

Aus der Klinik für Urologie und urologische Onkologie
Krankenhaus St. Marienstift Magdeburg GmbH
Zertifiziertes Prostata-Zentrum Magdeburg

Retrospektive Bewertung der radikalen offen-retropubischen Prostatektomie des
Krankenhauses St.-Marienstift unter Qualitätskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft
(DKG)

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Jaroslav Batiutov

aus Klaipeda, Litauen

Magdeburg 2023

Bibliographische Beschreibung:

Batiutov, Jaroslav:

Retrospektive Bewertung der radikalen offen-retropubischen Prostatektomie des Krankenhauses St.-Marienstift unter Qualitätskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).
Magdeburg, 2023, 85 Bl., 18 Abb., 30 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat:

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Karzinom des Mannes in Deutschland. Die radikale Prostatektomie stellt eine der primären Therapieoptionen für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen dar. In der Zeit der zunehmenden Zentralisierung der Institutionen in Form von Krebszentren sowie steigenden Anforderungen hinsichtlich der Therapiequalität besteht ein Bedarf in Eigenanalyse zur Prozess- und Therapieergebnisoptimierung. Diese Arbeit demonstriert die Ergebnisse einer operativen Abteilung ohne DKG-Zertifizierung für ein Prostatakarzinomzentrum im Vergleich mit dem Jahresbericht der DKG-zertifizierten Prostatakrebszentren für das Jahr 2017. Der Analyse lag die anhand der retrospektiven Datenanalyse von 194 im Zeitraum 2012-2016 behandelten Patienten hohe R1-Rate in der histopathologischen Befundung zugrunde. In diesem Zusammenhang bestand der Kontrollbedarf in übrigen Qualitätsmerkmalen der kurativ intendierten radikalen Prostatovesikulektomie. Diesbezüglich konnten wir eine geringe Rate an peri- und postoperativen Komplikationen sowie zufriedenstellende (Grad 0-I Inkontinenz) Frühkontinenzergebnisse beweisen.

Die Studienlage hinsichtlich des Einflusses des Prostatavolumens auf die postoperativen onkologischen und funktionellen Ergebnisse ist kontrovers. Nach unserer Datenlage konnte ein statistisch relevanter Unterschied hinsichtlich der Kontinenzgrade und -rate zwischen den Vergleichsgruppen nachgewiesen werden. Die Patienten mit den kleineren Drüsenvolumina konnten die besseren Kontinenzraten 3 Monate postoperativ demonstrieren.

Schlüsselwörter:

Prostatakarzinom, Radikale Prostatektomie, Prostatakrebszentrum, Qualitätsbericht, Prostatavolumen, Harninkontinenz, Residualstatus

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	1
1.2. Klassifikation	3
1.2.1. TNM-Klassifikation.....	3
1.2.2. Stadieneinteilung.....	4
1.2.3. Stadiengruppierung nach TNM	4
1.2.4. Histopathologisches Grading	5
1.2.5. Gleason-Klassifikation.....	5
1.2.6. ISUP-Klassifikation	5
1.2.7. Prognostische Gruppierung	6
1.3. Klinische Diagnose.....	6
1.3.1. Prostataspezifisches Antigen (PSA)	7
1.3.2. Digital-rektale Untersuchung (DRU)	7
1.3.3. Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)	8
1.3.4. Prostatabiopsie	8
1.3.5. (mp)MRT.....	8
1.4. Therapie des Prostatakarzinoms	9
1.4.1. Radikale Prostatovesikulektomie (RPVE).....	10
1.4.2. Vorteile und Risiken der RPVE	11
1.4.1.1. Vorteile.....	11
1.4.1.2. Nebenwirkungen und Komplikationen.....	12
1.4.2. Funktionalität prä- und postoperativ.....	13
1.4.3. Ergebnisse und Prostatavolumen.....	15
2. Zielsetzung und Fragestellung	16
3. Material und Methoden.....	17
3.1. Datenerhebung	17
3.1.1. Patientengruppe und Altersverteilung	17
3.1.2. Präoperative Prostatastanzbiopsie.....	18
3.1.3. Bestimmung des postoperativen Gleason-Scores, T-Stadiums, N- und R-Situation.....	19
3.1.4. Prostataspezifisches Antigen	19
3.1.5. Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)	19
3.1.6. Erhebung des Belastungsinkontinenz-Status.....	19
3.1.7. Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels.....	20

