patienten mit positivem Schnittrand 92,5 (95% CI 84 - 101) Monate.

Bei dem Vorliegen einer Samenblaseninfiltration lebten Patienten, die R0 reseziert wurden, durchschnittlich 85,4 Monate (95% CI 73 - 98) und jene, die R1 reseziert wurden, 61,2 Monate (95% CI 51 - 71) ohne Rezidiv.

Patienten mit stattgehabter Lymphknoteninvasion und negativem Schnittrandstatus lebten durchschnittlich 68,4 Monate (95% CI 45 - 92) rezidivfrei. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit befallenen Lymphknoten und schnittrandpositivem Operationsergebnis. Diese Gruppe lebt im Mittel noch 38,5 Monate (95% CI 18 - 59%) ohne Rezidiv.

**Tabelle 19 Rezidivfreies Überleben in Bezug auf das Tumorstadium**

| Rezidivfreies Überleben,<br>Monate (95% CI) | Schnittrandstatus |                   | p - Wert   |
|---|-------------------|-------------------|------------|
|   | 0                 | 1                 |            |
| <b>Organbegrenzt</b>                        | 122,0 (120 - 124) | 111,4 (105 - 118) | p < 0,0001 |
| <b>Extraprostatisch</b>                     | 100,5 (93 - 108)  | 92,5 (84 - 101)   | p = 0,027  |
| <b>Samenblaseninvasion</b>                  | 85,4 (73 - 98)    | 61,2 (51 - 71)    | p = 0,026  |
| <b>Lymphknoteninvasion</b>                  | 68,4 (45 - 92)    | 38,5 (18 - 59)    | p = 0,29   |

Somit ist die Assoziation zwischen extraprostatischer Ausdehnung zum Zeitpunkt der Operation und dem daraus resultierenden Schnittrandstatus als signifikant anzusehen (p = 0,027).

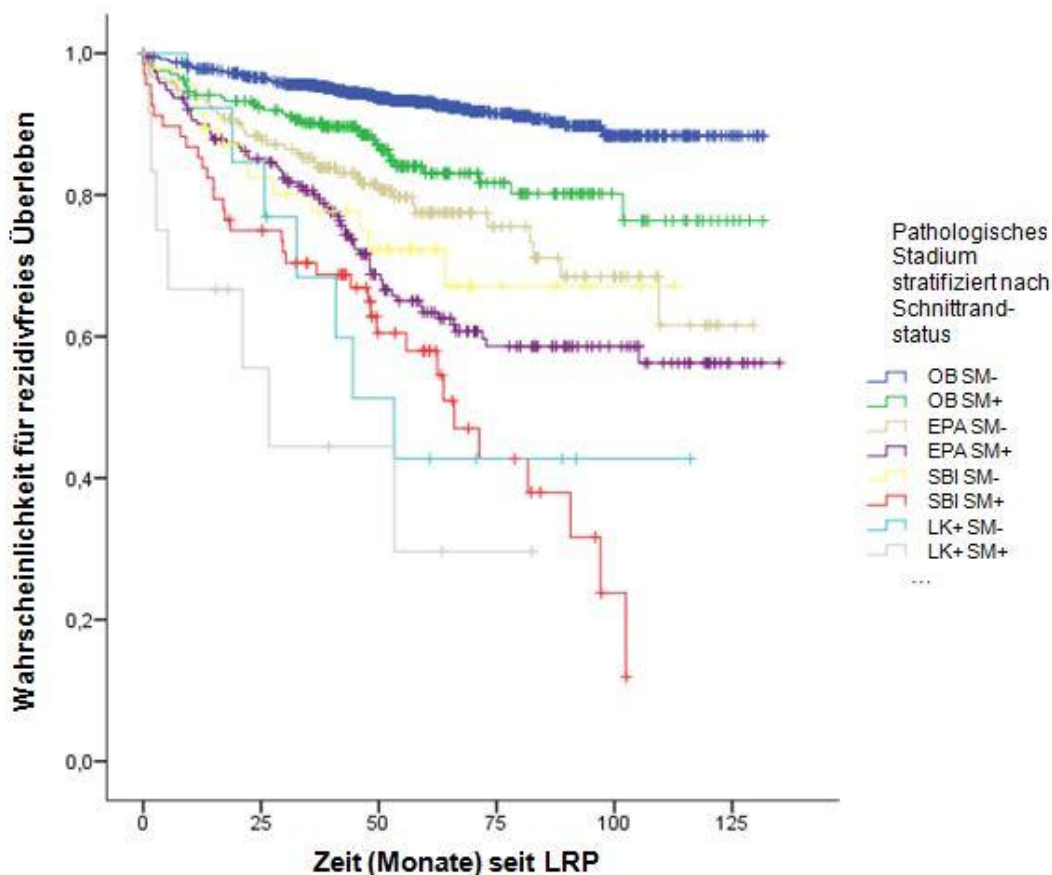
Ebenso signifikant zeigt sich in der untersuchten Kohorte die Korrelation zwischen bereits stattgehabter Samenblaseninfiltration und nachfolgendem positivem Schnittrandstatus (p = 0,026).

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Lymphknoteninvasion und Schnitt-  
randstatus, so ist die Beurteilung aufgrund der niedrigen Fallzahl (insgesamt 27  
Patienten in beiden Gruppen) erschwert und eine statistische Signifikanz konnte bei zu  
niedriger statistischer Power nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,29$ ).

Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und resultierendem  
Schnitttrandstatus statistisch als hoch signifikant anzusehen ( $p < 0,0001$ ).

Abbildung 11 veranschaulicht die oben beschriebenen Verhältnisse. Die beste  
Prognose für ein langes rezidivfreies Überleben haben Patienten mit einem lokal  
begrenzten Prostatakarzinom und negativem Schnitttrand in der pathologischen  
Begutachtung.

**Abbildung 11 Rezidivfreies Überleben nach LRP in Abhängigkeit vom  
pathologischen Stadium stratifiziert nach Schnitttrandstatus**



OB - Organbegrenzt Stadium, EPA - Extraprostatische Ausbreitung, SBI - Samenblaseninfiltration, LK+ -  
Lymphknoteninvasion, SM-/+ - negativer/positiver Schnitttrandstatus; Unterschiede zwischen den Gruppen  
wurden mit dem Log-rank Test analysiert

#### 4.5 Ergebnisse der univariaten und multivariablen Analyse für einen positiven Schnittrandstatus

Aufgrund der dargestellten prognostischen Bedeutung des Schnittrandstatus ist es notwendig, unabhängige Prädiktoren für diesen zu identifizieren. In Frage kommende Co - Variablen können anhand der univariaten und die nachfolgenden multivariablen logistischen Regressionsanalyse detektiert werden.

In Tabelle 20 wurden sowohl das klinische Stadium, der Biopsie Gleason Score, der präoperativ ermittelte PSA - Wert als auch das Prostatavolumen mit Hilfe der univariaten Analyse mittels logistischer Regression auf ihre Bedeutung hinsichtlich des Schnittrandstatus bewertet.

**Tabelle 20 Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich PSM**

| Variable                       | Univariate Analyse |              | p - Wert   |
|--------------------------------|--------------------|--------------|------------|
|                                | RR                 | 95% CI       |            |
| <b>Klinisches Stadium</b>      |                    |              | p < 0,0001 |
| cT1                            | 1,0 (Referenz)     |              | p < 0,0001 |
| cT2                            | 1,70               | 1,38 - 2,10  | p < 0,0001 |
| cT3                            | 3,72               | 0,99 - 13,93 | p = 0,052  |
| <b>Biopsie Gleason Score</b>   |                    |              | p < 0,0001 |
| < 7                            | 1,0 (Referenz)     |              | p < 0,0001 |
| = 7                            | 1,25               | 0,98 - 1,58  | p < 0,073  |
| > 7                            | 2,69               | 1,80 - 4,00  | p < 0,0001 |
| <b>PSA präoperativ (ng/ml)</b> |                    |              | p < 0,0001 |
| < 10,0                         | 1,0 (Referenz)     |              | p < 0,0001 |
| 10,0 - 20,0                    | 1,69               | 1,34 - 2,13  | p < 0,0001 |
| > 20,0                         | 4,53               | 2,79 - 7,36  | p < 0,0001 |
| <b>Prostatavolumen</b>         | 0,99               | 0,98 - 1,00  | p = 0,003  |

Betrachtet man das klinische Stadium, ergibt sich in der univariaten Analyse für cT2 eine 1,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit (95% CI 1,38 - 2,10), einen positiven Schnittrandstatus aufzuweisen. Dies ist als statistisch hoch signifikant zu werten (p < 0,0001).

Prüft man den Zusammenhang für das klinische Stadium cT3, ergibt sich ein 3,72-fach erhöhtes Risiko hinsichtlich des positiven Schnittrandes (95% CI 0,99 - 13,93). Deutlich erkennbar ist hier ein vorhandener Trend ohne statistische Signifikanz (p = 0,052).



Untersucht man den präoperativen Gleason Score hinsichtlich vorhandener Schnittrandassoziation zeigt sich, dass bei einem Gleason Score von genau 7 das relative Risiko für einen positiven Schnittrand bei 1,25 (95% CI 0,98 - 1,58) liegt. Dies ist nicht im signifikanten Bereich ( $p = 0,073$ ).

Ist der Gleason Score größer 7, liegt die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Schnittrandstatus bei 2,69 (95% CI 1,80 - 4,00). Dieser Zusammenhang wiederum ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Hinsichtlich des präoperativen PSA - Wertes ergeben sich folgende Ergebnisse: Ein PSA - Wert von 10 - 20 ng/ml ist mit einem relativen Risiko von 1,69 (95% CI 1,34 - 2,13) für einen positiven Schnittrandstatus assoziiert ( $p < 0,0001$ ).

PSA - Werte  $> 20$  ng/ml mit einem diesbezüglichen Risiko von 4,53 (95% CI 2,79 - 7,36). Auch dieser Zusammenhang ist hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Bezüglich des Prostatavolumens liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines positiven Schnittrandes bei 0,99 (95% CI 0,98 - 1,00). Es zeigt sich, dass eine inverse Korrelation mit dem Schnittrandstatus besteht ( $p = 0,003$ ).

Die in der univariaten Analyse betrachteten statistisch relevanten Variablen wurden dann für die multivariable Analyse genutzt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

**Tabelle 21 Ergebnisse der multivariablen Analyse hinsichtlich PSM**

| Variable                       | Multivariable Analyse |              | p - Wert     |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                | RR                    | 95% CI       |              |
| <b>Klinisches Stadium</b>      |                       |              |              |
| cT1                            | 1,0 (Referenz)        |              | $p = 0,003$  |
| cT2                            | 1,66                  | 1,23 - 2,25  | $p = 0,001$  |
| cT3                            | 2,91                  | 0,48 - 19,34 | $p = 0,270$  |
| <b>Biopsie Gleason Score</b>   |                       |              |              |
| $< 7$                          | 1,0 (Referenz)        |              | $p = 0,080$  |
| $= 7$                          | 1,18                  | 0,86 - 1,62  | $p = 0,310$  |
| $> 7$                          | 1,84                  | 1,06 - 3,18  | $p = 0,031$  |
| <b>PSA präoperativ (ng/ml)</b> |                       |              |              |
| $< 10,0$                       | 1,0 (Referenz)        |              | $p < 0,0001$ |
| 10,0 - 20,0                    | 1,58                  | 1,12 - 2,23  | $p = 0,010$  |
| $> 20,0$                       | 6,82                  | 3,51 - 13,27 | $p < 0,0001$ |
| <b>Prostatavolumen</b>         | 0,99                  | 0,98 - 1,00  | $p = 0,002$  |

Für das klinische Stadium cT2 wird die Auftretenswahrscheinlichkeit für einen positiven postoperativen Schnittrandstatus nach multivariabler Analyse mit 1,66 (95% CI 1,23 - 2,25) festgelegt. Damit ist diese Variable in der untersuchten Kohorte als ein unabhängiger Prädiktor für den positiven Schnittrandstatus anzusehen ( $p = 0,001$ ).

Hinsichtlich des klinischen Stadiums cT3 beträgt das relative Risiko für einen positiven Schnittrandstatus 2,91 (95% CI 0,48 - 19,34). Aufgrund geringer statistischer Power bei kleiner Fallzahl im gesamten Kollektiv konnte eine statistische Signifikanz hier nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,270$ ).

Auch der präoperative Gleason Score wurde in der multivariablen Analyse untersucht. Es zeigte sich, dass bei einem Gleason Score von 7 das relative Risiko für einen positiven Schnittrand bei 1,18 (95% CI 0,86 - 1,62) lag. Eine statistische Signifikanz konnte auch hier nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,310$ ).

Anders bei einem Gleason Score größer 7, der sich als unabhängiger Prädiktor herausstellte. Hier lag die Wahrscheinlichkeit für einen nachfolgend positiven Schnittrand bei 1,84 (95% CI 1,06 - 3,18), was statistisch signifikant ist ( $p = 0,031$ ).

Bei Betrachtung der präoperativ erhobenen PSA - Werte zeigte sich in der multivariablen Analyse bei Werten zwischen 10 - 20 ng/ml und  $> 20$  ng/ml jeweils eine hohe statistische Signifikanz. Im Bereich von 10 - 20 ng/ml ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 1,58 (95% CI 1,12 - 2,23) für einen positiven Schnittrandstatus ( $p = 0,010$ ). Bei einem PSA - Wert im Bereich  $> 20$  ng/ml lag dieses Risiko bei 6,82 (95% CI 3,51 - 13,27,  $p < 0,0001$ ), weshalb beide Variablen als unabhängige Prädiktoren eines positiven Schnittrandes einzuschätzen sind.

Hinsichtlich des Prostatavolumens blieb die inverse Korrelation bestehen. Das relative Risiko eines positiven Schnittrandes betrug 0,99 (95% CI 0,98 - 1,00,  $p < 0,002$ ). Somit zeigen sich nach Tumorresektion bei kleineren Prostatae häufiger positive Schnittrand-ergebnisse.

Zusammenfassend ergeben sich aus der multivariablen logistischen Regressionsanalyse das klinische Stadium T2 ( $p = 0,001$ ), ein Gleason Score in der Biopsie  $> 7$  ( $p = 0,031$ ) und ein präoperativer PSA - Wert sowohl von 10 - 20 ng/ml ( $p = 0,010$ ) als auch größer 20 ng/ml ( $p < 0,0001$ ) als unabhängige Prognosefaktoren für einen positiven Schnittrandstatus. Die Prostatagröße weist eine inverse Assoziation mit dem Schnittrandstatus auf ( $p = 0,002$ ).

#### 4.6 Prognosefaktoren für das Vorliegen eines biochemischen Rezidivs

Mit Hilfe der univariaten (Tabelle 22) und multivariablen Cox-Regressionsanalyse wurden die oben genannten Variablen in Hinsicht auf ihre prognostische Wertigkeit in Bezug auf die Vorhersagekraft eines biochemischen Rezidivs untersucht.

**Tabelle 22 Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich BCR**

| Variable                       | Univariate Analyse |              | p - Wert   |
|--------------------------------|--------------------|--------------|------------|
|                                | HR                 | 95% CI       |            |
| <b>PSA präoperativ (ng/ml)</b> |                    |              | p < 0,0001 |
| < 10,0                         | 1,0 (Referenz)     |              | p < 0,0001 |
| 10,0 - 20,0                    | 1,82               | 1,41 - 2,35  | p < 0,0001 |
| > 20,0                         | 3,07               | 1,95 - 4,84  | p < 0,0001 |
| <b>Gleason Score LRP</b>       |                    |              | p < 0,0001 |
| < 7                            | 1,0 (Referenz)     |              | p < 0,0001 |
| = 7                            | 3,00               | 2,06 - 4,38  | p < 0,0001 |
| > 7                            | 9,39               | 6,44 - 13,68 | p < 0,0001 |
| <b>Pathologisches Stadium</b>  |                    |              | p < 0,0001 |
| <b>Organbegrenzt</b>           | 1,0 (Referenz)     |              | p < 0,0001 |
| <b>Extraprostatisch</b>        | 3,55               | 2,71 - 4,63  | p < 0,0001 |
| <b>Samenblaseninvasion</b>     | 5,64               | 4,01 - 7,95  | p < 0,0001 |
| <b>Lymphknoteninvasion</b>     | 8,97               | 5,14 - 15,65 | p < 0,0001 |
| <b>Positiver Schnittrand</b>   | 2,88               | 2,28 - 3,65  | p < 0,0001 |

In der univariaten Analyse zeigte sich bei allen hinsichtlich des BCR untersuchten Variablen eine hohe Signifikanz ( $p < 0,0001$ ).