3.2.	(Prä)stationärer Verlauf.....	20
3.3.	Operationstechnik.....	21
3.4.	Statistische Auswertung.....	23
3.4.1.	Deskriptive Statistik.....	23
3.4.2.	Vergleichende Statistik.....	23
4.	Ergebnisteil.....	24
4.1.	Deskriptive Statistik.....	24
4.1.1	Altersverteilung.....	24
4.1.2.	Gleason-Score Verteilung präoperativ.....	24
4.1.3.	Gleason-Score Verteilung postoperativ.....	24
4.1.4.	Verteilung des präoperativen und postoperativen PSA.....	25
4.1.5.	Verteilung des transrektal gemessenen Prostatavolumens.....	26
4.1.6.	Verteilung der Schonung des Gefäßnervenbündels.....	26
4.1.7.	Verteilung der Kontinenzergebnisse (1 Woche und 3 Monate postoperativ).....	26
4.1.8.	Verteilung des pT-Stadiums.....	28
4.1.9.	Verteilung des pN-Stadiums.....	28
4.1.10.	Verteilung des R-Status.....	29
4.1.11.	Intra- und postoperative Komplikationen.....	29
4.2.	Vergleichende Statistik.....	30
4.2.1.	Analyse der Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit von der Gefäßnervenbündel-Schonung.....	30
4.2.2.	Analyse der Kontinenzdynamik in Abhängigkeit von der Gefäßnervenbündel-Schonung.....	31
4.2.3.	Analyse der Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit vom Prostatavolumen.....	32
4.2.4.	Analyse der Gleason Score Differenz in Abhängigkeit vom präoperativ gemessenen Prostatavolumen.....	33
4.2.5.	Analyse der Schnittrandsituation (R-Status) in Abhängigkeit vom präoperativ gemessenen Volumen der Prostata.....	34
4.2.6.	Analyse der Schnittrandsituation (R-Status) in Abhängigkeit vom pT-Stadium.....	35
5.	Diskussion.....	37
5.1.	Zielsetzung.....	37
5.2.	Datenerhebung.....	37
5.3.	Patientenkollektiv.....	38
5.2.1.	Schlussfolgerung Lebensalter / Demographie.....	40
5.4.	Intra- und postoperative Komplikationen.....	42
5.5.	Präoperative und postoperative Histologie.....	43
5.6.	Lymphadenektomie.....	44
5.7.	Schnittrandsituation.....	46

5.7.1. Schlussfolgerung R1-Situation.....	50
5.8. Kontinenzergebnisse hinsichtlich der GNB-Schonung	50
5.9. Kontinenz und TRUS-Volumen	52
5.10. TRUS-Volumen und R-Status.....	52
5.10.1. Schlussfolgerung Nerverhalt, Kontinenz und Prostatavolumen.....	52
6. Kritik und Ausblick, Limitationen der Arbeit	53
7. Zusammenfassung.....	53
Literaturverzeichnis	55
Danksagungen.....	81
Ehrenerklärung.....	82
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung.....	83
Bildungsweg.....	84
Anlagen.....	85

Abbildungsverzeichnis

1.3.1 PCA-Inzidenz vor und nach der PSA Einführung	7
3.1.2 Schematische Darstellung der Prostatastanzbiopsie	18
4.1.3 Postoperative Veränderung des endgültigen histologischen Befundes	25
4.1.4 Präoperative und postoperative PSA-Verteilung.....	25
4.1.5 Verteilung des Prostatavolumens.....	26
4.1.6 Verteilung der GNB-Schonung	26
4.1.7 Inkontinenzverteilung postoperativ (Grad).....	27
4.1.7 Inkontinenzverteilung 5 Tage postoperativ (Gruppen).....	27
4.1.7 Inkontinenzverteilung 3 Monate postoperativ (Gruppen).....	27
4.1.8 Verteilung des pT-Stadiums	28
4.1.8 Verteilung des pT-Stadiums (Gruppen).....	28
4.1.9 Verteilung des pN-Stadiums.....	28
4.1.10 Verteilung des R-Status.....	29
4.1.10 pT-Stadium bei R1-Situation.....	29
4.2.2 Einfluss des nervschonenden Verfahrens auf Kontinenzdynamik im Zeitraum von 1 Woche bis 3 Monate postoperativ	32
4.2.5 Prostatavolumenverteilung hinsichtlich der R-Situation.....	34
4.2.5 Prostatavolumenverteilung hinsichtlich der R-Situation nach Einteilung des Volumens in Gruppen	35
4.2.6 Verteilung des pT-Stadiums (in Gruppen) hinsichtlich der R-Situation.....	35

Tabellenverzeichnis

1.2.1 Einleitung des T-Stadiums nach TNM-Klassifikation, T-Stadium.....	4
1.2.1 Einleitung des T-Stadiums nach TNM-Klassifikation, N-Stadium	4
1.2.1 Einleitung des T-Stadiums nach TNM-Klassifikation, M-Stadium	4
1.2.3 Stadiengruppierung nach TNM-Klassifikation	5
1.2.4 Histopathologisches Grading.....	5
1.2.6 Klassifikation nach ISUP	5
1.2.7 Prognostische Gruppierung nach TNM.....	6
1.2.7 Risikogruppierung nach D'Amico.....	6
1.4 Voraussetzungen für die fokale Therapie des PCA	10
1.4.1.2 Komplikationen der RPVE.....	12
1.4.1.2 Weitere Komplikationen der RPVE (deutsche S-3 Leitlinie zur Behandlung des PCA, europäische Leitlinie)	13
1.4.1.2 ASA-Klassifikation	13
3.1.2 Schematische Darstellung der Prostatastanzbiopsie	18
3.1.5 Prostatavolumenverteilung in Gruppen.....	19
4.1.2 Gleason Score-Verteilung präoperativ	24
4.1.3 Gleason Score-Verteilung postoperativ	24
4.1.3 Postoperative Veränderung des endgültigen histologischen Befundes.....	25
4.1.11 Niedriggradige postoperative Komplikationen.....	30
4.1.11 Schwergradige postoperative Komplikationen.....	30
4.2.1 Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit von der GNB-Schonung 5 Tage postoperativ	30
4.2.1 Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit von der GNB-Schonung 3 Monate postoperativ	31
4.2.1 Kontinenzergebnisse bilaterale vs. einseitige GNB-Schonung 5 Tage postoperativ	31
4.2.1 Kontinenzergebnisse bilaterale vs. einseitige GNB-Schonung 3 Monate postoperativ.....	31
4.2.2 Einfluss des nervschonenden Verfahrens auf Kontinenzdynamik im Zeitraum von 1 Woche bis 3 Monate postoperativ	32
4.2.3 Kontinenzergebnisse hinsichtlich des Prostatavolumens 5 Tage postoperativ	33
4.2.3 Kontinenzergebnisse hinsichtlich des Prostatavolumens 3 Monate postoperativ	33
4.2.4 Einfluss des präoperativ gemessenen Prostatavolumens auf Gleason-Score-Veränderung	33
4.2.5 Prostatavolumenverteilung hinsichtlich der R-Situation.....	34
4.2.5 Einfluss des präoperativ gemessenen Prostatavolumens auf den postoperativen R-Status.....	35
4.2.6 Verteilung des pT-Stadiums (in Gruppen) hinsichtlich der R-Situation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

(mp)MRT	(multiparametrische) Magnetresonanztomographie	eLAE	extendierte Lamphadenektomie
		sLAE	Standard-Lamphadenektomie
99mTc	Technetium-99m	LE	Lebenserwartung
ASA	American Society of Anesthesiologists (amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie)	(mp)MRT	(multiparametrische) Magnetresonanztomographie
BCR	biochemisches Rezidiv, biochemical recurrence	OS	overall survival (Gesamtüberleben)
BFS	biochemical progression free survival (biochemisches progressionsfreies Überleben)	PCA	Prostatakarzinom
CSS	cancer specific survival (krebspezifisches Überleben)	PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
CT	computer tomography (Komputertomographie)	fPCA	familiäres Prostatakarzinom
D.h.	das heißt	IPCA	latentes PCA
DNA	Desoxyribonukleinsäure	PSA	Prostaatspezifisches Antigen
DRU	digital-rektale Untersuchung	RARP	roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomie
DVC	dorsal venous complex (dorsaler Venenplexus)	TRUS	transrektale Ultraschalluntersuchung
FDA	food and drug administration	i.F.	in Form
GNB	Gefäß-Nervenbündel	i.R.	im Rahmen
GS	Gleason-Score	i.S.	im Sinne
ICI	international consultation on incontinence (internationale Kontinenzgesellschaft)	i.d.R.	in der Regel
LAE	Lymphadenektomie	o.g.	oben genannten
pLAE	pelvine Lamphadenektomie	u.a.	unter anderem
		u.g.	unten genannte(n)
		z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCA) ist weltweit der zweithäufigste bösartige Tumor des Mannes. Im Jahr 2018 sind global 1.276.106 Neuerkrankungen diagnostiziert worden [1]. In Deutschland ist das Prostatakarzinom mit 65.200 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Unter den Krebstodesursachen stellt das PCA mit 15.040 Fällen (Datenstand 2019) die dritthäufigste Tumorentität dar, was einer altersstandardisierten Sterberate von 18,7 pro 100.000 Einwohner entspricht [2].

Das Erkrankungsalter lag in 2018 im Mittel bei 71 Jahren. Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Karzinom selten auf. Durch die Lebenszeitverlängerung und das Wachstum der Weltbevölkerung werden für das Jahr 2030 1.700.000 Neuerkrankungen und 499.000 damit verbundene Todesfälle weltweit erwartet [3]. Es wird erwartet, dass der Anteil der Männer über 60 Jahre in Deutschland bis zum Jahr 2050 auf das Doppelte mit ca. 28 Millionen (37% der Gesamtpopulation) steigt [2]. Diese demographische Tendenz muss hinsichtlich der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms berücksichtigt werden.

Aus internationalen Autopsie-Studien kann man ableiten, dass weit nicht alle Prostatakarzinome im Laufe des Lebens manifestieren. Die Autoren weisen auf einen *post mortem* Nachweis der Tumorentität bei 36% der Kaukasier und 51% schwarz-häutiger Männer im Alter von 70-79 Jahren hin, was deutlich über die o.g. Inzidenz liegt [4]. Das lediglich i.R. der Autopsie entdeckte Prostatakarzinom wird als „latentes“ Karzinom definiert. Nach den Daten der älteren Studien werden nur etwa 10% der Tumore symptomatisch [5]. Dieses Verhältnis kann bei dem aktuellen Trend zur Lebenszeitverlängerung sich zukünftig zugunsten der Anzahl der symptomatischen Tumore ändern.

Die Entdeckung und Implementierung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in der Diagnostik führte zur Verschiebung der Inzidenz und der tumorspezifischen Mortalität. Der Anstieg der Inzidenz und Senkung der tumorassoziierten Sterberate sind auf die Entdeckung der Erkrankung in latenten und frühen Stadien zurückzuführen [3] [6] [7], was die Patientenprognose verbesserte [8] [9].