Aus diesem Grund wurden der präoperative PSA -Wert, der LRP Gleason Score, das pathologische Stadium und der positive Schnittrandstatus der multivariablen Cox-Regressionsanalyse unterzogen.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

**Tabelle 23 Ergebnisse der multivariablen Analyse hinsichtlich BCR**

| Variable                       | Multivariable Analyse |             | p - Wert   |
|--------------------------------|-----------------------|-------------|------------|
|                                | HR                    | 95% CI      |            |
| <b>PSA präoperativ (ng/ml)</b> |                       |             |            |
| < 10,0                         | 1,0 (Referenz)        |             | p = 0,012  |
| 10,0-20,0                      | 1,46                  | 1,13 - 1,89 | p = 0,004  |
| > 20,0                         | 1,42                  | 0,88 - 2,28 | p = 0,155  |
| <b>Gleason Score LRP</b>       |                       |             |            |
| < 7                            | 1,0 (Referenz)        |             | p < 0,0001 |
| = 7                            | 2,45                  | 1,67 - 3,40 | p < 0,0001 |
| > 7                            | 4,76                  | 3,15 - 7,19 | p < 0,0001 |
| <b>Pathologisches Stadium</b>  |                       |             |            |
| <b>Organbegrenzt</b>           | 1,0 (Referenz)        |             | p < 0,0001 |
| <b>Extraprostatisch</b>        | 2,05                  | 1,53 - 2,75 | p < 0,0001 |
| <b>Samenblaseninvasion</b>     | 2,55                  | 1,74 - 3,73 | p < 0,0001 |
| <b>Lymphknoteninvasion</b>     | 4,59                  | 2,47 - 8,54 | p < 0,0001 |
| <b>Positiver Schnittrand</b>   | 1,49                  | 1,14 - 2,00 | p = 0,003  |

Betrachtet man den präoperativen PSA - Wert, so lag die Wahrscheinlichkeit eines BCR für den Bereich von 10 -20 ng/ml bei 1,46 (95% CI 1,13 - 1,89). Somit konnte für diese Gruppe ein signifikanter Zusammenhang mit einem biochemischen Rezidiv nachgewiesen werden (p = 0,004). Resultierend sind PSA - Werte von 10 - 20 ng/ml als unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv einzuschätzen.

Dem gegenüber ergab sich bei einem PSA - Wert größer 20 ng/ml keine statistische Signifikanz bei einer HR von 1,42 (95% CI 0,88 - 2,28, p = 0,155).

Hinsichtlich des postoperativen Gleason Score konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang bezüglich des biochemischen Rezidivs nachgewiesen werden. Betrug der Gleason Score genau 7, war die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv mit 2,45 (95% CI 1,67 - 3,40) deutlich erhöht. Bei einem Gleason Score größer 7 stieg diese Wahrscheinlichkeit auf 4,76 (95% CI 3,15 - 7,19). Beide Zusammenhänge sind als statistisch hoch signifikant anzusehen (p < 0,0001).

Bezüglich des pathologischen Tumorstadiums zeigte sich, dass eine zunehmende Tumorausbreitung mit einem höheren Risiko für ein nachfolgendes biochemisches Rezidiv assoziiert war.

Bei extraprostatischer Ausbreitung stieg die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv auf das Doppelte an (HR 2,05, 95% CI 1,53 - 2,75). Dies ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Bei erfolgter Samenblaseninvasion stieg diese Wahrscheinlichkeit auf das Zweieinhalbfache an (HR 2,55, 95% CI 1,74 - 3,73), was ebenfalls statistisch hoch signifikant ist ( $p < 0,0001$ ).

Nach stattgehabter Lymphknoteninvasion betrug die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv bereits 4,59 (95% CI 1,14 - 2,00). Auch hier liegt eine hohe statistische Signifikanz vor ( $p < 0,0001$ ).

Hinsichtlich der Betrachtung des positiven Schnittrandes ergab sich mit einer HR von 1,49 (95% CI 1,14 - 2,00) eine statistische Signifikanz bezüglich der Vorhersage eines biochemischen Rezidivs ( $p = 0,003$ ).

Zusammenfassend wurden nach Auswertung erhobener Daten an unserer Kohorte somit folgende Variablen als unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv identifiziert: ein präoperativer PSA - Wert von 10 - 20 ng/ml, ein postoperativer Gleason Score  $\geq 7$ , die Tumorausbreitung sowie ein positiver Schnittrandstatus.

## 5 Diskussion

Im Gegensatz zur offenen Prostatektomie, welche bisher den Goldstandard der operativen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms darstellte, gibt es für das Verfahren der laparoskopischen Prostatektomie (LRP) nur eine begrenzte Studienlage hinsichtlich der langzeitlichen Beurteilung eines positiven Schnittrandes und dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs.

Die laparoskopische Prostatektomie wird seit 1998 in ausgewählten Zentren durchgeführt. Als wesentliche Vorteile der LRP werden eine bessere anatomische Übersicht, weniger Blutverlust, postoperativ geringere Schmerzintensität, kürzere Liegedauer des Blasenkatheters und insgesamt kürzere Verweildauer in der Klinik beschrieben [72].

Allerdings existieren im Gegensatz zur RPE weniger größere Kohortenstudien mit ausreichend langem Nachbeobachtungszeitraum. Insbesondere deshalb gibt es kontroverse Diskussionen hinsichtlich der oben genannten Problematik.

In der vorliegenden Studie wurden 1.845 Patienten nach transperitonealer laparoskopischer Prostatektomie aus den Jahren 1999 - 2007 und einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 56 Monaten (Maximum 135 Monate) untersucht. Dies stellt das bislang größte in Deutschland untersuchte Kollektiv dar.

Für die Indikationsstellung zur Operation wurden allgemein anerkannte Selektionskriterien angewandt: ausreichende Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, Tumorstadium und angemessener Allgemeinzustand des Patienten.

Es existiert eine Vielzahl von Parametern zur postoperativen Vorhersage eines Rezidivs, wie etwa der auch als Verlaufsparemeter genutzte präoperative PSA - Wert oder der Gleason Score. Die Relevanz zur Aussagekraft auch dieser Parameter ist Bestandteil dieser Arbeit.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, die eigenen gewonnenen Daten aus einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv mit einem deutlich größeren Nachbeobachtungszeitraum mit bisher vorliegenden Studienergebnissen zu vergleichen. Dazu werden relevante Publikationen in die Diskussion einbezogen und im Gesamtkontext interpretiert.

Ein Hauptaspekt der Arbeit ist die kritische Betrachtung der in der Literatur sehr kontroversen Aussagen bezüglich der Vorhersagekraft des Schnittrandstatus auf das biochemische Rezidiv sowie das rezidivfreie Überleben. Es ergeben sich folgende Schlussfolgerungen im Einzelnen:

## 5.1 Patientenalter

Das mediane Patientenalter betrug sowohl in der Gruppe mit positivem Schnittrand als auch in der mit negativem Schnittrand 63 Jahre ( $p = 0,569$ ). Sowohl in der univariaten als auch der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten eines BCR.

Die Literatur zu diesem Thema ist limitiert und sehr kontrovers. Kunz *et al.*, die ein Patientenkollektiv von 1.636 Patienten nach RPE im Zeitraum von Juni 1997 bis September 2009 untersuchten, haben in Bezug auf dieses Ergebnis ähnliche Erkenntnisse gewonnen: In ihrer Untersuchung waren 1.225 Patienten < 70 Jahre alt und 411 älter als 70 Jahre. Das mediane Alter der Patienten, die älter als 70 Jahre waren, lag bei 72 Jahren (70 - 85 Jahre), das der Vergleichsgruppe bei 64 Jahren (40 - 69 Jahre). Es stellte sich heraus, dass Patienten > 70 Jahre signifikant häufiger Tumore aufwiesen, welche in der DRU erkannt werden konnten ( $p = 0,03$ ) und häufiger nicht organbegrenzt waren ( $p = 0,026$ ). Auch wiesen diese Patienten sowohl einen höheren Gleason Score in der Biopsie ( $p = 0,002$ ) als auch im Prostatektomiepräparat ( $p = 0,004$ ) auf. Weiterhin zeigten sich bei Patienten > 70 Jahre aggressivere Tumore. Obgleich dieser Hinweise konnte das Alter nicht als unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach RPE festgelegt werden [88]. Auch Mitsuzuka *et al.* fanden heraus, dass die Hälfte aller Patienten > 70 Jahre (398 Männer) in der untersuchten Kohorte von 1.268 Männern ein high-risk PCa aufwiesen, während die Rate von low-risk PCa verglichen mit jüngeren Patienten signifikant niedriger war. Die Raten lagen bei 42,0% (< 70 Jahre) verglichen mit 50,0% (> 70 Jahre). Trotzdem waren im gesamten Follow-Up von 50 Monaten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens erkennbar [89].

Auch Barlow *et al.* zeigten, dass das Alter kein unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv nach RPE ist, obwohl ältere Patienten insgesamt ein höheres Rezidivrisiko nach RPE zu besitzen scheinen [90].

Im Gegensatz dazu fanden Masuda *et al.*, dass fortgeschrittenes Alter ein unabhängiger Prädiktor eines biochemischen Rezidivs nach RPE bei japanischen Patienten mit pT2-Stadium und negativem Schnittrand darstellt. Untersucht wurde hier eine relativ kleine Kohorte von 379 Japanern mit einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 49,8 Monaten [91].

Eine weitere kleine Studie an 218 Patienten mit einem Alter von mehr als 70 Jahren nach RPE ergab, dass dieses Kollektiv verglichen mit einer entsprechenden Kohorte jüngerer Patienten (50 - 70 Jahre), eine signifikant höhere Rezidivrate bei aggressiveren Tumoren aufwies [92]. Bei kleinen untersuchten Kohorten in beiden Studien mit geringer statistischer Power sind diese Resultate jedoch kritisch zu hinterfragen.

Insgesamt gesehen ist es dennoch denkbar, dass bei älteren Patienten gehäuft aggressivere Tumore auftreten, welche aufgrund ihrer schlechten Differenzierung häufiger zu Rezidiven neigen und der Schnitttrandstatus in diesen Fällen eine eher untergeordnete Bedeutung haben könnte. Andererseits zeigen die Daten in der Literatur auch, dass gerade bei entdifferenzierten Tumoren eine komplette Resektion das rezidivfreie Überleben verlängern kann [93].

Dieses konnte in dieser Studie nicht belegt werden, allerdings bleibt einschränkend zu bemerken, dass das Alter des Patienten keine besonders intensiv untersuchte Variable in der untersuchten Kohorte war und Subgruppenanalysen nicht durchgeführt wurden.

## **5.2 Body Maß Index (BMI)**

In der vorliegenden Studie hatten Patienten mit negativem Schnitttrandstatus im Mittel einen BMI von  $26,5 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ . In der Gruppe mit positivem Schnitttrandstatus lag der mittlere BMI bei  $26,7 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ . Ein signifikanter Unterschied bezüglich des BMI und dem postoperativen Schnitttrandstatus wurde nicht festgestellt, folglich ist der BMI nicht als unabhängiger Prädiktor für einen positiven Schnitttrand zu werten.

Kok *et al.* kamen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der BMI kein unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv nach RPE darstellt. Untersucht wurde eine Kohorte von 504 Patienten. Für Patienten normalem Gewicht (BMI < 25) betrug das 5-Jahres-Risiko für ein biochemisches Rezidiv 30% (95% CI 23 - 37%), bei Übergewicht (BMI 25 - 30) 32% (95% CI 25 - 39%) und bei adipösen Patienten (BMI > 30) 25% (95% CI 9 - 41%) [94].

Auch Tomaszewski *et al.* fanden keinen Zusammenhang zwischen Übergewicht und positivem Schnitttrandstatus bzw. biochemischem Rezidiv bei der Beobachtung einer Kohorte von 2.500 Männern über einen Zeitraum von 12 Jahren [95].



Lee *et al.* untersuchten 1.000 Koreaner nach RPE in Hinblick auf das pathologische Outcome und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom BMI. Hier zeigte sich der BMI signifikant assoziiert mit extrakapsulärem Wachstum des Tumors ( $p = 0,014$ ) und positivem Schnittrandstatus ( $p = 0,019$ ). In der multivariablen Analyse stellte sich der BMI jedoch auch hier nicht als unabhängiger Prädiktor des rezidivfreien Überlebens heraus ( $p = 0,201$ ) [96]. Auch Narita *et al.* fanden keine Assoziation zwischen hohem BMI und erhöhter biochemischer Rezidivrate bei 1.257 japanischen Männern nach RPE (2001 - 2009). Allerdings ist die Vergleichbarkeit hier eingeschränkt, da dieses Patientenkollektiv einer neoadjuvanten Therapie unterzogen wurde. Auffällig war dennoch eine inverse Beziehung zwischen dem BMI und präoperativen PSA - Werten sowie PSA - Dichte [97].

In einer anderen Untersuchung an 703 Patienten mit einem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  korrelierte der BMI signifikant mit einer höheren Rate von biochemischen Rezidiven nach RPE (HR 1,09; 95% CI 1,02 - 1,16;  $p = 0,08$ ), besonders bei Patienten mit high-risk PCa. Auch zeigt sich der BMI hier mit einem höheren Index Tumolvolumen assoziiert [98]. Es wäre demnach vorstellbar, dass ein höherer BMI eine veränderte endogene Hormonsituation (z.B. höhere Leptin-, Androgen- und Östrogenspiegel) nach sich zieht und folglich mit dem Auftreten aggressiverer Karzinome assoziiert sein kann.

Dem gegenüber postulierte eine Studie an 592 übergewichtigen Männern (BMI  $> 23 \text{ kg/m}^2$ ), dass Patienten mit einem normalen BMI (BMI  $< 23 \text{ kg/m}^2$ ) bei höherem Gleason Score ein höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv aufweisen. Die 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate bei übergewichtigen Patienten lag hier bei 77,8% im Vergleich zu 70,3% bei normgewichtigen Patienten ( $p = 0,017$ ) [99].

In dieser Arbeit erfolgte keine Unterteilung des BMI in Subgruppen. Demnach kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob es beispielsweise bei einem extremen BMI größer  $40 \text{ kg/m}^2$  aufgrund beispielsweise schwieriger Operationsbedingungen häufiger zu intraoperativen Komplikationen und positivem Schnittrandstatus kommen würde. Auch könnten durch Adipositas verlängerte Operationszeiten eine Rolle spielen, welche wiederum mit einem höheren Anteil an positiven Schnitträndern assoziiert sein könnten (siehe 5.7 Schnittrandstatus). Zudem ist es gut möglich, dass beim PCa, ähnlich anderer Karzinome, die Tumorbilogie durch verschiedene endokrine Faktoren bei sehr adipösen Patienten beeinflusst wird. Aufgrund der relativ kleinen Zahl extrem adipöser

Patienten in unserem Kollektiv war diese Auswertung nicht sinnvoll. Obwohl die pLA erschwert und ein Nerverhalt weniger häufig durchgeführt wird, zeigt sich bei LRP und RALP hinsichtlich PSM kein signifikanter Unterschied zwischen untersuchten BMI-Subgruppen [100].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Einfluss des BMI auf das BCR diskrepanz diskutiert wird. Anhand großer Studien zeigt sich, dass der BMI selbst eher keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Entstehung eines BCR hat. Andererseits scheinen mit dem BMI vergesellschaftete Co - Variablen wie zirkulierende Androgenspiegel, genetische Polymorphismen im Androgenstoffwechsel sowie nicht optimale Operationsbedingungen eine Rolle zu spielen. Zu dieser Fragestellung wären zum jetzigen Zeitpunkt weiterführende Untersuchungen erforderlich.

### **5.3 Volumen der Prostata**

Bei Patienten mit negativem Schnittrandstatus betrug das Organvolumen im Mittel bei  $54,0 \pm 21,8 \text{ cm}^3$ , Schnittrandpositive wiesen einen Mittelwert von  $49,8 \pm 16,8 \text{ cm}^3$  auf. Somit war bei Patienten mit positivem Schnittrandstatus durchschnittlich ein kleineres Prostatavolumen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis in den beiden bezüglich des Schnittrandergebnisses untersuchten Gruppen unterschied sich signifikant ( $p = 0,001$ ). Die multivariate Regression ergab, dass das Prostatavolumen invers mit einem positiven Schnittrand korreliert ist ( $p < 0,002$ ).

Ein ähnliches Ergebnis beschreiben Min *et al.*: Untersucht wurden 830 Patienten (1993 - 2007) nach RPE. Eine kleinere Prostata ( $< 40 \text{ g}$ ) war hier mit einem erhöhten Risiko von höheren pT - Stadien und positivem Schnittrandstatus assoziiert. Ein Prostatavolumen kleiner  $40 \text{ g}$  wurde sogar als unabhängiger prognostischer Faktor für das biochemische Rezidiv identifiziert [101]. Auch Choo *et al.* wiesen nach, dass kleinere Prostatae ( $< 29 \text{ ml}$ ) eine signifikant höhere Rate apikaler PSM nach ORP (OR 1,6,  $p = 0,012$ ) sowie basaler PSM nach RALP (OR 4,5,  $p < 0,001$ ) bedingen [102].

In einer Studie von Pettus *et al.* wird beschrieben, dass PSM häufiger in kleineren Drüsen beobachtet werden, die Größe der Prostata jedoch nicht mit einem BCR in Zusammenhang steht. Allerdings scheint bei größerem präoperativem Prostatavolumen der geschätzte Blutverlust höher und die Operationszeit verlängert [103].