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms bezieht sich auf mehrere Faktoren. Neben dem Alter weist die Korrelation der Familienanamnese und ethnischen Herkunft mit der Inzidenz des Prostatakarzinoms auf eine genetische Prädisposition hin [10] [11]. Die positive Familienanamnese ist ein gut etablierter Risikofaktor [12] [13]. Die aktualisierte Nordic Twin Studie schätzt, dass bis zu 57% des PCA-Risikos auf vererbte Faktoren zurückzuführen ist [14] [15]. Nach den Daten der schwedischen Krebsdatenbank weisen etwa 20% der Inzidenzen eine familiäre Häufung auf, was höher als bei den anderen Tumoren wie Mamma- (13,6%) oder Kolonkarzinom ist (12,8%) [11] [16]. Die Risikoerhöhung hängt dabei von der Anzahl und dem Alter der Diagnosestellung der betroffenen Familienangehörigen sowie deren Verwandtschaftsgrad ab. Falls der Verwandte des ersten Grades (Bruder, Vater) betroffen sein sollte, ist das Risiko um das zwei-drei-Fache erhöht. Das Risiko steigt über das fünf-fache falls die beiden Angehörigen erkrankt sein sollten [17]. Bei Auftreten der Erkrankung bei zwei Verwandten ersten Grades oder einem Verwandten ersten Grades und \geq zwei Verwandten zweiten Grades unabhängig vom Alter bei

Diagnosestellung spricht man von einem familiären PCA (fPCA).

Von Carter et al. wurden 1993 die Hereditätskriterien (auch als Johns-Hopkins Kriterien bekannt) genannt [18]. Der Begriff des hereditären PCA (hPCA) wird verwendet für Familien mit entweder

- drei oder mehr betroffenen Verwandten ersten Grades oder
- Auftreten der Erkrankung in drei aufeinanderfolgenden Generationen einer Abstammungslinie (väterlich oder mütterlich) oder
- zwei betroffenen Verwandten ersten Grades mit frühzeitigem Karzinomauftritt (≤ 55 Jahre).

Der Anteil des hereditären PCA an den Gesamterkrankungen wird auf 5-15% geschätzt [19] [20] [21].

Im Vergleich mit dem durchschnittlichen Alter bei Diagnosestellung ist das fPCA mit einem um zwei-drei Jahre und das hPCA um sechs-sieben Jahre früheren Auftreten der Krankheit verbunden. Der klinische Verlauf und Tumoraggressivität scheinen sich dabei von den anderen Fällen bis auf ein schlechteres biochemisch rezidivfreies Überleben beim hPCA nicht zu unterscheiden [11] [22] [23] [24].

Die ethnische sowie familiäre Häufung von Prostatakarzinom weist auf eine genetische Komponente hin. Die Defekte der DNA-Reparaturgene in somatischen Zellen sind häufiger (19,3%) in Fällen des fortgeschrittenen und metastasierten Tumorleidens [25]. Bei homologen DNA-Reparaturdefekten werden hohe Ansprechraten auf PARP-Inhibitoren und platinhaltige Chemotherapie gesehen [26] [27] [28].

Genom-Studien haben mehr als 100 Loci festgestellt, die die Suszeptibilität hinsichtlich des PCA-Risikos beeinflussen [29] [30]. Die Keimbahnmutationen in BRCA 1/2, MLH1, MSH1 und 6, PMS2, CHEK2, NBN, BRIP1, ATM und HOXB13 sind mit einem erhöhten PCA-Risiko assoziiert [31] [32]. BRCA1/2 Mutationen werden mit einer bis Das Ziel der laufenden IMPACT-Studie (Identification of Men with a genetic predisposition to ProstAte Cancer: Targeted screening in BRCA1/2 mutation carriers and controls) ist die Entwicklung der Früherkennungs-Strategie bei solchen BRCA1/2 Genmutationsträgern [42]. Trotz der wachsenden Zahl von Forschungsarbeiten über DNA-Reparaturgene ist eine tiefere Analyse erforderlich, um die ätiologische Rolle von Keimbahn-BRCA-Mutationen in der Entstehung von PCA zu verstehen. Weitere Forschung ist erforderlich, um sowohl Innovationen in der PCA-Früherkennung bei solchen Patienten als auch mögliche chemopräventive Strategien für diese Hochrisiko-Gruppe zu identifizieren [41]. Einzelne Loci scheinen einen geringen Beitrag zum Risiko zu leisten, so dass aktuell kein einheitliches Bild bzgl. einer individualisierten Gendiagnostik existiert [43].

Für die Progression des latenten PCA in ein therapiepflichtiges PCA wird eine Vielzahl von exogenen/umweltbedingten Faktoren wie Alkohol und protein- sowie fettreiche Ernährung angegeben [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54]. Der Nikotinkonsum wird darunter mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose verbunden. Dieser Effekt scheint auch nach zehn Jahren Nikotinkarenz weiter zu bestehen [55]. Das metabolische Syndrom und ein Taillenumfang von >102 cm sind mit einem erhöhten PCA-Risiko ebenfalls assoziiert [56]. Die Adipositas wird mit dem niedrigeren Inzidenzrisiko des low-grade PCA, allerdings mit der höheren Inzidenzrisiko des

high-grade PCA verbunden [57]. Eine neue globale Metaanalyse konnte eine starke Korrelation von Übergewicht mit dem PCA-Risiko nachweisen [58].

Trotz führender Rolle der Androgene in der Pathophysiologie des PCA konnte keine Verbindung eines erhöhten Testosteronspiegels (sowie exogen- als auch endogen) mit einem Anstieg des Tumorrisikos oder des PSA-Niveaus nachgewiesen werden [59]. Ein Einfluss der Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern auf die Entwicklung des PCA konnte nicht beobachtet werden [60]. Die aktuellen Ergebnisse des Zusammenhangs zwischen Prostatakarzinomen und der sexuellen Aktivität sind kontrovers [55] [61] [62], so dass hier ein weiterer Studienbedarf besteht.