Die Größe der Prostata sollte nach aktueller Datenlage nicht zwangsweise über die Möglichkeit einer LRP entscheiden. In der Studie von Chang *et al.* war die Operation

großer Prostatae (> 75 g) mit einer längeren OP - Zeit (im Mittel 14 Minuten,  $p < 0,001$ ), aber seltener positivem Schnittrandstatus verknüpft ( $p = 0,01$ ). Weitere Nachbeobachtung ist notwendig, um den Effekt des Prostatavolumens im Hinblick auf das onkologische Ergebnis aufzudecken [104].

Bei wiederkehrend gefunden inversen Assoziationen von Prostatavolumen und PSM scheint es bei Betrachtung des Tumolvolumens und dem Nachweis eines positiven Schnittrandes sowie des BCR eine vom Tumolvolumen abhängige positive Korrelation zu geben. In einer koreanischen Studie an 1.129 Patienten wurde festgestellt, dass ein höheres Tumolvolumen (> 1 cm<sup>3</sup>) mit höheren PSA - Werten, höherem Gleason Score sowie höherem Tumorstadium assoziiert war. Nach der multivariablen Analyse wurde das Tumolvolumen als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv bei organbegrenzten Tumoren herausgestellt [105].

In Zusammenschau erhobener Daten und der vorhandenen Literatur scheint ein kleines Volumen der Prostata mit einer höheren Inzidenz hinsichtlich positiver Schnittrandergebnisse assoziiert zu sein. Als Grenzwert könnte man Organvolumina < 50 cm<sup>3</sup> als kritisch betrachten. Nach oben gemachten Angaben scheint sich das Prostatavolumen möglicherweise invers zum Tumolvolumen zu verhalten, so dass hier eine Ratio zwischen Prostata- und Tumolvolumen von Interesse sein könnte.

Die Ursachen für die inverse Korrelation von positiven Schnitträndern und Prostatavolumen können unterschiedlicher Natur sein. Zum Einen könnte die Entfernung einer kleinen Prostata aufgrund diffiziler anatomischer Gegebenheiten ein größeres operatives Geschick erfordern, zum Anderen könnte bei kleiner peripherer Zone ein kapselüberschreitendes Wachstum rascher eintreten. Möglicherweise ist die inverse Korrelation zwischen Volumen der Prostata und dem Schnittrandergebnis auch nur relativ. Denkbar wäre, insbesondere bei großvolumigen Prostatae, eine volumenbezogene Dominanz durch die benigne Prostatahyperplasie. Zukünftig wäre deshalb zu klären, wie hoch der relative Anteil an Karzinom innerhalb der gesamten Drüse ist.

Somit zeigt sich anhand der untersuchten Patienten zwar eine statistische Signifikanz zwischen Prostatavolumen und Schnittrandergebnis, jedoch bedarf es weiterer Untersuchungen, um dieses Ergebnis besser in seiner Bedeutung einschätzen zu können. Insbesondere die Korrelation zwischen Differenzierungsgrad des Tumors und Prostatavolumen wäre in diesem Zusammenhang wichtig.

#### 5.4 PSA - Wert

Die präoperativ ermittelten PSA - Werte für Patienten mit einem PSM zeigten sich signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Dies wird durch die Ergebnisse der multivariablen Analyse erhärtet, dass präoperative PSA - Werte von  $> 10$  ng/ml unabhängige Prognosefaktoren für einen PSM darstellen (OR 1,58 für PSA - Werte zwischen 10 - 20 ng/ml und 6,82 für Werte  $> 20$  ng/ml, jeweils signifikant bzw. hoch signifikant). Somit ist der präoperative PSA - Wert in der vorliegenden Studie als unabhängiger Prädiktor für einen PSM zu werten.

Eine Untersuchung positiver Schnittrandraten stratifiziert nach präoperativem PSA - Wert anhand eines großen Patientenkollektivs von 28.461 Männern nach RPE auf Grundlage der SEER Datenbank ergab diesem Trend entsprechende Resultate: 12% PSM bei PSA - Werten  $< 4$  ng/ml, 20% bei PSA - Werten von 4 - 9 ng/ml und 28% bei PSA - Werten  $> 10$  ng/ml. Somit stieg die Rate positiver Schnittränder signifikant mit der Höhe des präoperativen PSA - Wertes an [106].

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Zeit des rezidivfreien Überlebens bei hohem präoperativem PSA - Wert signifikant verkürzt ist. Eine Kaplan-Meier Schätzung zur direkten Korrelation von präoperativem PSA - Wert in Bezug auf das rezidivfreie Überleben war nicht Gegenstand dieser Studie.

Verglichen mit den erhobenen präoperativen PSA - Werten dieser Arbeit hinsichtlich der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines BCR sind die Ergebnisse weniger eindeutig. Die multivariable Analyse zeigte deutlich weniger Kohärenz zur Entwicklung eines BCR, immerhin gilt für PSA - Werte von 10 - 20 ng/ml eine 1,46-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein BCR ( $p = 0,004$ ). Bei Werten  $> 20$  ng/ml ist die Signifikanz bei einer HR von 1,42 deutlich eingeschränkt ( $p = 0,155$ ). Dies mag vorrangig an der geringen statistischen Power bei einer niedrigen Anzahl von Patienten, deren PSA - Wert 20 ng/ml überschritten haben, liegen. In der Studie von Gonzalez *et al.* zeigen sich vergleichbare Resultate. Eine Kohorte von 5.534 Männern nach RRP wurde über einen Zeitraum von 15 Jahren untersucht. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung eines BCR für Männer mit einem PSA - Wert von mehr als 20 ng/ml war in dieser Studie signifikant kürzer (16 Monate) als bei den Männern mit einem PSA - Wert von 10,1 bis 20 ng/ml (27 Monate) oder solche mit niedrigeren PSA - Werten  $\leq 10$  ng/ml ( $p = 0,0005$ ). Der präoperative PSA - Wert war somit auch hier signifikant mit dem Intervall des Auftretens eines BCR nach RPE assoziiert [107]. Das in dieser Studie auch der PSA - Wert

> 20 ng/ml ein signifikanter Prädiktor für ein BCR ist könnte daran liegen, dass ein sehr großes Kollektiv mit der erforderlichen statistischen Power (Patienten mit PSA > 20 ng/ml) über einen sehr langen Nachbeobachtungszeitraum untersucht wurde.

Da sich in unserer Kohorte in der multivariablen Analyse bei PSA - Werten > 20 ng/ml eine Signifikanz nicht nachweisen ließ, kann eine Verkürzung des rezidivfreien Überlebens bei präoperativen PSA - Werten > 20 ng/ml anhand erhobener Ergebnisse nur vermutet werden. Indem bei einem PSA - Wert > 20 ng/ml die Rate positiver Schnittränder signifikant zunimmt, kann davon ausgegangen werden, dass auch das rezidivfreie Überleben signifikant verkürzt wird. Andererseits ist zu bedenken, dass ein hoher PSA - Wert oft mit einem höheren Tumorstadium assoziiert ist und es Untersuchungen gibt, die bei fortgeschrittenem Tumor den Schnittrandstatus als untergeordnete Variable ansehen [108].

Wie beschrieben decken sich eigene Ergebnisse zu großen Teilen mit denen einer Vielzahl von Publikationen, die ebenfalls zu dem Resultat kamen, dass der präoperativ erhobene PSA - Wert als ein unabhängiger prädiktiver Faktor sowohl für das Auftreten eines positiven Schnittrandes als auch des biochemischen Rezidivs ist. PSA - Werte > 20 ng/ml scheinen das diesbezügliche Risiko weiter zu erhöhen. Auch wenn dies durch zu geringe Fallzahlen in der multivariablen Analyse statistisch nicht untermauert werden konnte, so ergab sich zumindest in der univariaten Analyse eine hohe Signifikanz. Der PSA - Wert ist somit der wertvollste Hinweis zur Detektion eines Rezidivs nach der Behandlung eines Prostatakarzinoms. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass der PSA - Wert auch als prognostischer Wert vor RPE eine wichtige Rolle spielt und für eine umfangreiche Beratung des Patienten in Bezug auf die Heilungschancen relevant ist.

Ergänzend findet man in der Literatur, dass das RFS bei PSA - Werten  $\leq 4$  ng/ml signifikant besser ist, als bei Männern mit einem PSA - Wert von 4,1 - 10 ng/ml. Dies zeigte eine Untersuchung an 3.621 Männern nach RPE. Auch waren in der ersteren Gruppe signifikant seltener ein GS > 7 und extraprostatistische Ausbreitung zu beobachten [109]. Daraus könnte man die Hypothese ableiten, dass ein biochemisches Rezidiv bei primär niedrigen präoperativen PSA - Werten eine bessere Prognose hat, als ein Rezidiv nach einem Prostatakarzinom mit primär hohen PSA - Werten. Dies unterstützt erneut die hohe Wertigkeit und Relevanz des PSA - Wertes bei der Diagnose und Behandlung des Prostatakarzinoms.

## 5.5 Gleason Score

Bei einem präoperativem Gleason Score von  $> 7$  bestand bei etwa der Hälfte aller Patienten (49,1%) nach LRP ein positives Schnitttrandergebnis. Lag der präoperative Gleason Score bei 7 bzw. darunter, so zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate positiver Schnitttränder (30,9% bzw. 26,4%,  $p < 0,0001$ ).

Für den postoperativen Gleason Score wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt. So bestand bei einem postoperativem Gleason Score  $> 7$  bei mehr als der Hälfte der Patienten ein PSM (54,7%). Lag der postoperative Gleason Score bei 7 bzw. darunter, so zeigte sich auch hier ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate positiver Schnitttränder (27,7% bzw. 19,2%,  $p < 0,0001$ ).

Unter Betrachtung der univariaten und nachfolgenden multivariablen Analyse wurde ein Gleason Score  $> 7$  in der Biopsie als unabhängiger Prädiktor für einen positiven Schnitttrandstatus identifiziert (OR 1,84, 95% CI 1,06 - 3,18,  $p = 0,031$ ). Der Nachweis eines positiven Schnitttrandes wiederum wurde in der untersuchten Kohorte als prädiktiver Faktor für ein BCR detektiert (HR 1,49, 95% CI 1,14 - 2,00,  $p = 0,003$ ) (siehe dazu 5.7 Schnitttrandstatus).

In diesem Sinne gilt ein Gleason Score größer bzw. gleich 7 nach LRP als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv (HR 4,76, 95% CI 3,15 - 7,19,  $p < 0,0001$  bzw. HR 2,45, 95% CI 1,67 - 3,4,  $p < 0,0001$ ).

Entsprechende Aussagen finden sich in der Literatur:

In einem Review untersuchten Pierorazio *et al.* 842 Männer nach RPE mit hohem Gleason Score in der präoperativen Biopsie aus einer institutionellen Datenbank. Von diesen Männern zeigten 656 (77,9%) eine günstigere endgültige Pathologie (Gleason Summe  $< 8$  oder Tumorstadium  $< pT3a$ ). Das 10-Jahres Überleben ohne BCR in dieser Gruppe wurde mit 31% angegeben, das metastasenfremie Überleben lag bei 60,9% und das krebsspezifische Überleben bei 74,8%. Im Gegensatz dazu hatten Patienten der Vergleichsgruppe mit ungünstigen pathologischen Befunden (GS 8 - 10 oder Tumorstadium pT3b oder N1) deutlich schlechtere 10-Jahres Ergebnisse: Überleben ohne BCR 4,3%, metastasenfremies Überleben 29,1% und krebsspezifisches Überleben 52,3% (alle  $p < 0,001$ ). So haben Männer mit einem hohen GS in der Biopsie (8 - 10) ein hohes Risiko für ein biochemisches Rezidiv, Metastasen und Tod nach RPE, wobei Patienten mit hohem GS in Kombination mit einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium (pT3b oder N1) die schlechteste Prognose aufweisen. Bei den Männern mit hohem GS

in der Biopsie sind PSA - Konzentrationen  $> 10$  ng/ml (OR 2,24, 95% CI 1,38 - 3,62,  $p = 0,001$ ), klinisches Stadium  $\geq$  T2b (OR 2,55, 95% CI 1,55 - 4,21,  $p < 0,001$ ) sowie GS 9 oder 10 in der Biopsie (OR 2,55, 95% CI 1,59 - 4,09,  $p < 0,001$ ) mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet [110].

Auch in einer Untersuchung an 13.262 Patienten nach RPE aus Hamburg zeigte sich, dass innerhalb von zehn Jahren die Rezidivrate bei Patienten mit einem Gleason Score von 8 nach RPE bei 75% lag [111].

Übereinstimmend mit der Literatur zeigt sich also, dass ein hoher Gleason Score, sowohl präoperativ als auch postoperativ, ein schlechteres Outcome hinsichtlich des Schnittrandstatus aufweist und damit ein BCR bedingt. Dies wurde auch in einer Untersuchung von Bolton *et al.* gezeigt. Hier wurden 2.116 Männer nach RPE in Hinblick auf ein BCR im Verhältnis zur krebspezifischen Mortalität betrachtet. Männer mit einem Gleason Score  $\geq 4 + 3$  in Kombination mit einem Tumorstadium  $\geq$  pT3a hatten eine erhöhte Mortalitätsrate bei früh auftretendem BCR, während Männer mit einem längeren rezidivfreiem Intervall signifikant weniger starben. Bei Männern in der Niedrig-Risikogruppe mit einem Gleason Score  $\leq 3 + 4$  in Kombination mit einem Tumorstadium  $\leq$  pT2c ergab sich kein signifikantes Sterberisiko unabhängig vom rezidivfreien Intervall nach RPE. Es zeigte sich, dass Männer mit einem Prostatatumor der Niedrig-Risikogruppe eine niedrige krebspezifische Mortalität hatten, auch wenn sie ein frühes Rezidiv bekamen [112].

Hierbei ist zu diskutieren, ob ein BCR in der Niedrig-Risikogruppe deshalb eine niedrige krebspezifische Mortalität nach sich zieht, weil es immer noch gut zu therapieren ist oder andererseits aufgrund des protrahierten Verlaufs der Krebserkrankung Patienten dieser Gruppe andere gesundheitliche Probleme die Mortalität vorrangig beeinflussen. Dies wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Kontrovers diskutiert wird die Bedeutung des präoperativen Gleason Scores. In der Literatur findet man Arbeiten, welche die Übereinstimmungsrate von prä- und postoperativem GS vergleichen, um die Wertigkeit des GS aus der Biopsie zu ermitteln.

Einige Studien zeigen, dass es häufig eine Diskrepanz zwischen dem Gleason Score in der Biopsie und dem des tatsächlichen Präparates gibt. Durch Müntener *et al.* beschrieben, dass ein identischer Gleason Score in Biopsie und Prostatektomiepräparat nur bei einem Drittel der Patienten gefunden wurde. Untersucht wurde hier eine Kohorte

von 6.625 Patienten [113]. Majoros *et al.* beschrieben diesbezüglich, dass die Erfahrung des Pathologen einen signifikanten Einfluss auf die Konkordanz von GS, Grad und die Rate von Undergrading der Biopsie im Vergleich zu den postoperativen Kontrollen hat [114]. Daher erscheint es sinnvoll, neben strengen und standardisierten histologischen Zuordnungskriterien, die Erfahrung der Pathologen zu verbessern, um eine korrekte Evaluation von GS und Tumorgrad zu erhalten.

Die beschriebene Diskrepanz zwischen ursprünglichem, therapieentscheidendem und postoperativem GS ist besonders wichtig für Patienten, die nicht primär operiert werden, sondern der AS zugeführt werden sollen. Dann würde für diese Patientengruppe eine unzureichende Therapie, eventuell sogar mit schlechterer Prognose, die Folge sein.

Die beschriebene Problematik begründet sich sicher teilweise darin, dass der präoperative Gleason Score von verschiedenen Pathologen (oft ambulant) mit divergenter Erfahrung erhoben wird. Dadurch ist zu erklären, dass die Rate prä- und postoperativer Übereinstimmungen erheblich differieren kann. Diese Beobachtung wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Da es jedoch anhand erhobener Daten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem prä- und postoperativem GS bezüglich des PSM und BCR gab, scheint diese Diskrepanz zumindest bei operativer Behandlung des Prostatakarzinoms von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Unterschiede gibt es auch in der prognostischen Bedeutung des Verteilungsmusters. Bei einem Gleason Score von 7 (3 + 4 oder 4 + 3) wird dem primären Gleason Pattern eine besondere Rolle zugeschrieben. Eine große Studie an 1.248 Männern mit einem Gleason Score von 7 im Prostataektomiepräparat (medianer Follow-Up 23,4 Monate) zeigte, dass Patienten mit einem GS 4 + 3 ein signifikant höheres Risiko für ein biochemisches Rezidiv besaßen als Patienten mit einem GS 3 + 4 ( $p < 0,001$ ). Die 5-Jahres rezidivfreien Überlebensraten lagen bei 61,1% im Vergleich zu 76,4% [32]. Methodisch bedingt gibt es Einschränkungen im Biopstat für den Nachweis von Gleason der Grade 1 und 2. Im stanzbiopischen Material wird bei Vorliegen nur herdförmiger Tumordrüsen der primäre Grad üblicherweise verdoppelt, somit sind Scores  $\leq 4$  in der Biopsie nicht mehr zu diagnostizieren [29].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass schlecht differenzierte Prostatakarzinome als aggressiver, mit der Eigenschaft schneller zu metastasieren, eingestuft werden. Somit stellen besonders diese entdifferenzierten Karzinome eine hohe Anforderung an die Erfahrung und Geschicklichkeit des Operateurs, positive Schnittränder zu minimieren.



Andererseits wird der Gleason Score genutzt, um überhaupt die therapeutischen Optionen festlegen zu können. Es muss diskutiert werden, ob bei Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren unter Umständen die primäre Radiatio empfohlen werden soll oder ein multimodales Konzept sinnvoller ist. Ein wichtiger Aspekt scheint die histologische Beurteilung durch Uropathologen zu sein.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei hoher therapeutischer Relevanz und prognostischer Bedeutung der präoperative Gleason Score ein unabhängiger Prädiktor für den positiven Schnittrandstatus ist, welcher möglichst durch erfahrene und spezialisierte Pathologen festgelegt werden sollte. Sicher scheint zu sein, dass sich ein hoher postoperativer Gleason Score negativ auf das rezidivfreie Überleben auswirkt.

## **5.6 D'Amico Risikostratifizierung**

Bei vorliegendem low-risk PCa wurden weniger als ein Viertel der Patienten (22,9%) schnittrandpositiv operiert. Dieses Verhältnis verschlechterte sich mit zunehmendem D'Amico Risiko. Lag ein Karzinom mittleren Risikos vor, wurden schon deutlich mehr Patienten (31,1%) schnittrandpositiv operiert. In der Hochrisiko-Gruppe hatten bereits knapp über die Hälfte der operierten Patienten (50,5%) einen PSM. Es konnte also nachweisen werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandstatus mit steigendem Risiko nach der D'Amico Klassifikation zunimmt. Resultierend zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Risiko nach D'Amico und höheren postoperativen Schnittrandraten ( $p < 0,0001$ ).

Da der Schnittrandstatus selbst ein unabhängiger Prädiktor des rezidivfreien Überlebens ist lässt sich schlussfolgern, dass ein höheres Risiko nach der D'Amico-Klassifikation zugleich mit einer verkürzten rezidivfreien Überlebensrate assoziiert ist.

In der Literatur findet man Studien, welche diese Ergebnisse stützen.

Corcoran *et al.* klassifizierten eine Kohorte von 1.514 Patienten nach RPE entsprechend der D'Amico Klassifikation: 276 (18,2%) mit niedrigem, 761 (50,3%) mit mittlerem und 477 (31,5%) mit hohem Risiko. Es stellte sich heraus (medianer Follow-Up 22,2 Monate), dass mit höherer Risikostratifizierung das Risiko für ein biochemisches Rezidiv signifikant anstieg [115]. Auch Tanaka *et al.* fanden an einer Kohorte 468 japanischer Männer heraus (Medianes Follow-Up 53 Monate), dass Hochrisikopatienten eine signifikant höhere Rate biochemischer Rezidive nach RPE aufwiesen als

die Vergleichsgruppen. Die 5-Jahres rezidivfreien Überlebensraten lagen bei 77,3% (niedriges Risiko), 71,3% (mittleres Risiko) und nur 46,3% (hohes Risiko) [116].

Vergleicht man diese Ergebnisse mit eigenen Daten, so zeigen sich Parallelen, auch wenn primär keine Subgruppeneinteilung vorgesehen war. Von den nach D'Amico mit hohem Risiko eingestufte Patienten hatten in diese Patienten der Datenlage nach zufolge über die Hälfte einen positiven Schnittrandstatus. Eine höhere Risikostratifizierung nach D'Amico war mit einer höheren Rate an positiven Schnitträndern verbunden. Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Studie ist mit durchschnittlich 56 Monaten deutlich länger, der Trend hinsichtlich des kürzeren rezidivfreien Überlebens zeigt sich aber auch in der Studie von Corcoran *et al.*.

Ein höheres präoperatives Risiko nach D'Amico ist auch mit einer höheren Rate von Lymphknoteninvasionen nach RALP verbunden. Die Anzahl positiver Lymphknoten stieg signifikant von 0% (niedriges Risiko) auf 0,8% (mittleres Risiko) und 13,4% (hohes Risiko). Somit ist das präoperative D'Amico Risiko mit dem Tumorstadium assoziiert. Die untersuchte Kohorte bestand aus 760 Männern nach RALP von Januar 2010 bis Mai 2011 [117].

Einer anderen Studie zufolge sind mittleres (HR 2,0) und hohes (HR 4,1) D'Amico Risiko signifikante Prädiktoren für ein verkürztes progressionsfreies Überleben [118].

Hochrisikopatienten weisen ein erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach RPE auf. Dies zeigten Fagundo *et al.* an einer Kohorte von 684 Männern, die nach der D'Amico Klassifikation stratifiziert wurden [119].

Insgesamt zeigt sich demnach übereinstimmend mit der Literatur eine starke Korrelation zwischen vorbestehender Risikoklassifikation und dem resultierenden Schnittrandstatus bzw. dem rezidivfreien Überleben. Somit sollte gerade bei high-risk PCa eine sorgfältige Präparation und möglichst komplette Resektion des Tumors erfolgen, um die Rate positiver Schnittränder so gering wie möglich zu halten.

## 5.7 Schnittrandstatus

### 5.7.1 Einflussfaktoren auf den Schnittrandstatus

In dieser Arbeit wurden unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines positiven Schnittrandstatus identifiziert. Hierunter fielen in der multivariablen Analyse das klinische Tumorstadium T2 (OR 1,66, 95% CI 1,23 - 2,25,  $p = 0,001$ ), ein Gleason Score  $> 7$  (OR 1,84, 95% CI 1,06 - 3,18,  $p = 0,031$ ) sowie ein präoperativer PSA - Wert von 10 - 20 ng/ml (OR 1,58, 95% CI 1,12 - 2,23,  $p = 0,010$ ) und  $> 20$  ng/ml (OR 6,82, 95% CI 3,51 - 13,27,  $p < 0,0001$ ). Die Prostatagröße war invers mit einem PSM assoziiert (OR 0,99, 95% CI 0,98 - 1,00,  $p = 0,002$ ). Auch in der Literatur findet sich eine Korrelation von präoperativem PSA - Wert, Biopsie Gleason Score und klinischem Stadium in Bezug auf den Schnittrandstatus [102].

Das Tumorstadium selbst wird von Iazard *et al.* als unabhängiger Prädiktor für ein PSM beschrieben. Die Rate positiver Schnittränder war hoch signifikant mit dem Tumorstadium assoziiert. Die Rate betrug 15,8% bei Patienten mit pT2 Tumoren und 41,8% im Tumorstadium pT3a ( $p < 0,001$ ). Analysiert wurden hier insgesamt 28.461 Patienten [106].

Auch eine Studie nach 1.000 LRP am Montsouris Institut (Paris) in den Jahren 1998 - 2002 konnte zeigen, dass die wesentlichen Prädiktoren eines PSM der präoperative PSA - Wert ( $p < 0,001$ ), das klinische und pathologische Stadium ( $p < 0,001$ ) sowie der Gleason Score ( $p = 0,03$ ) sind [120].

Da in der Literatur dem Schnittrandstatus vor allem unter Berücksichtigung von Co - Variablen eine besondere Bedeutung beigemessen wird, erfolgt eine gesonderte diesbezügliche Darstellung in den nachfolgenden Abschnitten.

### 5.7.2 Der Schnittrandstatus als selbstständiger und unabhängiger Prädiktor

In der vorliegenden Studie wurde der postoperative Schnittrandstatus selbst als unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv identifiziert. Im Mittel wurde das rezidivfreie Überleben mit NSM bei 117 Monaten abgebildet, mit PSM waren es 97 Monate ( $p < 0,0001$ ). Betrachtet man den 5-Jahresverlauf, so entwickelten 10,7% der Patienten mit negativem Schnittrandstatus, sowie 29,2% der Patienten mit positivem Schnittrandstatus ein biochemisches Rezidiv ( $p < 0,0001$ ).

Nach 10 Jahren ist der weitere Anteil von biochemischen Rezidiven bei schnittrandnegativen Patienten um 6,4% gestiegen, bei schnittrandpositiven Patienten trat im

gleichen Zeitraum mit Zunahme um 11,6% fast eine Verdoppelung gegenüber der schnittrandnegativen Gruppe ein ( $p < 0,0001$ ). Somit bekamen Patienten mit einem PSM häufiger und früher ein BCR des Prostatakarzinoms.

Im Gegensatz dazu stellt nach Lein *et al.* ein positiver Schnittrandstatus keinen Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv eines Prostatakarzinoms nach LRP dar [121]. Dieses ist diskrepant im Vergleich mit zahlreichen Publikationen anderer Arbeitsgruppen:

Eine Studie aus Frankreich beschreibt, dass der PSM nach multivariabler Cox-Regression mit einem 2,14-fach erhöhten Risiko für ein BCR assoziiert war. Untersucht wurde hierbei eine große Kohorte von 4.628 Patienten nach minimal invasiver radikaler Prostatektomie im Zeitraum von 1998 - 2010 [122].

Auch Lu *et al.* stellten in ihrer Arbeit dar, dass ein positiver Schnittrand mit einem verdoppeltem Risiko für ein biochemisches Rezidiv assoziiert ist. Die Raten eines BCR lagen bei 21% mit NSM und 50% bei PSM. Untersucht wurde hier eine Kohorte von 1.195 Patienten nach RPE im Zeitraum von 1993 - 1999 [123].

In einer großen Studie an 11.729 Männern nach RPE in den Jahren 1990 - 2006 über einen medianen Follow-Up von 8,2 Jahren wurde gezeigt, dass ein PSM mit einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv und Lokalrezidiv assoziiert ist. Insgesamt hatten 3.651 (31,1%) der Patienten einen PSM. Das 10-Jahres rezidivfreie Überleben mit NSM lag bei 77% und bei 56% mit PSM. Die multivariable Analyse identifizierte den PSM als unabhängigen Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv (HR 1,63, 95% CI 1,47 - 1,80,  $p < 0,0001$ ) [124].

Dies ist mit den erhobenen Daten an unseren Patienten vergleichbar. In der multivariablen Analyse zeigte sich der PSM signifikant als unabhängiger Prädiktor eines biochemischen Rezidivs (HR 1,49, 95% CI 1,14 - 2,00,  $p = 0,003$ ).

Zwei kleinere Untersuchungen an etwas über 400 Patienten konnten den Einfluss des PSM für das rezidivfreie Überleben ebenfalls deutlich machen:

Rouanne und Porglia *et al.* zeigten unabhängig voneinander, dass ein PSM das Risiko eines biochemischen und klinischen Rezidivs des Prostatakarzinom nach RPE erhöht. Bei Rouanne betrug die 10-Jahres rezidivfreie Überlebensrate bei NSM 73%, während diese in der Gruppe der PSM bei lediglich 49% lag (gesamtes RFS unabhängig vom Schnittrandstatus 33,5%). Nach Stratifizierung zeigte sich der PSM hier als unab-

hängiger Prädiktor für das rezidivfreie Überleben bei pathologischem Stadium pT2 und pT3a [125]. Bei Poriglia *et al.* lag das RFS der PSM Gruppe bei nur 67,6% im Vergleich zu 88,8% bei der NSM Gruppe (HR 3,78,  $p < 0,001$ ) [126].

Somit ist die Relevanz des PSM, welcher sich als ein eigenständiger Prädiktor für das rezidivfreie Überleben erwiesen hat, übereinstimmend mit der Literatur also durchaus hoch einzuschätzen. Das Risiko für ein biochemisches Rezidiv bei PSM innerhalb von fünf Jahren wird in der Literatur mit 25 bis 47% angegeben [127;128]. Das Ergebnis mit etwa 29% biochemischer Rezidivrate im 5-Jahreszeitraum ist dazu kongruent.

Kontrovers wird jedoch die Relevanz von Schnittrandvariablen wie Länge, Häufigkeit und Lokalisation für das onkologische Outcome diskutiert. So scheint die Länge des PSM und die Kombination mit einem hohen GS mit weiterer Tumorausbreitung assoziiert. Bei einer positiven Schnittrandlänge von 1 mm, 1 - 3 mm und 3 - > 3 mm lag das 2-Jahres rezidivfreie Überleben bei 91%, 83% und 47% [129]. Nach einer Studie von Shikanov *et al.* zeigt sich neben dem Schnittrandstatus (HR 2,7, 95% CI 1,5 - 4,6,  $p = 0,001$ ) auch die Schnittrandlänge (HR 2,3, 95% CI 1,1 - 5,1,  $p = 0,04$ ) als unabhängiger Prädiktor eines BCR. Obwohl längere Nachbeobachtungszeiträume und Validierung der erforderlichen Studien ausstehen, scheinen Patienten mit einem positiven Schnittrand kleiner als 1 mm dabei ähnlich niedrige Rezidivraten wie Patienten mit negativem Schnittrandstatus zu haben. Die untersuchte Kohorte bestand aus 1.398 Männern im Zeitraum von 2003 - 2008 (Medianer Follow-Up 12 Monate). In der univariaten Cox Regression (PSM kleiner 1 mm als Referenz genutzt) zeigte sich das Risiko eines BCR bei einer Schnittrandlänge von 1 - 3 mm um fast das Zehnfache (HR 9,6,  $p = 0,03$ ) und bei Schnitträndern länger als 3 mm schon um das Fünfzehnfache erhöht (HR 14,8,  $p = 0,01$ ) [130]. Bezüglich der Schnittrandlänge fand auch Porpiglia heraus, dass die RFS bei einem PSM > 2,8 mm mit 38,9% im Gegensatz zu einem PSM < 2,8 mm mit 77,8% signifikant verringert ist [126].

Relativierend findet man jedoch, dass die erhöhte Anzahl und Bilateralität von Schnitträndern keine signifikante Prognose hinsichtlich eines BCR bedeuten muss. So zeigte sich in der oben zitierten Studie zwischen Lokalisation des PSM und multifokalem Auftreten keine signifikante Assoziation mit dem BCR [130]. Dennoch gibt es, wenn auch nicht signifikant, eine Tendenz für ein früheres BCR bei bilateralen PSM im Vergleich zu unilateralen PSM in einer Untersuchung an 1.009 Patienten nach RPE in den Jahren 1980 bis 2006 mit einem medianen Follow-Up von 40 Monaten [131].

Auch in einer anderen großen Studie wurde gezeigt, dass die Stratifizierung der Schnittränder nach Länge und Lokalisation keine Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Auftreten eines BCR zur Folge hat [132]. Anzahl und Lage der positiven Schnittränder sind auch nach Untersuchung von Pfitzenmaier *et al.* von untergeordneter Bedeutung [133].

Zusammenfassend besteht, obgleich unterschiedlicher Fallzahlen und Studiendesigns, weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Kohorte im Vergleich offensichtlich ein Konsens darüber, dass der PSM einen eigenständigen Prädiktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs darstellt. Das 10-Jahres rezidivfreie Überleben zeigte sich in der Gruppe der schnittrandnegativen Patienten bei 82,9% im Vergleich zu 59,2% in der Gruppe der Schnittrandpositiven signifikant verlängert.

Zu den Details des positiven Schnittrandes, wie Lokalisation oder Länge, kann keine Aussage gemacht werden. Dies war nicht Bestandteil der Arbeit.

### **5.7.3 Schnittrandstatus und andere Co - Variablen**

#### **5.7.3.1 Schnittrandstatus in Kontext mit Tumorgrad und -differenzierung**

Corcoran *et al.* beschrieben den PSM nach multivariabler Analyse als unabhängigen Prädiktor für Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom mittleren Risikos vorlag. Die PSM Rate stieg deutlich von 11% in der Niedrigrisiko-Gruppe bis auf 43% in der Hochrisiko-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Ähnlich positive Assoziationen zeigten sich beim Tumorgrad, Tumorstadium und Serum - PSA ( $p < 0,001$ ). Patienten mit niedrigem Risiko hatten im gesamten Nachbeobachtungszeitraum ein identisches Risiko eines BCR, unabhängig vom Schnittrandstatus. In der multivariablen Analyse zeigte sich ein PSM für Patienten der mittleren Risikogruppe signifikant. Insgesamt 370 Patienten (24,4%) hatten einen PSM. 165 Patienten (7%) der Kohorte entwickelten bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22,2 Monaten ein BCR [115]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls eine Korrelation zwischen PSM und dem bestehenden Tumorstadium. In der Niedrig-Risikogruppe wiesen 22,9% einen PSM vergleichend mit der Hochrisiko-Gruppe, wo diese Rate bereits bei 50,5% lag.