1.2. Klassifikation

Die Stadieneinleitung des PCA erfolgt gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) (Tabellen 1, 2, 3) [63].

1.2.1. TNM-Klassifikation

T – Primärtumor

T-Stadium	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen T3 Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extraprostatische Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphinkter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert

Tabelle 1 Einleitung des T-Stadiums nach TNM-Klassifikation, T-Stadium

N – Regionäre Lymphknoten

N-Stadium	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 2 Einleitung des T-Stadiums nach TNM-Klassifikation, N-Stadium

M – Fernmetastasen

M-Stadium	Beschreibung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

Tabelle 3 Einleitung des T-Stadiums nach TNM-Klassifikation, M-Stadium

1.2.2. Stadieneinteilung

Das Tumorstadium aus klinischer Sicht lässt sich entsprechend der Tumorausbreitung angeben. Dies geschieht in der Regel nach dem TNM-System und ermöglicht eine Prognoseabschätzung.

Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung des **lokal begrenzten** Prostatakarzinoms verbunden.

Die Stadien T3-4 N0 M0 werden als das **lokal fortgeschrittene** Prostatakarzinom bezeichnet.

Die Stadien N1 und/oder M1 (jedes T-Stadium) werden als **fortgeschrittenes bzw. metastasiertes** Prostatakarzinom zusammengefasst.

1.2.3. Stadiengruppierung nach TNM

Eine weitere Einteilung hinsichtlich der Tumorausbreitung ist nach der internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie (UICC, 8. Auflage 2019) im TNM-System enthalten (Tabelle 4).

Stadium	TNM-Formel
Stadium I	T1, T2a N0 M0
Stadium II	T2b, T2c N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0
Stadium IV	T4 N0 M0
	Jedes T N1 M0
	Jedes T Jedes N M1

Tabelle 4 Stadiengruppierung des Prostatakarzinoms nach TNM-Klassifikation

1.2.4. Histopathologisches Grading

Die histologische Untersuchung des Präparates nach der Präparatgewinnung (Prostatastanziopsie, palliativer Prostatektomie oder Prostatektomie) erfolgt mit einer Beurteilung der Prostataadrüsenmorphologie. Die so genannte Gleason-Graduierung basiert auf der Beurteilung ausschließlich architektonischer Parameter (Form und Anordnung der Prostataadrüsen) ohne Evaluierung der zytologischen Atypien. Der morphologischen Architektur wird ein Grad zwischen 1 (differenziert) und 5 (entdifferenziert) zugeordnet (Tabelle 5, Seite 5).

G-Grad	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert (leichte Anaplasie)
G2	Mäßig differenziert (mäßige Anaplasie)
G3–4	Schlecht differenziert/undifferenziert (ausgeprägte Anaplasie)

Tabelle 5 Histopathologisches Grading des Prostatakarzinoms

1.2.5. Gleason-Klassifikation

Das Gleason-Summen-Score ist einer der Parameter zur Prognosebeurteilung des Prostatakarzinoms. Bei einem Resektat (palliative Prostataresektion, Prostatektomie) werden die Grade des häufigsten und des zweithäufigsten Differenzierungsmusters addiert (z.B. ist das häufigste Muster Gleason 4 und das zweithäufigste - Gleason 3, wäre das Score $4+3=7$ bezeichnet). Bei Biopstaten werden das häufigste und das am meisten entdifferenzierte Muster berechnet.

1.2.6. ISUP-Klassifikation

Die aktuelle Graduierung des Prostatakarzinoms basiert sich auf den Ergebnissen der Konsens-Konferenz der Internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie (*engl. International Society of Urological Pathology, ISUP*) 2014 um den Gleason-Score mit dem Grading der anderen Krebserkrankungen vergleichen zu können. Unter anderem ist die Beachtung des klinisch relevanten Prognoseunterschiedes von Gleason $4+3$ und $3+4$ [64] (Tabelle 6).

Graduierung	Gleason-Score
Gruppe 1	Gleason Score ≤ 6
Gruppe 2	Gleason Score $3+4= 7$
Gruppe 3	Gleason Score $4+3= 7$
Gruppe 4	Gleason Score $4+4= 8$; $3+5= 8$; $5+3= 8$
Gruppe 5	Gleason Score 9-10

Tabelle 6 Klassifikation des Prostatakarzinoms nach ISUP

1.2.7. Prognostische Gruppierung

Zur besseren Strukturierung des individuellen Risikos wurden die relevanten Werte in Gruppen mit ähnlicher Prognose erfasst [63] (Tabelle 7).

Gruppe	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleason-Score
I	T1a-c	NO	M0	<10	Bis 6
	T2a	NO	M0	<10	Bis 6
IIA	T1a-c	NO	M0	<20	7
	T1a-c	NO	M0	≥10-20	Bis 6
	T2a	NO	M0	≥10-20	Bis 6
	T2a	NO	M0	<20	7
	T2b	NO	M0	<20	Bis 7
IIB	T2c	NO	M0	Jeder Wert	Jeder Wert
	T1-2	NO	M0	≥20	Jeder Wert
	T1-2	NO	M0	Jeder Wert	Ab 8
III	T3a-b	NO	M0	Jeder Wert	Jeder Wert
IV	T4	NO	M0	Jeder Wert	Jeder Wert
	T1-4	N1	M0	Jeder Wert	Jeder Wert
	T1-4	NO-1	M1	Jeder Wert	Jeder Wert

Tabelle 7 Prognostische Gruppierung des Prostatakarzinoms nach TNM

In Abhängigkeit von PSA-Niveau und Gleason-Score wird das Risiko in 3 Gruppen nach D'Amico eingeteilt [65] [66] (Tabelle 8).

Risikoklasse	PSA-Wert		Gleason-Score		cT-Kategorie
niedrig	<10 ng/ml	und	≤6	und	≤2a
intermediär	10-20 ng/ml	oder	7	oder	2b
hoch	>20 ng/ml	oder	≥8	oder	≥2c

Tabelle 8 Risikogruppierung des Prostatakarzinoms nach D'Amico

Nach Epstein et al. wird u.a. die Einteilung auf ein *sehr niedriges Risikoprofil (very low risk)* angeboten.

Dafür sollten die folgenden Kriterien zutreffen:

1. cT1 PSA <6 ng/ml
2. <drei pos. Stenzen Gleason ≤3+3
3. <50% Tumor pro Stanze [67]

1.3. Klinische Diagnose

Die Verdachtsdiagnose wird in der Regel anhand der digital-rektalen Untersuchung und/oder Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum gestellt. Die definitive Diagnose basiert auf der histopathologischen Verifizierung des Karzinoms in Prostatabiopsaten, bei in der transurethralen Resektion gewonnenen Prostataspänen oder des bei der Adenomenukleation gewonnenen Materials.

1.3.1. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist ein spezifischer Organ- und Gewebemarker, der ausschließlich in Prostatazellen produziert wird. Die Funktion dieser Serin Protease besteht in der Verflüssigung des Ejakulates. Dieser Laborparameter wird seit der Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 1986 zum Monitoring-Parameter des diagnostizierten PCA-Verlaufs in den USA verwendet [68]. In 1994 wurde die Methode zur Früherkennung der Erkrankung bei asymptomatischen Männern in Kombination mit der digital-rektalen Untersuchung

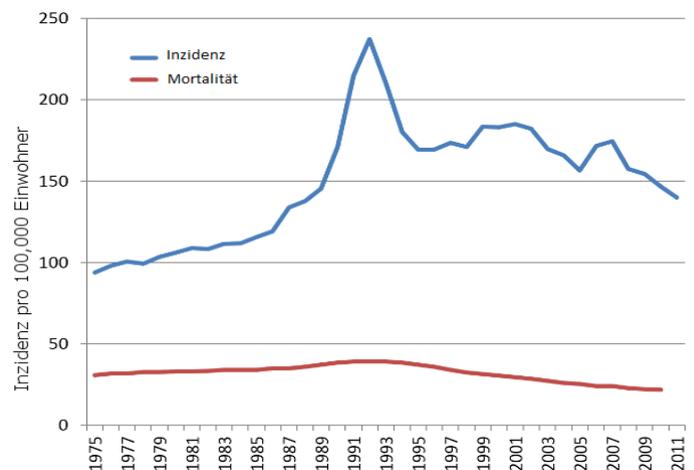


Abbildung 1 PCA-Inzidenz vor und nach der PSA Einführung
Hoffman, R. M. (2011). Screening for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(21), 2013–2019

zugelassen [69]. Mit der Einführung des PSA-Screenings konnten Prostatakarzinome in früheren Stadien diagnostiziert werden. Dies hat auch zu einem massiven Anstieg der Inzidenz geführt (s. Abb. 1, Seite 7). Der Nutzen des PSA-Screenings zur Früherkennung des Prostatakarzinoms wurde 2012 in Frage gestellt, nachdem das Ergebnis der amerikanischen PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)-Studie publiziert wurde, wobei kein signifikanter Unterschied der Mortalität zwischen dem Screening-Arm und der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte [70]. Nach erheblicher Kritik und erneuter Analyse der Daten [71] konnte eine Studienkontamination nachgewiesen werden. Bei ca. 50% der Probanden der PLCO-Studie fand mindestens eine einmalige Bestimmung des PSA-Wertes statt (kumulativ in dem Kontrollarm sogar mehr PSA-Tests als in dem Interventionsarm [72]). Dieses hat zur Minimierung der Unterschiede in dem Kontroll- und Screening-Arm geführt [71]. Durch den nochmaligen Vergleich der Kontroll- und Früherkennungsgruppen konnte letztendlich eine Reduktion der PCA-spezifischen Mortalität in der Früherkennungsgruppe um 25-31% in der ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)-Studie und um 27-32% in der PLCO-Studie festgestellt werden [73] [74], so dass die Rolle des Laborparameters rehabilitiert wurde. Er wird von den europäischen und deutschen Leitlinien [75] [76] sowie zur Vor- als auch Nachsorge des PCA weiterhin empfohlen.

1.3.2. Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die meisten Karzinome befinden sich in der peripheren Zone der Prostata und könnten palpatorisch ab einer Größe von >0,2 ml nachgewiesen werden [76]. In ca. 18% der Fälle wird das PCA allein durch diese Methode, unabhängig von den PSA-Werten, diagnostiziert [77]. Die DRU ist die älteste und kostengünstigste Untersuchungsmethode zur Früherkennung und Diagnostik des PCA und wird in Deutschland seit 1971 im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms durch die gesetzlichen

Krankenkassen dafür empfohlen.