Auch Choo *et al.* identifizierten den PSM in einer großen Studie als unabhängigen Prädiktor für BCR sowohl in der mittleren als auch der Hochrisiko-Gruppe

(HR 2,1,  $p = 0,01$ ; HR 2,8,  $p < 0,01$ ). Untersucht wurden hier 1.874 Patienten über 43 Monate aus den Jahren 2000 - 2010 [134].

Es kann also davon ausgegangen werden, dass ein vorhandener PSM, insbesondere bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, ein früheres Rezidiv impliziert und damit sehr wohl eine prognostische Bedeutung für den Patienten besitzt.

Eigene Ergebnisse decken sich hier mit aktueller Literatur. Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines BCR mit extraprostatischer Ausbreitung im Vergleich zu organbegrenztem PCa (HR 2,05,  $p < 0,0001$ ) verdoppelte und bei Lymphknoteninvasion auf das Fünffache anstieg (HR 4,59,  $p < 0,0001$ ). Eine Studie an 1.000 Patienten nach LRP gibt die Raten positiver Schnittränder abhängig vom Tumorstadium wie folgt an: 6,9% (pT2a), 18,6% (pT2b), 30% (pT3a), 34% (pT3b). Entsprechend lagen die Raten des progressionsfreien Überlebens bei 91,8% (pT2a), 88% (pT2b), 77% (pT3a) und 44% (pT3b). 94% der Patienten mit NSM und 80% der Patienten mit PSM zeigten ein progressionsfreies Überleben in drei Jahren [120].

Andererseits ist zu bedenken, dass ein hohes Tumorstadium per se wiederum häufig einen PSM mit sich bringt und dadurch die Rate positiver Schnittränder ansteigt. Hieraus könnte man gegenteilig schließen, dass das Auftreten eines PSM bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eher eine untergeordnete Bedeutung für die Progression des Tumors besitzt. Diese Hypothese wird durch eine Studie belegt, in der sich ein PSM nur mit dem biochemischen Ergebnis nach RPE bei pT2 Prostatakrebs assoziiert zeigt. Bei Patienten mit einem pT2 Tumor und PSM im Vergleich zu jenen mit pT3a gibt es unabhängig vom Schnittrandstatus vergleichbare biochemische Rezidivraten. In der Studie von Oh *et al.* wurden 658 Patienten nach RPE ohne adjuvante oder neoadjuvante Therapie untersucht (medianer Follow-Up 36 Monate). Insgesamt wiesen 189 (28,7%) Patienten positive Schnittränder auf. Das gesamte Kollektiv wurde wie folgt unterteilt: Gruppe 1 NSM ohne extraprostatische Ausbreitung (EPA) (406 Patienten), Gruppe 2 PSM ohne EPA (99 Patienten), Gruppe 3 NSM und EPA (63 Patienten), Gruppe 4 PSM und EPA (90 Patienten). Bei den Patienten ohne EPA hatten 19,6% einen PSM, während 58,5% der Patienten mit EPA einen PSM aufwiesen. In der Studie wurden zudem der GS (HR 1,607,  $p = 0,024$ ), extraprostatiches Tumorwachstum (HR 3,544,  $p = 0,01$ ) und das Prostatavolumen (HR 0,973,  $p < 0,001$ ) als unabhängige Prädiktoren für einen PSM identifiziert. Im Nachbeobachtungszeitraum von 36 Monaten

hatten 76 Patienten (11,6%) ein BCR. Die 3-Jahres rezidivfreie Überlebensrate lag bei 94% in Gruppe 1, 85% in Gruppe 2, 80% in Gruppe 3 und 82% in Gruppe 4. Das rezidivfreie Überleben über 5 Jahre betrug jeweils 88%, 71%, 72% und 72%. Demnach war das rezidivfreie Überleben der Gruppe 1 signifikant besser als in den anderen Gruppen. Die multivariable Analyse identifizierte den GS, den präoperativen PSA - Wert und PSM als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines BCR [135]. Auch Abdollah *et al.* fanden heraus, dass Patienten mit einem positiven Schnittrandstatus ein vergleichbar hohes Rezidivrisiko wie Patienten mit einem höheren Tumorstadium haben (siehe 5.9 Klinisches und pathologisches Tumorstadium). Dies ergab eine Untersuchung von 1.503 Männern nach RPE im Zeitraum von 1998 - 2010 aus Italien. Hier hatten Patienten mit einem pT2 R1 Tumor eine 5-Jahres Rezidivrate von 82% verglichen mit 78% bei pT3 R0 [136].

Somit lässt sich schlussfolgern, dass der PSM als unabhängiger Prädiktor relevant für das onkologische Outcome nach Prostatektomie anzusehen ist. Die prognostische Bedeutung des PSM bei höheren Tumorstadien muss jedoch kritisch interpretiert werden.

#### **5.7.3.2 Schnittrandstatus in Kontext mit dem operativen Verfahren**

Ein Review, in welches insgesamt die Ergebnisse von 400 Arbeiten aus den Jahren 2002 bis 2010 eingeschlossen wurden, hat unter anderem die ORP mit der LRP in Hinblick auf das onkologische Outcome verglichen und gezeigt, dass die Anzahl positiver Schnittränder bei beiden Operationstechniken vergleichbar war. Bei einer PSM Rate von  $24,2\% \pm 9,8\%$  bei der RPE im Vergleich zu  $20,4\% \pm 5,0\%$  bei der laparoskopischen Technik ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der angewandten Operationstechnik nachweisen ( $p = 0,13$ ). Einzig in der Gruppe mit pT3 Tumoren zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich der positiven Schnittrandrate ( $42,6\%$  vs.  $39,7\%$ ) für die laparoskopische Operationstechnik ( $p = 0,07$ ) [137]. Betrachtet wurde in dem Review weiterhin die Rate perioperativer Komplikationen im Vergleich. Bei der konventionellen Technik lag diese bei  $17,9\% \pm 9,1\%$  während sie bei der laparoskopischen Technik nur  $11,1\% \pm 9,6\%$  betrug ( $p = 0,08$ ). Am häufigsten liegt die berichtete Inzidenz von PSM nach ORP in der Literatur einem Review nach bei 15 - 20% [138].



Von unseren Patienten waren insgesamt 1.308 (70,9%) schnittrandnegativ und 537 (29,1%) schnittrandpositiv. Somit sind die erhobenen Schnittrandraten mit diesen Zahlen vergleichbar. Demnach zeichnet sich die laparoskopische Operationstechnik mindestens durch ebenbürtige Operationsergebnisse hinsichtlich des onkologischen Outcomes im Vergleich zur konventionell offenen Technik aus. Betrachtet man weiterhin die perioperativen Komplikationen (z.B.: intraoperativer Blutverlust), scheint sie sogar Vorteile aufzuweisen.

Diese Vermutung wird durch eine Studie von Touijer *et al.* gestützt. An einem Patientenkollektiv von 1.430 Männern (davon 612 nach LRP und 818 nach RRP) mit einem medianen Follow-Up von 18 Monaten wurde herausgefunden, dass die LRP mit weniger Blutverlust ( $315 \pm 186$  ml vs.  $1.267 \pm 660$  ml) und nachfolgend geringerer Transfusionsrate (3% vs. 49%) assoziiert ist. Positive Schnittrandraten zwischen beiden Verfahren zeigten sich vergleichbar ( $p = 0,9$ ) [77].

Pathologische Ergebnisse der laparoskopischen Technik entsprechen denen in der Literatur für die ORP beschriebenen Resultate [126]. Insgesamt gesehen zeigt die LRP zufriedenstellende Ergebnisse in Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle und das BCR [120]. Eine Studie an 1.600 Männern weist die LRP als praktikable standardisierte Prozedur aus, mit der adäquate onkologische und funktionelle Ergebnisse bei sehr niedriger Komplikationsrate erzielt werden können [76].

Folglich ist die LRP als sicheres Verfahren mit sehr gutem onkologischem Outcome bei der operativen Therapie des Prostatakarzinoms anzusehen.

Auch eine neuere Studie an 1.975 Patienten nach LRP zwischen 2000 - 2013 weist die LRP bei niedriger Mortalität, 79,2% rezidivfreiem Überleben im Nachbeobachtungszeitraum von 24,9 Monaten und einer positiven Schnittrandrate von 26% als sicheres Verfahren bei Patienten mit high-risk PCa aus [65]. Obwohl der Nachbeobachtungszeitraum mit knapp zwei Jahren in dieser Studie begrenzt ist, zeigen sich auch hier wiederum exzellente Ergebnisse hinsichtlich des onkologischen Outcomes bei LRP verglichen mit der ORP. Die Schnittrandraten nach LRP (7,4% - 21,9%) stehen denen bei der ORP (14% - 20%) in nichts nach. Dies zeigte ein Review anhand von 73 Studien aus einschlägigen Literaturdatenbanken [139].

### 5.7.3.3 Schnittrandstatus in Kontext mit Gesamtüberleben bzw. krebspezifischer Mortalität

Diskrepante Literatur über die prognostische Bedeutung des PSM zeigt, dass dieser zwar mit erhöhtem Risiko eines biochemischen Rezidivs assoziiert ist, das Gesamtüberleben jedoch nicht negativ beeinflusst wird. Dies ergab eine Studie, in der 1.592 Männer nach offen radikaler Prostatektomie in den Jahren 1992 bis 2011 untersucht wurden. Bei den Patienten mit positivem Schnittrandstatus (insgesamt 507, 32%) erlitten 147 (29%) ein Rezidiv. Die 5- bzw. 10-Jahres Rezidivraten lagen bei 31% bzw. 47%. Ein positiver Schnittrandstatus war mit einem 2,45-fach höherem Risiko verbunden, ein Rezidiv zu erleiden [140]. Stephenson *et al.* stellten fest, dass ein positiver Schnittrandstatus allein keinen Einfluss auf die 15-Jahres krebspezifische Mortalität hat (HR 1,04; 95% CI 0,7 - 1,5; p = 0,8) hat.

Unabhängig davon sollte der Operateur in Hinblick auf die Angst des Patienten vor einem Rezidiv und eventueller adjuvanter Therapie eine vollständige Resektion des Tumors anstreben [141]. Es ist zu bedenken, dass ein Zusammenhang des PSM mit der krebspezifischen Mortalität bei einem ungenügend langen Beobachtungszeitraum eventuell nicht abgebildet wird.

Entgegen genannter Studienergebnisse misst eine Metanalyse (65.633 Patienten nach operativer Entfernung der Prostata, mittleres Follow-Up 50 Monate) von Wright *et al.* dem positiven Schnittrandstatus sehr wohl eine unabhängige Prädiktion für die krebspezifische Mortalität zu. Die krebspezifische Mortalität bei PSM war um das 2,6-fache erhöht. Insgesamt wurden 10% aller im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Todesfälle als krebspezifisch deklariert. Betrachtet man die Metanalyse genauer, so kommt offensichtlich gerade bei Betrachtung höherer Tumorstadien bzw. schlechterem Grad der Differenzierung der Vermeidung von PSM eine besondere prognostische Bedeutung zu [142].

Als weiteres Beispiel für die in der Literatur auftretende Diskrepanz vermittelt die Studie von Vis *et al.*, das der Status der Resektionsränder, obwohl statistisch signifikanter prognostischer Faktor, nur begrenzte Aussagekraft für das PSA- und Lokalrezidiv besitzt. Die Mehrheit der Männer mit (ausgedehntem) PSM erlebt weder das PSA- Rezidiv noch die lokale Progression der Erkrankung, auch ohne adjuvante Strahlentherapie. So können Fälle mit einem PSM nach Resektion noch als geheilt angesehen werden, obwohl das Verfahren an sich nicht „radikal“ ist [143].

Ein systematisches Review anhand von 74 Publikationen zeigte, dass der Langzeiteinfluss eines positiven Schnittrandstatus in Bezug auf das Überleben sehr variabel ist und stark von anderen Risikofaktoren beeinflusst wird. Diskutiert werden hierbei u.a. Faktoren, die eine Operation schwieriger gestalten. Dazu zählen ein erhöhter BMI, eine große Prostata sowie vorhergehende abdominale Operationen. Die Rate positiver Schnittränder bei RALP lag durchschnittlich bei 15%, äquivalent zur Rate bei offener und laparoskopischer Operationstechnik. Obwohl das Risiko eines BCR bei positivem Schnittrand verdoppelt wurde, ist die Verbindung kontrovers zu diskutieren [144].

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass der PSM ein starker unabhängiger Prädiktor für ein BCR darstellt. Patienten mit positivem Schnittrandstatus erlitten signifikant häufiger und früher ein biochemisches Rezidiv. Trotzdem bleibt die Überlegung, wie gut ein Rezidivtumor zu therapieren ist und ob Patienten, die ein Rezidiv erleiden auch daran versterben. Zudem ist unklar, ob die Rate positiver Schnittränder der Studien nicht auch von anderen Faktoren (BMI, Erfahrung des Operateurs) als der Tumorausbreitung und Differenzierung beeinflusst wurde.

Da das Prostatakarzinom in der Regel ein Tumor des höheren Lebensalters mit langsamer Progredienz ist, könnte man annehmen, dass trotz eines Rezidivs die Lebenserwartung durch andere Faktoren (z.B. kardiovaskuläre Ursachen) eher begrenzt ist. Hierbei ist sicherlich die differenzierte Unterscheidung bzgl. der Lebenserwartung in Abhängigkeit von den Tumoreigenschaften weiter zu untersuchen. Ungeachtet dessen scheint eine weitgehende radikale Tumoresektion zumindest die Bedeutung der krebspezifischen Mortalität in den Hintergrund zu drängen.

#### **5.7.3.4 Schnittrandstatus aus pathologischer Sicht**

Laut Fontenot *et al.* besteht ein Mangel an Konsistenz in der Berichterstattung über die prognostische Bedeutung sowohl von PSM als auch PSM-assoziierten prognostischen Variablen. Als ursächlich hierfür vermuten die Autoren einen Mangel der Verwendung eines standardisierten Berichtswesens bzw. standardisierter Methodik für PSM [145]. Somit ist es schwierig, verschiedene Studien miteinander zu vergleichen. Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass die Identifizierung eines PSM stark von der Erfahrung und Subjektivität des aufarbeitenden Pathologen abhängig ist. In einer Untersuchung von Ekici *et al.* wurde beispielsweise herausgefunden, dass eine

statistisch signifikante Diskordanz zwischen der Routine- und Neubewertung eines Prostatapräparates im Hinblick auf Kapselinvasion, Organbegrenzung (PSM), Gleason Score und pathologischem Stadium bestand [146].

Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass die Bestrebung einer R0 - Resektion von hoher Bedeutung für die Prognose des Prostatakarzinoms ist. Ein PSM erhöht die biochemische Rezidivrate und verkürzt das RFS signifikant. Einschränkend bleibt anzumerken, dass Untersuchungen, die das Überleben von Patienten mit positiven Schnitträndern nach RPE untersucht haben, sehr selten sind, wobei die R0 - Resektion gerade bei Tumorstadien ab pT3a und/oder schlechtem Differenzierungsgrad von Vorteil zu sein scheint.

Dies ist insofern von Interesse, da die Patientenselektion für ein radikales operatives Vorgehen auch aufgrund von Lebensqualität und kumulativer Lebenserwartung gestellt wird (siehe Einschlusskriterien). Patienten, die sich einem operativen Verfahren unterziehen sind in aller Regel durch das Auftreten eines mit Morbidität und Mortalität einhergehenden biochemischen Rezidivs gefährdet. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Frage zu stellen, inwieweit es möglich ist, die Häufigkeit positiver Schnittränder durch Verbesserung der Operationstechniken zu reduzieren. Desweiteren muss erörtert werden, ob adjuvante Therapien einen zusätzlichen Benefit auf die krebspezifische Mortalitätsrate erbringen können.

## **5.8 Erhalt des neurovaskulären Bündels**

Der Erhalt bzw. Nicht - Erhalt des neurovaskulären Bündels zeigte sich als nicht signifikant im Sinne einer Prädiktion für den resultierenden Schnittrandstatus. Egal, ob mit (uni/bilateral) oder ohne Nerverhalt operiert wurde, war der Anteil in den Gruppen relativ gleich: etwa 70% bei negativem Schnittrand und etwa 30% bei positivem Schnittrand. Die Erhaltung des für die Potenz des Mannes wichtigen neurovaskulären Bündels wirkt sich somit nicht negativ auf den postoperativen Schnittrandstatus aus, wohl aber positiv auf die Lebensqualität des Mannes nach der Operation. Da der Schnittrandstatus, welcher als unabhängiger Prädiktor festgelegt wurde, mit stattgehabtem Nerverhalt in der untersuchten Kohorte nicht negativ beeinflusst wird, wird auch die Wahrscheinlichkeit eines BCR nicht vergrößert.