Zu den Nachteilen zählt die Interobserver-Variabilität sowie eine geringe Sensitivität bei PSA-Werten unter 4 ng/ml [78]. Bei diesen Konstellationen wird die alleinige DRU zur Früherkennung und Diagnostik als nicht ausreichend angesehen, sondern in Kombination mit der Bestimmung des PSA-Wertes zur Verbesserung der Sensitivität [79] [80].

Als typischer suspekter Tastbefund stellt sich ein indolenter Knoten oder Verhärtung dar. Der suspekte Befund ist mit einem erhöhten Risiko für einen aggressiven Gleason-Score (GS) verbunden und stellt somit eine Indikation zur Prostatastanzbiopsie dar [81] [82].

1.3.3. Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Die TRUS wird aufgrund folgender Einschränkungen nicht als eigenständige Untersuchungsmethode verwendet, da:

- die Karzinomherde echoarm (60-80%), isoechogen (30-40%) oder echoreich (1,5%) [83] sein können;
- nur 15-57% der mit der Methode nachweisbaren Herde sind bösartig [84];
- der diagnostische Wert in Feststellung des extrakapsulären Wachstums zwischen 37-85% liegt [85];
- in der Literatur eine starke Schwankung von Sensitivität (18%-86%) und Spezifität (46-100%) beschrieben wird [86] [87] [88].

1.3.4. Prostatabiopsie

Die Indikation einer feingeweblichen Untersuchung durch die Biopsie ergibt sich aus dem PSA-Niveau bzw. der PSA-Dynamik und/oder einer suspekten digital-rektalen Untersuchung [76] [75]. Dafür erfolgt in der Regel eine transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie mit Gewinnung von 10-12 Gewebezylindern unter einmaliger Gabe eines Antibiotikums (in der Regel ein Gyrasehemmer (aktuell zunehmend Fosfomycin [89] [90] [91]) oder testgerecht nach Antibiotogramm des rektalen Abstrichs) [76] [75].

Die nach der S3-Leitlinie [76] empfohlene 12-fache Stanzbiopsie ist allerdings mit Limitationen verbunden, da ein wesentlicher Anteil der Tumoren (20-24%) bei der ersten Biopsie übersehen wird [92] [93] [94]. Die Detektionsraten bei der Re-Biopsie liegen bei 29–40% [92] [93] [95]. Des Weiteren ist nach der Endbefundung des Prostatektomiepräparates in 30-40% der Fälle mit einer Verschlechterung des Gleason-Scores (so genanntes „Upgrading“) zu rechnen [96].

1.3.5. (mp)MRT

Unter diesen Konstellationen hat sich in den letzten Jahren die multiparametrische Magnetresonanztomographie der Prostata (mpMRT) zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms etabliert und ist ein wichtiges Instrument zur Tumordetektion insbesondere von der Re-Biopsie geworden [97]. In der PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System)-Studie zeigte sich die Sensitivität für die Detektion von einem klinisch signifikanten PCA (Gleason-Score >4+3 oder >6 mm

Tumor) mittels mpMRT mit 93% höher als bei der TRUS-Biopsie (48%) [98]. Die Autoren der PICTURE-Studie (Sensitivität der mpMRT von 97,1%, der negative prädiktive Wert (NPV) von 91,4%) schlussfolgern, dass bei negativer Biopsie und fortbestehendem Karzinomverdacht durch eine mpMRT eine erneute Biopsie vermieden werden könnte [99]. Die Ergebnisse der Studie haben zur Aktualisierung der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms geführt [76]. Bei der Primärdiagnostik des PCA spielt das mpMRT bis dato eine untergeordnete Rolle [97], obwohl auch im Rahmen der Primärbioptie gezeigt werden konnte, dass die Patienten, die ein mpMRT erhielten und bei denen nur gezielt suspektere Areale biopiert wurden, eine signifikant höhere Detektionsrate an klinisch relevanten Tumoren (38% vs. 26%) im Vergleich zur konventionellen TRUS-gesteuerten Biopsie hatten. Gleichzeitig wurde eine geringere Anzahl insignifikanter Tumoren in der MRT-Gruppe (9% vs. 22%) detektiert [100]. Dieses weist auf eine zunehmende Bedeutung von mpMRT in der Primärdiagnostik des PCA hin [97].

1.4. Therapie des Prostatakarzinoms

Der Therapiewahl des PCA hängt vom klinischen Stadium und Risikoprofil des Patienten ab. Nach der Stadieneinteilung und Risikostratifizierung kann bei einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom eine der folgenden therapeutischen Strategien ausgewählt werden:

1. abwartende Beobachtung (*engl. watchful waiting, WW*);
2. aktive Überwachung (*engl. active surveillance, AS*);
3. radikale Prostatovesikulektomie (offen chirurgisch oder laparoskopisch bzw. roboterassistiert);
4. Strahlentherapie (Brachytherapie (*engl. high dose rate, HRD (Afterloading)*), *low dose rate, LDR* (Seed-Implantation)) oder perkutane Radiotherapie);
5. fokale Therapie [76] [75].

Die moderne Therapieentscheidung erfolgt interdisziplinär i.R. des Tumorboards/Tumorkonferenz anhand vorhandener Befunde wie das Tumorstadium, Gleason-Klassifikation und G-Grad, Risikoprofil und ggf. Daten der Bildgebung (cTNM) und prognostischer Gruppierung (s. oben) in Betracht der individuellen Lebenserwartung und existierenden Komorbiditäten (BMI (*body mass index*), Charlson-Komorbiditätsindex, ASA-Score (s. unten)).