Dies wird auch in der Literatur postuliert. Der Erhalt des Nervenbündels hat keinen negativen Effekt auf die Rate positiver Schnittränder und damit auf ein früheres BCR hat [120]. Lavery *et al.* kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die nerverhaltende RALP sicher bei Patienten mit Prostatakarzinom der D'Amico Hochrisiko-Gruppe durchgeführt werden kann (PSA > 20ng/ml, Gleason Score  $\geq$  8 in der Biopsie oder Stadium  $\geq$  cT2c). Histopathologische und kurzfristige onkologische Ergebnisse im Follow-Up (Median 13 Monate) sind vergleichbar mit denen nach ORP von ähnlichen Kohorten. Verwertbare Follow-Up Daten gab es für 123 Patienten mit hohem Risiko. Der mittlere Serum – PSA der Kohorte lag bei 10,8 ng/ml. Bilateraler, einseitiger bzw. kein Nerverhalt wurden bei 58%, 15% bzw. 27% der Patienten durchgeführt [147].

Nerverhaltendes Operieren scheint sowohl ein sicheres als auch effektives Verfahren bei sorgfältig ausgewählten Patienten zu sein. Darüber hinaus legen Studienergebnisse nahe, dass Patienten mit einem niedrigen bis mittlerem Risiko (cT1 - 2a/b, Gleason Score < 7 und PSA < 10 ng/ml) potentielle Kandidaten für mindestens einseitiges nerverhaltendes Vorgehen sind [148].

Ein ähnliches Ergebnis wird auch in einer Analyse des Instituts für Urologie in San Francisco anhand einer Pub-Med Recherche beschrieben. Weder bilaterale noch einseitige nervenschonende Techniken wurden mit einem erhöhten Risiko für einen positiven Schnittrandstatus in Verbindung gebracht. Mit Hilfe der multivariablen Analyse wurde gezeigt, dass sich das Risiko eines positiven Schnittrandstatus durch bilateralen Nerverhalt nicht erhöht. Das Risiko für ein biochemisches Rezidiv wurde weder durch bilateralen noch unilateralen Nerverhalt negativ beeinflusst. Daraus wurde geschlussfolgert, dass bei im Vorfeld gut selektierten Patienten der Nerverhalt die Wahrscheinlichkeit eines PSM oder biochemischen Rezidivs nicht erhöht [149].

Auch Ates *et al.* beschreiben, dass die Art des Nerverhaltes keinen signifikanten Einfluss auf ein biochemisches Rezidiv hat [150].

In Anbetracht erhobener Daten und in der Literatur beschriebener Resultate erscheint es sinnvoll, wann immer möglich, den Erhalt der Nervenbündel anzustreben. Einen Nachteil durch höhere Raten an positiven Schnitträndern und konsekutiv häufigeren Rezidiven gibt es nach aktueller Datenlage nicht, wohl aber einen Benefit bezüglich wesentlicher Bestandteile der Lebensqualität.

## 5.9 Klinisches und pathologisches Tumorstadium

Mit ausgedehnterem Tumorstadium nahm die Quote positiver Schnittränder signifikant zu. In der untersuchten Kohorte lagen sie bei 25,2% (cT1), 36,4% (cT2) und 55,6% (pT3). Der Trend scheint ebenfalls für cT3 zu gelten, ist aufgrund der geringen Ereigniszahl statistisch jedoch nicht signifikant zu belegen. Auch mit zunehmender Tumorausbreitung stieg die PSM Rate signifikant an: 19,3% (organbegrenzt), 52,2% (extraprostatisch), 48,1% (LKI) und 58,1% (SBI).

In der multivariablen Analyse zeigte sich ein fortgeschrittenes Tumorwachstum eindeutig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein BCR assoziiert. Bei extraprostatischem Tumorwachstum war das Risiko für ein Rezidiv um das Doppelte erhöht (HR 2,05,  $p < 0,0001$ ). Bei Samenblaseninfiltration stieg dieses Rezidivrisiko bereits um das Zweieinhalbfache an (HR 2,55,  $p < 0,0001$ ). Nach stattgehabter Lymphknoteninvasion ist das Rezidivrisiko schon fast um das Fünffache erhöht (HR 4,59,  $p < 0,0001$ ).

Weitgehend konforme Ergebnisse findet man in der Literatur.

Je weiter das Tumorstadium des PCa fortgeschritten ist, desto schlechter wird die Prognose des Patienten in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Männer mit dem klinischen Stadium T1a, die sich einer RPE unterzogen haben, erleiden deutlich seltener ein biochemisches Rezidiv als Männer mit dem Tumorstadium T1b oder T1c [151]. Auch findet man, dass Patienten mit einem pT2a Prostatakarzinom ein deutlich längeres rezidivfreies Überleben haben als jene mit einem pathologischen Stadium pT2b oder pT2c [152]. Für das Tumorstadium pT3b N0 nach Prostatektomie zeigt sich ein erhöhtes Risiko systemischer Progression und krebssassoziertem Tod gegenüber nicht extrakapsulären Tumoren. Das 15-Jahres rezidivfreie Überleben in der Literatur wird mit 29% (extraprostatisch) im Vergleich zu 39% (nicht extraprostatisch) angegeben [153]. Somit führt extraprostatisches Wachstum des PCa zu einer höheren Progressionsrate als ein organbegrenzt PCa (HR 1,4, 95% CI 1,1 - 1,8,  $p = 0,007$ ) [154]. Die Miteinbeziehung dieser Variable könnte die Vorhersagekraft über systemische Progression und krebsspezifisches Überleben verbessern. Diese Entwicklung wird auch durch Isbarn *et al.* festgestellt. 53% aller Patienten mit extraprostatischem Tumorwachstum innerhalb von 10 Jahren nach RPE blieben rezidivfrei, während bei Samenblasen- bzw. Lymphknoteninvasion diese Rate auf 19% bzw. 14% reduziert war [111]. Dabei ist eine Samenblaseninvasion zwar ein prognostischer Faktor, allein jedoch

nicht mit einer schlechten Prognose assoziiert. Hier spielen der Gleason Score und der Schnittrandstatus bei Patienten mit Samenblaseninvasion hinsichtlich des BCR eine Rolle [155]. Auch die folgende groß angelegte Studie kommt zu dem Schluss, dass das klinische Stadium des Prostatakarzinoms signifikant mit systemischer Progression und Tod assoziiert ist: Es wurden hierbei 14.842 Patienten nach RPE über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10,16 Jahren untersucht. Insgesamt erlitten 3.847 ein BCR, 1.048 hatten eine systemische Progression und 665 Patienten starben aufgrund von Metastasen. Das prognostizierte progressionsfreie Überleben nach 15 Jahren betrug 97%, 88% und 76% für Patienten mit Tumorstadium cT1, cT2 und cT3. Parallel dazu lag das krebsspezifische Überleben bei 99%, 96% und 91%. [156]. Auch nach RALP verringert sich die rezidivfreie Überlebenszeit mit dem Tumorstadium (Follow-Up 5 Jahre): 89,8% (pT2), 66,2% (pT3a) und 39,3% (pT3b) [157].

Diese Ergebnisse untermauern die Resultate der vorliegenden Studie. Je fortgeschrittener und räumlich entfernter das Prostatakarzinom bereits expandiert ist, desto höher die Wahrscheinlichkeit für einen PSM bzw. ein BCR. Auch eine Untersuchung an einer großen Kohorte von 2.487 Patienten nach RRP mit pelviner Lymphknotenentnahme zeigt folgende 10-Jahres rezidivfreie Überlebensraten: 92% (niedriges Risiko), 83% (mittleres Risiko) und 76% (hohes Risiko.) Somit sind Lymphknoteninvasion und Tumorstadium unabhängige Prädiktoren für ein BCR [158]. Dennoch wird in der Literatur die Interpretation von R0 und R1 - Resektionen auf den klinischen Verlauf als problembehaftet beschrieben. So wird darauf hingewiesen, dass auch nach R0 - Resektionen durchaus eine erneute klinische Apparenz des Prostatakarzinoms beschrieben wird, bzw. dass nach R1 - Resektionen durchaus von einer kompletten Heilung ausgegangen werden kann (siehe 5.7 Schnittrandstatus) [35].

Eigene Ergebnisse und die kritische Diskussion mit denen in der Literatur verfügbaren Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass ein systematisch durchgeführtes Screening auf ein Prostatakarzinom und die damit verbundene Erkennung eines frühen Tumorstadiums zu einer deutlichen Verbesserung der biochemischen Rezidivrate führen würde. Während das Tumorstadium nicht zu beeinflussen ist, stellt sich die Frage, ob durch weitere Verbesserung der Operationstechnik zum Erreichen negativer Schnittränder diese Variable günstiger gestellt werden kann. In wieweit dieses allerdings mit

einem verbesserten Überleben verbunden ist und möglicherweise eine Übertherapie bei Patienten die Folge sein könnte, muss in weiterführenden groß angelegten Studien überprüft werden. Generell ergeben sich Schwierigkeiten hinsichtlich der Befundinterpretation aus einem offensichtlichen Understaging des klinischen Tumorstadiums. Ein Tumorstadium cT3 wurde in unserer Kohorte nur bei insgesamt 9 Patienten diagnostiziert und ist deshalb für eine statistische Auswertung nicht relevant.

Andere Studien haben nachweisen können, dass weitere Aspekte der pathologischen Untersuchung eine Rolle für das Auftreten eines BCR spielen. Nach Katz *et al.* ist die PNI in der Biopsie ein wichtiger morphologischer präoperativer Prädiktor des pathologischen Stadiums sowie des biochemischen Rezidivs und muss immer erwähnt werden, wenn ein Adenokarzinom in der Biopsie diagnostiziert wird [159]. Diese Parameter sind in dieser Arbeit nicht erfasst worden. Es lässt sich allerdings vermuten, dass weitere histologische Details bei der Beurteilung eines Prostatektomiepräparates eine Rolle spielen können und weitere Studien zur genaueren Einschätzung der Wertigkeit notwendig sind.

### **5.10 Operationszeit**

Die durchschnittliche Operationszeit einer Prostatektomie betrug in der Gruppe der Schnittrandnegativen  $241 \pm 83$  Minuten (Median 225) und in der Gruppe der Schnittrandpositiven  $262 \pm 92$  Minuten (Median 245). Interessanterweise wurde hier ein Unterschied bezüglich des Schnittrandstatus gefunden ( $p < 0,0001$ ). Ein statistisch signifikanter mittlerer zeitlicher Mehraufwand von etwa 20 Minuten bei positivem Schnittrandstatus könnte verschiedene Ursachen haben.

Da ein negativer Schnittrandstatus statistisch gesehen häufiger bei differenzierten und organbegrenzten Tumoren vorliegt, welche primär leichter zu operieren sind, ist besonders in diesem Zusammenhang eine Erklärung wahrscheinlich.

Extraprostatisch gewachsene Tumore erfordern besondere Präparation zur Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und umliegendem gesundem Gewebe. Dieses operative Verfahren benötigt entsprechend mehr Zeit bis zur Beendigung der Operation. Trotz der feinen Präparation beispielsweise der Samenblasen oder infiltrierter Lymphknoten scheint eine R0 - Resektion weniger häufig und gut zu gelingen.



Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass ein positiver Schnittrand häufig mit längeren Operationszeiten verknüpft ist.

Zudem wäre es denkbar, dass die Operationszeit in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des jeweiligen Operateurs stark variiert. Allerdings scheint dies bei der hohen Fallzahl verteilt auf nur wenige Operateure nicht wahrscheinlich. Chang et al. beschrieben anhand einer Kohorte von 400 Männern nach LRP einen zeitlichen operativen Mehraufwand von durchschnittlich 14 Minuten bei der Operation von großen Prostatae ( $\geq 75$  g) mit nachfolgend geringeren positiven Schnittrandraten [104]. Verglichen mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass gerade kleine Prostatae öfter einen PSM bedingen und eine höhere Rate von PSM wiederum mit einem zeitlichen Mehraufwand verbunden ist, scheint dieses Resultat diskrepant. Das geschilderte Resultat wird durch eine Studie von *Levinson et al.* gestützt, die eine Kohorte von 720 Männern nach LRP im Zeitraum von April 2001 bis April 2007 untersuchten. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer großen Prostata und nachfolgend längerer Operationszeit bei höheren Schnittrandraten in kleineren Drüsen ( $p < 0,07$ ) [160].

Es wäre somit doch mehr als hypothetisch, aus der reinen durchschnittlichen Operationsdauer einen Prädiktor für den Schnittrandstatus zu formulieren, auch wenn sich eine signifikant verlängerte Operationszeit bei R1 - Resektionen zeigte. Zudem gibt es gerade zu diesem Aspekt wenig verwertbare Literaturangaben.

### **5.11 Zusammenfassung und Limitationen der Arbeit**

Nach Darstellung und Diskussion erhobener Daten mit einschlägiger Literatur zeigt sich, dass der positive Schnittrandstatus im Konsens als unabhängiger Prädiktor für ein BCR angesehen wird, welcher für das Outcome von Patienten nach LRP von immenser Bedeutung hinsichtlich des resultierenden RFS ist.

Als unabhängige Prädiktoren für einen PSM wurden das klinische Stadium T2, ein Gleason Score  $> 7$  in der Biopsie und ein präoperativer PSA - Wert von  $> 10$  ng/ml herausgefunden. Dieses Resultat an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv wird von aktueller Literatur zumeist geteilt.

Die mittlere Operationszeit zeigte sich in der PSM-Gruppe im Vergleich zur NSM-Gruppe signifikant verlängert, wobei eine Deklaration dieser Variable als unabhängigen Prädiktor für einen PSM nicht gelang. Zwischen PSM und Prostatavolumen wurde eine inverse Korrelation gefunden, was in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Hinsichtlich Alter, BMI und Erhaltung des neurovaskulären Bündels zeigte sich keine signifikante Korrelation zum Ergebnis des Schnittrandstatus. Hierzu findet man in der Literatur, dass mit dem Alter die Rate an Hochrisikotumoren und BCR zunimmt und der BMI durch ungünstige Operationsbedingungen sowie endogene Stoffwechselstörungen bei Übergewicht tendenziell eine Rolle hinsichtlich eines BCR spielen könnte.

Neben dem PSM wurden in dieser Arbeit ein postoperativer GS von  $\geq 7$ , fortgeschrittenere pathologische Stadien und PSA - Werte im Bereich von 10 - 20 ng/ml als unabhängige Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv festgelegt. Es scheint Einigkeit darüber zu bestehen, dass ein weniger differenziertes PCa, zunehmende Tumorausbreitung und primär hohe PSA - Werte die Prognose für den Patienten verschlechtern.

Die rezidivfreien Überlebensraten nach LRP mit NSM/PSM sind ähnlich bzw. geringer im Vergleich zu den hier zitierten Studien. Die Operationen in unserer Kohorte wurden im Wesentlichen durch sechs erfahrene Operateure durchgeführt, was diesen Sachverhalt erklären könnte. Es zeigt sich eine ähnliche onkologische Sicherheit wenn nicht sogar eine Verbesserung des Outcomes durch die LRP im Vergleich zur ORP. Die PSM Rate in der Literatur liegt bei  $20,4\% \pm 5,0\%$  (LRP) und  $24,2\% \pm 9,8\%$  (ORP). Insgesamt gesehen stellt diese Studie die erhebliche Relevanz des postoperativen Schnittrandstatus in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des PCa als

unabhängiger Prädiktor unter Beweis. Er wird wiederum von eindeutig identifizierten Co - Variablen in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens beeinflusst.

Aufgrund des retrospektiven Charakters ist die Aussagekraft im Vergleich mit einer prospektiv-randomisierten Studie eingeschränkt.

Auch die Kontrolle der PSA - Werte wurde möglicherweise nicht immer mit der geforderten Stringenz im Nachbeobachtungsintervall durch den nachsorgenden Urologen eingehalten. Hieraus könnte resultieren, dass PSA - Wiederaanstiege zeitlich später aufgedeckt wurden als das eigentliche Rezidiv.

Während die Beurteilung des postoperativen histologischen Ergebnisses in der Hand weniger und erfahrener Uropathologen lag und somit als homogen angesehen werden kann, könnte es bei der präoperativen Einschätzung des Gleason Scores durchaus Divergenzen in der Interpretation aufgrund verschiedener Pathologen mit divergenter Erfahrung geben. Allerdings wird dieser methodische Bias durch eine hohe Fallzahl kompensiert.

Zudem spielt bei der LRP die Lernkurve eine erhebliche Rolle [161], wodurch zeitlich frühere Operationen eventuell durch mangelnde Erfahrung des Operateurs ein schlechteres Ergebnis hinsichtlich des Schnittrandstatus aufgewiesen haben könnten und das Outcome verfälschen.

Letztendlich bleibt als Schlussfolgerung, dass das Ziel einer LRP die R0 - Resektion sein sollte, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs zu minimieren. Aus diesem Grund ist es notwendig, die Operation in minimal invasiver Technik weiter zu verbessern und zu optimieren. Zusätzliche, o. g. Parameter, sind nicht nur hilfreich zur Evaluation des operativen Vorgehens, sondern auch zur Planung alternativer bzw. adjuvanter Therapiestrategien.

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Paez A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der KT, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 15-3-2012;366:981-990.
- [2] Mottet (chair) N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Joniau S, Mason MD, Matveev V, van der Kwast TH, van der Poel H, Rouviere O, Wiegel T. EAU Guidelines on prostate Cancer. European Association of Urology. Update April 2014. (Accessed April 8, 2014, at [http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/?no\\_cache=1](http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/?no_cache=1))
- [3] Breul J, Zimmermann F, Dettmar P: Prostatakarzinom; Manual Urogenitale Tumoren; Tumorzentrum München. Zuckschwerdt-Verlag München, 2003.
- [4] Gesundheit - Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 12-12-2013 (Accessed July 9, 2014, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleMaennlich.html>)
- [5] Krebs in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts. 88-91. Stand 31-12-2013. (Accessed March 15, 2014, at [http://krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html))
- [6] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
- [7] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F: International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092.
- [8] SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. National Cancer Institute. (Accessed June 17, 2014, at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/resuts\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/resuts_merged/sect_23_prostate.pdf))
- [9] Khera M, Crawford D, Morales A, Salonia A, Morgentaler A: A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol* 2014;65:115-123.
- [10] Naslund MJ, Strandberg JD, Coffey DS: The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *J Urol* 1988;140:1049-1053.
- [11] Harkonen PL, Makela SI: Role of estrogens in development of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;92:297-305.
- [12] Risbridger GP, Bianco JJ, Ellem SJ, McPherson SJ: Oestrogens and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:187-191.
- [13] Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, Roobol MJ, Schroder FH, Vickers AJ: Risk-based prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;61:652-661.
- [14] Gronberg H, Damber L, Damber JE: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1-1-1996;77:138-143.
- [15] Damber L, Gronberg H, Damber JE: Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation-wide register cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 29-10-1998;78:293-297.

- [16] van der Gulden JW: Re: "Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada". *Am J Epidemiol* 1-2-1997;145:292.
- [17] Grant WB: Vitamin d status: ready for guiding prostate cancer diagnosis and treatment? *Clin Cancer Res* 1-5-2014;20:2241-2243.
- [18] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC: A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 6-3-2002;94:391-398.
- [19] Yan L, Spitznagel EL: Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1155-1163.
- [20] Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S: Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 15-2-2014;134:971-978.
- [21] Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LA, Stanford JL: Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer* 1-1-2005;113:133-140.
- [22] Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM: Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:749-755.
- [23] Konsultationsfassung 2014: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie Version 2.2-2. Aktualisierung 2014. (Accessed at June 12, 2014, at <http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/konsultationsfassung-leitlinie-prostatakarzinom.pdf>)
- [24] Elkahwaji JE: The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Res Rep Urol* 2012;5:1-10.
- [25] Dennis LK, Dawson DV: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72-79.
- [26] Schiebler T.H.: *Anatomie*. Berlin, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2005.
- [27] Bostwick DG et al.: *Pathologie of the prostate*. Churchill Livingstone, New York, 1992.
- [28] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Chapter 3 - tumors of the prostate, 161-204. 2004. F-69008 Lyon, France, IARC Press, International Agency for Research on Cancer.
- [29] Epstein JI: An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433-440.
- [30] Hakenberg O: Prostatakarzinom; in Schmelz H.U., Sparwasser C., Weidner W.: *Facharztwissen Urologie - Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2010, pp 316-320.
- [31] Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-1101.
- [32] Alenda O, Ploussard G, Mouracade P, Xylinas E, de la TA, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L: Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy: a single-center cohort of 1,248 patients with Gleason 7 tumors. *World J Urol* 2011;29:671-676.

- [33] Godoy G, Taneja SS: Contemporary clinical management of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:20-31.
- [34] Prostate Cancer Staging. American Joint Committee on Cancer. 7<sup>th</sup> Ed. 2009: American Cancer Society, 2009. (Accessed at July 7, at [www.cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/ProstateLarge.pdf](http://www.cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/ProstateLarge.pdf))
- [35] Bonkhoff H: [Prognostic factors in prostate cancer]. *Pathologe* 2005;26:433-443.
- [36] Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Epstein JI, Etzioni RB, Hemstreet GP, III, Howe RJ, Kopin JD, Lange PH, Lilja H, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson S, Pollack A, Presti JC, Stroup AM, Urban DA, Wake R, Wei JT: Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:714-736.
- [37] Stephan C, Cammann H, Fischer T, Jung K, Kristiansen G: Diagnostik und Risikoeinschätzung beim Prostatakarzinom. D-28323 Bremen, UNI-MED Verlag AG, 2014.
- [38] De AG, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Blair SL, Semjonow A: Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Rev Urol* 2007;9:113-123.
- [39] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 18-8-1993;270:860-864.
- [40] Haas GP, Montie JE, Pontes JE: The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol* 1993;23:337-347.
- [41] Saema A, Kochakarn W, Lertsithichai P: PSA density and prostate cancer detection. *J Med Assoc Thai* 2012;95:661-666.
- [42] Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van PH: Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:1342-1351.
- [43] Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, Schroder FH: Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004;63:316-320.
- [44] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 22-4-1992;267:2215-2220.
- [45] Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, Yu X, Catalona WJ: Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml. *J Urol* 2007;178:2348-2352.
- [46] Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM, Kumasaka GH, McLeary RD: Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology* 1988;168:389-394.
- [47] Zacharias M, Jenderka KV, Heynemann H, Fornara P: [Transrectal ultrasound of the prostate. Current status and prospects]. *Urologe A* 2002;41:559-568.
- [48] Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ: Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-2439.
- [49] Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Jr., Kruecker J, Benjamin CJ, Xu S, Yan P, Kadoury S, Chua C, Locklin JK, Turkbey B, Shih JH, Gates SP, Buckner C, Bratslavsky G,

- Linehan WM, Glossop ND, Choyke PL, Wood BJ: Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;186:1281-1285.
- [50] Breul J, Paul R: Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht; in Hinkelbein W, Miller K, Wiegel TH: Prostatakarzinom - urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Heidelberg, Springer, 1999;61-70.
- [51] Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, De La Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC: Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology* 2003;61:386-390.
- [52] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI: International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24:48-57.
- [53] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE: Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 6-3-2014;370:932-942.
- [54] Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO: Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 9-6-2004;291:2713-2719.
- [55] Zhang L, Loblaw A, Klotz L: Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 2006;176:1392-1397.
- [56] Louis AS, Kalnin R, Maganti M, Pintilie M, Matthew AG, Finelli A, Zlotta AR, Fleshner N, Kulkarni G, Hamilton R, Jewett M, Robinette M, Alibhai SM, Trachtenberg J: Oncologic outcomes following radical prostatectomy in the active surveillance era. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E475-E480.
- [57] Hugosson J, Stranne J, Carlsson SV: Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:92-97.
- [58] Mullins JK, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC, Loeb S: The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. *J Urol* 2012;188:2219-2224.
- [59] Millin R. Retropubic prostatectomy: New extravesical technique: Report on 20 cases. *Lancet* 2, 693. 1945.
- [60] Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4:473-485.
- [61] Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN: Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166:1729-1733.
- [62] Parra RO, Isorna S, Perez MG, Cummings JM, Boullier JA: Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: selection criteria and early results. *J Urol* 1996;155:612-615.
- [63] Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 14-5-1997;277:1445-1451.

- [64] May M, Dorst M, May J, Hoschke B, Fahlenkamp D, Vogler H, Siegsmond M: Radical retropubic vs. radical perineal prostatectomy: a comparison of relative benefits in four urban hospitals. *Urol Nurs* 2007;27:519-526.
- [65] Di BA, Soares R, Dovey Z, Bott S, McGregor RG, Eden CG: Laparoscopic radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BJU Int* 6-5-2014.
- [66] Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR: Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854-857.
- [67] Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol* 1999;36:14-20.
- [68] Caras RJ, Lustik MB, Kern SQ, Sterbis JR, McMann LP: Laparoscopic radical prostatectomy demonstrates less morbidity than open radical prostatectomy: an analysis of the American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program database with a focus on surgical trainee involvement. *J Endourol* 2014;28:298-305.
- [69] Guillonneau BD: Laparoscopic versus robotic radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:60-61.
- [70] Hansen J, Gandaglia G, Bianchi M, Sun M, Rink M, Tian Z, Meskawi M, Trinh QD, Shariat SF, Perrotte P, Chun FK, Graefen M, Karakiewicz PI: Re-assessment of 30-, 60- and 90-day mortality rates in non-metastatic prostate cancer patients treated either with radical prostatectomy or radiation therapy. *Can Urol Assoc J* 2014;8:E75-E80.
- [71] Carlsson S, Adolfsson J, Bratt O, Johansson JE, Ahlstrand C, Holmberg E, Stattin P, Hugosson J: Nationwide population-based study on 30-day mortality after radical prostatectomy in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:350-356.
- [72] Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van PH: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037-1063.
- [73] Audouin M, Beley S, Cour F, Vaessen C, Chartier-Kastler E, Bitker MO, Richard F, Roupret M: [Erectile dysfunction after radical prostatectomy: pathophysiology, evaluation and treatment]. *Prog Urol* 2010;20:172-182.
- [74] Magheli A, Busch J, Leva N, Schrader M, Deger S, Miller K, Lein M: Comparison of surgical technique (open vs. laparoscopic) on pathological and long term functional outcomes following radical prostatectomy. *BMC Urol* 2014;14:18.
- [75] Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, Passoni N, Tian Z, Salonia A, Colombo R, Rigatti P, Karakiewicz PI, Montorsi F, Briganti A: Prediction of functional outcomes after nerve-sparing radical prostatectomy: results of conditional survival analyses. *Eur Urol* 2012;62:42-52.
- [76] Verze P, Scuzzarella S, Martina GR, Giummelli P, Cantoni F, Mirone V: Long-term oncological and functional results of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: one surgical team's experience on 1,600 consecutive cases. *World J Urol* 2013;31:529-534.
- [77] Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero OJ, Serio A, Stasi J, Sanchez-Salas R, Vickers A, Reuter VE, Scardino PT, Guillonneau B: Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008;179:1811-1817.



- [78] Poulakis V, Witzsch U, de VR, Dillenburg W, Becht E: Laparoscopic radical prostatectomy in men older than 70 years of age with localized prostate cancer: comparison of morbidity, reconvalescence, and short-term clinical outcomes between younger and older men. *Eur Urol* 2007;51:1341-1348.
- [79] Suardi N, Moschini M, Gallina A, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, Bianchi M, Tutolo M, Passoni N, Salonia A, Hedlund P, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A: Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery. *BJU Int* 2013;111:717-722.
- [80] Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winkquist E, Lukka H: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008;88:1-9.
- [81] Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C: Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard? *Eur Urol* 2008;54:528-542.
- [82] Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD: Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006019.
- [83] Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA: Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 15-8-2002;20:3376-3385.
- [84] Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Haendler L, Heus I, Olsson M, Carlsson S, Roobol MJ, Steineck G, Wiklund P: Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ* 2014;348:g1502.
- [85] Ragde H, Grado GL, Nadir BS: Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol* 2001;54:739-747.
- [86] Demanes DJ, Ghilezan MI: High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 30-7-2014.
- [87] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP: Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166:2185-2188.
- [88] Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D: Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged  $\geq 70$  years undergoing radical prostatectomy. *BJU Int* 5-9-2012.
- [89] Mitsuzuka K, Koie T, Narita S, Kaiho Y, Yoneyama T, Tsuchiya N, Kakoi N, Kawamura S, Tochigi T, Ohyama C, Habuchi T, Arai Y: Pathological and oncological outcomes of elderly men with clinically localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:1238-1242.
- [90] Barlow LJ, Badalato GM, Bashir T, Benson MC, McKiernan JM: The relationship between age at time of surgery and risk of biochemical failure after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;105:1646-1649.
- [91] Masuda H, Fukushima H, Kawakami S, Numao N, Fujii Y, Saito K, Koga F, Ishioka J, Yokoyama M, Kihara K: Impact of advanced age on biochemical recurrence after radical prostatectomy in Japanese men according to pathological stage. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:410-416.

- [92] Ko J, Falzarano SM, Walker E, Streater SK, Stephenson AJ, Klein EA, Magi-Galluzzi C: Prostate cancer patients older than 70 years treated by radical prostatectomy have higher biochemical recurrence rate than their matched younger counterpart. *Prostate* 2013;73:897-903.
- [93] Psutka SP, Feldman AS, Rodin D, Olumi AF, Wu CL, McDougal WS: Men with organ-confined prostate cancer and positive surgical margins develop biochemical failure at a similar rate to men with extracapsular extension. *Urology* 2011;78:121-125.
- [94] Kok DE, van Roermund JG, Aben KK, van de Luijngaarden MW, Karthaus HF, van Vierssen Trip OB, Kampman E, Alfred WJ, Kiemeny LA: Body mass index is not a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in Dutch men diagnosed with prostate cancer. *World J Urol* 2011;29:695-701.
- [95] Tomaszewski JJ, Chen YF, Bertolet M, Ristau BT, Woldemichael E, Nelson JB: Obesity is not associated with aggressive pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2013;81:992-996.
- [96] Lee SE, Lee WK, Jeong MS, Abdullajanov M, Kim DS, Park HZ, Jeong SJ, Yoon CY, Byun SS, Choe G, Hong SK: Is body mass index associated with pathological outcomes after radical prostatectomy in Korean men? *BJU Int* 2011;107:1250-1255.
- [97] Narita S, Mitsuzuka K, Yoneyama T, Tsuchiya N, Koie T, Kakoi N, Kawamura S, Kaiho Y, Ohyama C, Tochigi T, Yamaguchi T, Habuchi T, Arai Y: Impact of body mass index on clinicopathological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:271-276.
- [98] Hayashi N, Matsushima M, Kido M, Naruoka T, Furuta A, Furuta N, Takahashi H, Egawa S: BMI is associated with larger index tumors and worse outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 20-5-2014.
- [99] Koo KC, Yoon YE, Rha KH, Chung BH, Yang SC, Hong SJ: Low body mass index is associated with adverse oncological outcomes following radical prostatectomy in Korean prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol* 10-5-2014.
- [100] Sundi D, Reese AC, Mettee LZ, Trock BJ, Pavlovich CP: Laparoscopic and robotic radical prostatectomy outcomes in obese and extremely obese men. *Urology* 2013;82:600-605.
- [101] Min SH, Park YH, Lee SB, Ku JH, Kwak C, Kim HH: Impact of prostate size on pathologic outcomes and prognosis after radical prostatectomy. *Korean J Urol* 2012;53:463-466.
- [102] Choo MS, Cho SY, Jeong CW, Lee SB, Ku JH, Hong SK, Byun SS, Kwak C, Kim HH, Lee SE, Jeong H: Predictors of positive surgical margins and their location in Korean men undergoing radical prostatectomy. *Int J Urol* 8-5-2014.
- [103] Pettus JA, Masterson T, Sokol A, Cronin AM, Savage C, Sandhu JS, Mulhall JP, Scardino PT, Rabbani F: Prostate size is associated with surgical difficulty but not functional outcome at 1 year after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182:949-955.
- [104] Chang CM, Moon D, Gianduzzo TR, Eden CG: The impact of prostate size in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005;48:285-290.
- [105] Kim KH, Lim SK, Shin TY, Kang DR, Han WK, Chung BH, Rha KH, Hong SJ: Tumor volume adds prognostic value in patients with organ-confined prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3133-3139.

- [106] Izard JP, Salazar MA, Chatterjee S, Lin DW, Wright JL: Positive surgical margins at radical prostatectomy: Population-based averages within PSA and Gleason strata. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E561-E566.
- [107] Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ: Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004;64:723-728.
- [108] Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC: What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010;76:710-714.
- [109] Qi P, Tsvian M, Abern MR, Banez LL, Tang P, Moul JW, Polascik TJ: Long-term oncological outcomes of men undergoing radical prostatectomy with preoperative prostate-specific antigen <2.5 ng/ml and 2.5-4 ng/ml. *Urol Oncol* 2013;31:1527-1532.
- [110] Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM, Epstein JI, Han M, Walsh PC, Partin AW, Pavlovich CP, Schaeffer EM: Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110:1122-1128.
- [111] Isbarn H, Huland H, Graefen M: Results of Radical Prostatectomy in Newly Diagnosed Prostate Cancer: Long-term Survival Rates in Locally Advanced and High-Risk Cancers. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:497-503.
- [112] Bolton DM, Ta A, Bagnato M, Muller D, Lawrentschuk NL, Severi G, Syme RR, Giles GG: Interval to biochemical recurrence following radical prostatectomy does not affect survival in men with low-risk prostate cancer. *World J Urol* 4-7-2013.
- [113] Muntener M, Epstein JI, Hernandez DJ, Gonzalgo ML, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, Nielsen ME: Prognostic significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:767-775.
- [114] Majoros A, Szasz AM, Nyirady P, Szekely E, Riesz P, Szendroi A, Keszthelyi A, Kulka J, Romics I: The influence of expertise of the surgical pathologist to undergrading, upgrading, and understaging of prostate cancer in patients undergoing subsequent radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2014;46:371-377.
- [115] Corcoran NM, Hovens CM, Metcalfe C, Hong MK, Pedersen J, Casey RG, Peters J, Harewood L, Goldenberg SL, Costello AJ, Gleave ME: Positive surgical margins are a risk factor for significant biochemical recurrence only in intermediate-risk disease. *BJU Int* 2012;110:821-827.
- [116] Tanaka N, Fujimoto K, Hirayama A, Torimoto K, Okajima E, Tanaka M, Miyake M, Shimada K, Konishi N, Hirao Y: Risk-stratified survival rates and predictors of biochemical recurrence after radical prostatectomy in a Nara, Japan, cohort study. *Int J Clin Oncol* 2011;16:553-559.
- [117] Sagalovich D, Calaway A, Srivastava A, Sooriakumaran P, Tewari AK: Assessment of required nodal yield in a high risk cohort undergoing extended pelvic lymphadenectomy in robotic-assisted radical prostatectomy and its impact on functional outcomes. *BJU Int* 2013;111:85-94.
- [118] Algarra R, Zudaire B, Tienza A, Velis JM, Rincon A, Pascual I, Zudaire J: Optimizing D'Amico risk groups in radical prostatectomy through the addition of magnetic resonance imaging data. *Actas Urol Esp* 2-5-2014.
- [119] Fagundo EV, Amo FH, Lopez EL, Sanchez JP, Jimenez GP, Chamizo JA, Cordero JM, Fernandez ME, Fernandez CH: [Risk factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. Implications of adjuvant treatment]. *Arch Esp Urol* 2012;65:158-165.

- [120] Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003;169:1261-1266.
- [121] Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S: Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies-experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006;50:1278-1282.
- [122] Ouzzane A, Rozet F, Salas RS, Galiano M, Barret E, Prapotnich D, Cathelineau X: Positive surgical margins after minimally invasive radical prostatectomy in patients with pT2 and pT3a disease could be considered pathological upstaging. *BJU Int* 23-5-2013.
- [123] Lu J, Wirth GJ, Wu S, Chen J, Dahl DM, Olumi AF, Young RH, McDougal WS, Wu CL: A close surgical margin after radical prostatectomy is an independent predictor of recurrence. *J Urol* 2012;188:91-97.
- [124] Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML: The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2010;183:1003-1009.
- [125] Rouanne M, Rode J, Campeggi A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, La Taille AD, Salomon L: Long-term impact of positive surgical margins on biochemical recurrence after radical prostatectomy: Ten years of follow-up. *Scand J Urol* 24-7-2013.
- [126] Porpiglia F, Fiori C, Manfredi M, Grande S, Poggio M, Bollito E, Papotti M, Scarpa RM: Surgical margin status of specimen and oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: experience after 400 procedures. *World J Urol* 2012;30:245-250.
- [127] Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174:903-907.
- [128] Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, Cangiano T, Schroder FH, Scardino PT, Kattan MW: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology* 2005;66:1245-1250.
- [129] Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, Savage CJ, Maschino AC, Al-Ahmadie HA, Gopalan A, Tickoo SK, Scardino PT, Eastham JA, Reuter VE, Fine SW: Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *J Urol* 2013;189:1302-1307.
- [130] Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, Zagaja G, Shalhav A, Eggener S: Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182:139-144.
- [131] Somford DM, van O, I, Cosyns JP, Witjes JA, Kiemeny LA, Tombal B: Prognostic relevance of number and bilaterality of positive surgical margins after radical prostatectomy. *World J Urol* 2012;30:105-110.
- [132] Ploussard G, Drouin SJ, Rode J, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la TA, Salomon L: Location, extent, and multifocality of positive surgical margins for biochemical recurrence prediction after radical prostatectomy. *World J Urol* 21-1-2014.
- [133] Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M: Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 2008;102:1413-1418.

- [134] Choo MS, Cho SY, Ko K, Jeong CW, Lee SB, Ku JH, Hong SK, Byun SS, Kwak C, Kim HH, Lee SE, Jeong H: Impact of positive surgical margins and their locations after radical prostatectomy: comparison of biochemical recurrence according to risk stratification and surgical modality. *World J Urol* 21-12-2013.
- [135] Oh JJ, Hong SK, Byun SS, Choe G, Lee SE: Prognostic significance of positive surgical margins after radical prostatectomy among pT2 and pT3a prostate cancer. *Urol Oncol* 7-6-2011.
- [136] Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, Tutolo M, Fossati N, Castiglione F, Freschi M, Karakiewicz P, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A: Presence of positive surgical margin in patients with organ-confined prostate cancer equals to extracapsular extension negative surgical margin. A plea for TNM staging system reclassification. *Urol Oncol* 14-5-2012.
- [137] Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P: Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:1-15.
- [138] Cormier L, Bastide C, Beuzebec P, Fromont G, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Peyromaure M, Ploussard G, Renard-Penna R, Richaud P, Rozet F, Soulie M, Salomon L: [Prostate cancer surgical margin. CCAFU review]. *Prog Urol* 2014;24:334-345.
- [139] Martinez-Salamanca JI, Allona AA: [Radical prostatectomy: open, laparoscopic and robotic. Looking for a new gold standard?]. *Actas Urol Esp* 2007;31:316-327.
- [140] Soloway MS, Iremashvili V, Gorin MA, Eldefrawy A, Satyanarayana R, Manoharan M: Surgical margin status does not affect overall survival following radical prostatectomy: a single institution experience with expectant management. *Can J Urol* 2012;19:6280-6286.
- [141] Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, Klein EA, Kattan MW, Wood DP, Jr., Rabah DM, Eastham JA, Scardino PT: Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer-specific mortality. *Eur Urol* 2014;65:675-680.
- [142] Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, Lin DW: Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010;183:2213-2218.
- [143] Vis AN, Schroder FH, van der Kwast TH: The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:258-265.
- [144] Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, Touijer K: Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Contemporary Update. *Eur Urol* 3-8-2013.
- [145] Fontenot PA, Mansour AM: Reporting positive surgical margins after radical prostatectomy: time for standardization. *BJU Int* 14-3-2013.
- [146] Ekici S, Ayhan A, Erkan I, Bakkaloglu M, Ozen H: The role of the pathologist in the evaluation of radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:387-391.
- [147] Lavery HJ, Nabizada-Pace F, Carlucci JR, Brajtbord JS, Samadi DB: Nerve-sparing robotic prostatectomy in preoperatively high-risk patients is safe and efficacious. *Urol Oncol* 2012;30:26-32.
- [148] Borre M: [Nerve-sparing radical prostatectomy--effect and risks]. *Ugeskr Laeger* 18-8-2008;170:2549-2554.

- [149] Nelles JL, Freedland SJ, Presti JC, Jr., Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ: Impact of nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence: results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:172-176.
- [150] Ates M, Teber D, Gozen AS, Tefekli A, Sugiono M, Hruza M, Rassweiler J: Do tumor volume, tumor volume ratio, type of nerve sparing and surgical experience affect prostate specific antigen recurrence after laparoscopic radical prostatectomy? A matched pair analysis. *J Urol* 2007;177:1771-1775.
- [151] Magheli A, Rais-Bahrami S, Carter HB, Peck HJ, Epstein JI, Gonzalgo ML: Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1277-1280.
- [152] Caso JR, Tsivian M, Mouraviev V, Polascik TJ, Moul JW: Pathological T2 sub-divisions as a prognostic factor in the biochemical recurrence of prostate cancer. *BJU Int* 2010;106:1623-1627.
- [153] Mikel HJ, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Houston TR, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Jeffrey KR: The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urol Oncol* 6-2-2013.
- [154] Danneman D, Wiklund F, Wiklund NP, Egevad L: Prognostic significance of histopathological features of extraprostatic extension of prostate cancer. *Histopathology* 2013;63:580-589.
- [155] Forgues A, Rozet F, Audenet F, Ouzzane A, Sanchez-Salas R, Barret E, Galiano M, Prapotnich D, Cathelineau X: Oncologic outcomes after minimally invasive radical prostatectomy in patients with seminal vesicle invasion (pT3b) without adjuvant therapy. *World J Urol* 2014;32:519-524.
- [156] Tollefson MK, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian SA: The impact of clinical stage on prostate cancer survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189:1707-1712.
- [157] Kim KH, Lim SK, Shin TY, Chung BH, Hong SJ, Rha KH: Biochemical outcomes after robot-assisted radical prostatectomy in patients with follow-up more than 5-years. *Asian J Androl* 2013;15:404-408.
- [158] Dorin RP, Daneshmand S, Lasso MA, Cai J, Skinner DG, Lieskovsky G: Long-term outcomes of open radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urology* 2012;79:626-631.
- [159] Katz B, Srougi M, Dall'oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes J, Jr., Antunes AA, Reis ST, Viana N, Sanudo A, Camara-Lopes LH, Leite KR: Perineural invasion detection in prostate biopsy is related to recurrence-free survival in patients submitted to radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2013;31:175-179.
- [160] Levinson AW, Ward NT, Sulman A, Mettee LZ, Link RE, Su LM, Pavlovich CP: The impact of prostate size on perioperative outcomes in a large laparoscopic radical prostatectomy series. *J Endourol* 2009;23:147-152.
- [161] Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de WG, Van PH, Dasgupta P, Ahmed K: Learning curves for urological procedures: a systematic review. *BJU Int* 18-6-2013.

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

|              |   |
|--------------|---|
| AS           | Active Surveillance                               |
| ASTRO        | American Society for Radiation Oncology           |
| BCR          | Biochemisches Rezidiv                             |
| BMI          | Body Maß Index                                    |
| BPH          | Benigne Prostatahyperplasie                       |
| CI           | Konfidenzintervall                                |
| CT           | Computertomographie                               |
| cT - Stadium | Klinisches Stadium                                |
| GS           | Gleason Score                                     |
| DRU          | Digital – Rektale Untersuchung                    |
| ED           | Erektile Dysfunktion                              |
| EPA          | Extraprostatistische Ausbreitung                  |
| HR           | Hazard Ratio                                      |
| ISUP         | International Society of Urological Pathology     |
| LKI          | Lymphknoteninvasion                               |
| LRP          | Laparoskopische Prostatektomie                    |
| MRT          | Magnetresonanztomographie                         |
| NSM          | Negativer Schnitttrandstatus                      |
| OR           | Odds Ratio  |
| ORP          | Offen radikale Prostatektomie                     |
| PCa          | Prostatakarzinom                                  |
| PIN          | Intraepitheliale Prostataneoplasie                |
| pLA          | Pelvine Lymphadenektomie                          |
| PNI          | Perineurale Invasion                              |
| PSM          | Positiver Schnitttrandstatus                      |
| R0           | Negativer Resektionsrand                          |
| R1           | Positiver Resektionsrand                          |
| RALP         | Roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie |
| pT - Stadium | Pathohistologisches Stadium                       |
| PSA          | Prostata-Spezifisches Antigen                     |
| RFS          | Rezidivfreies Überleben                           |
| RPE          | Radikale Prostatektomie                           |
| RPP          | Radikale perineale Prostatektomie                 |
| RRP          | Radikale retropubische Prostatektomie             |
| RR           | Relatives Risiko                                  |
| RT           | Radiotherapie, Strahlentherapie                   |
| SBI          | Samenblaseninvasion                               |
| TRUS         | Transrektaler Ultraschall                         |
| UICC         | Union Internationale Contre le Cancer             |
| US           | Ultraschall                                       |
| WW           | Watchfull Waiting                                 |

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1  | Abhängigkeit von Prostatavolumen und Schnittrandstatus   | 30 |
| Abbildung 2  | Abhängigkeit von präoperativem PSA-Wert und Schnittrandstatus  | 31 |
| Abbildung 3  | Abhängigkeit von präoperativem Gleason Score und Schnittrandstatus   | 32 |
| Abbildung 4  | Abhängigkeit von postoperativem Gleason Score und Schnittrandstatus  | 33 |
| Abbildung 5  | Abhängigkeit von Tumorstadium und Schnittrandstatus  | 35 |
| Abbildung 6  | Abhängigkeit von Tumorausbreitung und Schnittrandstatus  | 36 |
| Abbildung 7  | Abhängigkeit von D'Amico Klassifikation und Schnittrandstatus  | 37 |
| Abbildung 8  | Abhängigkeit von Operationszeit und Schnittrandstatus  | 38 |
| Abbildung 9  | Abhängigkeit von Nerverhalt und Schnittrandstatus  | 39 |
| Abbildung 10 | Abhängigkeit von rezidivfreiem Überleben und Schnittrandstatus   | 41 |
| Abbildung 11 | Rezidivfreies Überleben nach LRP in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium stratifiziert nach Schnittrandstatus | 43 |



## 6.4 Tabellenverzeichnis

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabelle 1  | Modifiziertes Gleason System ISUP 2005   | 9  |
| Tabelle 2  | Tumorgraduierung anhand des Gleason Score  | 9  |
| Tabelle 3  | TNM - Klassifikation 7. Auflage 2009 (nicht für Übergangskarzinome der Prostata bzw. prostatichen Harnröhre) | 12 |
| Tabelle 4  | UICC - Stadium nach der 7. Auflage Stadium und Grading 2009  | 13 |
| Tabelle 5  | Erhobene Parameter unserer Kohorte   | 26 |
| Tabelle 6  | Einfluss von Patientenalter auf den Schnittrandstatus  | 28 |
| Tabelle 7  | Einfluss von BMI auf den Schnittrandstatus   | 29 |
| Tabelle 8  | Einfluss von Prostatavolumen auf den Schnittrandstatus   | 29 |
| Tabelle 9  | Einfluss von präoperativem PSA - Wert auf den Schnittrandstatus  | 30 |
| Tabelle 10 | Einfluss von Gleason Score der Biopsie auf den Schnittrandstatus   | 32 |
| Tabelle 11 | Einfluss von Gleason Score nach LRP auf den Schnittrandstatus  | 33 |
| Tabelle 12 | Einfluss von Tumorstadium auf den Schnittrandstatus  | 34 |
| Tabelle 13 | Einfluss von Tumorausbreitung auf den Schnittrandstatus  | 36 |
| Tabelle 14 | Einfluss von D'Amico Risiko auf den Schnittrandstatus  | 37 |
| Tabelle 15 | Einfluss von Operationszeit auf den Schnittrandstatus  | 38 |
| Tabelle 16 | Einfluss von Nerverhalt auf den Schnittrandstatus  | 39 |
| Tabelle 17 | Durchschnittliches rezidivfreies Überleben in Bezug auf den Schnittrandstatus                                | 40 |
| Tabelle 18 | Prozentuales rezidivfreies Überleben in Bezug auf den Schnittrandstatus                                      | 41 |
| Tabelle 19 | Rezidivfreies Überleben in Bezug auf das Tumorstadium  | 42 |
| Tabelle 20 | Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich PSM  | 44 |
| Tabelle 21 | Ergebnisse der multivariablen Analyse hinsichtlich PSM   | 45 |
| Tabelle 22 | Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich BCR  | 47 |
| Tabelle 23 | Ergebnisse der multivariablen Analyse hinsichtlich BCR   | 48 |

## **Danksagung**

Ich bedanke mich zunächst sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Priv.- Doz. Dr. med. Ahmed Magheli, der mir dieses interessante und wichtige Thema für meine Arbeit überlassen hat. Er stand mir stets mit seinem Fachwissen und hilfreichen Anmerkungen zur Seite, investierte viel Zeit in Korrekturen und war jederzeit für mich erreichbar.

Ich danke ebenfalls Herrn Dr. med. Jonas Busch aus der Klinik für Urologie, der durch die Programmierung der Datenbanken eine essentielle Grundlage für die Datensammlung und Auswertung geschaffen hat. Auch bedanke ich mich für die Koordinierung und Aktualisierung im Rahmen der Datengewinnung.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Kerstin Klutzny und Dieter Löbe, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen bisherigen Weg gelegt haben, mich auch bei dieser Arbeit moralisch und konstruktiv unterstützt haben und immer an mich glauben.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste**

**“Impact of positive surgical margins on oncological outcome following laparoscopic radical prostatectomy (LRP): long-term results”.**

Busch J, Stephan C, Klutzny A, Hinz S, Kempkensteffen C, Kilic E, Lein M, Weikert S, Miller K, Magheli A

World J Urol. 2013 Apr;31(2):395-401. doi: 10.1007/s00345-012-0866-5.

Epub 2012 May 11.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Annett Klutzny, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktoren eines positiven Schnittrandes und dessen Auswirkung auf die onkologischen Langzeitergebnisse nach transperitonealer radikaler laparoskopischer Prostatektomie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an erfolgten Publikationen**

Ich, Annett Klutzny, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**“Impact of positive surgical margins on oncological outcome following laparoscopic radical prostatectomy (LRP): long-term results”.**

Busch J, Stephan C, Klutzny A, Hinz S, Kempkensteffen C, Kilic E, Lein M, Weikert S, Miller K, Magheli A

World J Urol. 2013 Apr;31(2):395-401. doi: 10.1007/s00345-012-0866-5.

Epub 2012 May 11.

Beitrag im Einzelnen: Mithilfe bei der Datenaquise, Datenverarbeitung sowie der statistischen Auswertung unter Anleitung. Weiterhin bei der Erstellung von Tabellen und Grafiken und bei der Ausarbeitung des Manuskripts.

Unterschrift der Doktorandin