Zu den leitliniengemäß akzeptierten Therapieoptionen mit kurativer Intention zählen dabei die radikale Prostatovesikulektomie und die Strahlentherapie. Eine AS bedeutet eine grundsätzlich mögliche, unter aktiver Patientenkontrolle verschobene/verzögerte (*engl. deferred*) kurative Therapie bis zum Zeitpunkt des Tumorfortschreitens oder bis die Therapie vom Patienten gewünscht wird. Als Voraussetzung der aktiven Überwachung sollen die folgenden Parameter sein:

1. PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;
2. Gleason-Score ≤ 6 (bei Gleason 3+4 sollte die AS im Rahmen von Studien geprüft werden);
3. cT1 und cT2a;

4. Tumor in \leq zwei Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen;
5. \leq 50 % Tumor pro Stanze.

Ziel der AS ist die Vermeidung der Übertherapie und von therapieassoziierten Risiken (Nebenwirkungen und Komplikationen) durch die verspätete oder sogar ausgesetzte Therapie, falls diese im Verlauf als nicht sinnvoll erscheint.

Unter der abwartenden Beobachtung versteht man eine langfristige Patientenkontrolle mit Initiierung der Therapie oder Palliation und *best supportive care* beim Auftreten von tumorassoziierter Symptomatik. Dieses kommt vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung und eingeschränktem körperlichen Zustand in Erwägung.

Den Patienten mit einem unilateralen, lokal begrenzten PCA des niedrigen Profils kann ebenfalls eine fokale Therapie (Kryotherapie, Ultraschall der hohen Intensität (*engl. High-intensity focused ultrasound, HIFU*), photodynamische Therapie, Elektroporation und die fokale Radiotherapie durch die Brachytherapie oder CyberKnife® (robotisch-assistierte Radiotherapie) angeboten werden, falls die Standardtherapien oder AS abgelehnt sein sollten.

Die Voraussetzungen sind in der Tabelle 9 aufgelistet:

<ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Score 6 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA < 10 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • unauffälliger Tastbefund
<ul style="list-style-type: none"> • max. 50 % positive Stanzen nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose durch mpMRT 	<ul style="list-style-type: none"> • Fusionsbiopsie und systematische Biopsie

Tabelle 9 Voraussetzungen für die fokale Therapie des PCA

Fokale Therapien verfolgen ebenfalls das Ziel der Kuration. Dem Konzept steht allerdings die Frequenz der Multifokalität und Tumorheterogenität entgegen. Außerdem ist die Datenlage im Vergleich zu den Standardtherapien relativ schlecht, so dass die Verfahren aktuell i.R. von Studien und in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

1.4.1. Radikale Prostatovesikulektomie (RPVE)

Die RPVE zählt, zusammen mit der perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie, zu den primären Therapieoptionen mit kurativer Intention für Patienten mit klinisch lokal begrenztem PCA aller Risikogruppen mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren [75]. In den direkten Vergleichsstudien zwischen der radikalen Prostatektomie und perkutaner Bestrahlung zur Behandlung der Karzinome sind die Ergebnisse bzgl. krebsspezifischem oder Gesamtüberleben in den meisten Publikationen für beide Verfahren gleichwertig [101] [102]. Die Metaanalyse von Wallis et al. [103] 2016 (N=118830, insgesamt 19 Studien) zeigte allerdings positivere Ergebnisse zugunsten der RPVE.

Die Durchführung der Lymphadenektomie (LAE) hängt dabei leitliniengerecht von der präoperativen Risikostratifizierung ab [65] [76] [75]. Die LAE ist seit über 100 Jahren als unabdingbare Maßnahme für eine

Radikalität in der Tumorchirurgie ein Gegenstand von Diskussionen. Wie der britische Chirurg, Berkeley G.A. Moynihan, bereits 1908 postulierte: „*The surgery of malignant disease is not the surgery of organs, it is the anatomy of the lymphatic system*“ [104]. Es existieren allerdings keine Studien, die auf eine eindeutige Relevanz der Lymphknotenentfernung hinsichtlich der Prognosebesserung hinweisen würden. Der kurative Effekt der LAE wurde bis dato in lediglich einzelnen Studien mit kleiner Patientenzahl und lokal begrenztem Stadium bewiesen [105] [106] [107]. Daher verzichtet die aktuelle S3-Leitlinie auf eine eindeutige Empfehlung einer Lymphadenektomie aus kurativem Aspekt. Die LAE ist allerdings die Grundlage für die Entscheidung über die adjuvante Therapie [75], so dass diese vor allem bei den Hochrisiko-Patienten in der prä-PET-CT-Ära einen Stellenwert hatte. Die S3-LL empfiehlt daher die Entnahme von Lymphknoten bei den Patienten des o.g. Risikoprofils zur histologischen Sicherung des Lymphknoten-Status.

Neben der kompletten Tumorexstirpation gehört zu den Zielen des Eingriffes der Erhalt der Harnkontinenz und Erektionsfähigkeit. Vorhersagefaktoren für den Potenserhalt sind ein jüngeres Lebensalter und die nerverhaltende Operationstechnik. Dabei handelt es sich um die einseitige oder beidseitige Schonung der dorsolateral der Prostata liegenden Gefäß-Nervenbündeln (GNB) [108] [109] [110] [111]. Die intraoperative Schonung des GNB bewirkt nicht nur die postoperative Potenserhaltung, sondern auch die Besserung der Harnkontinenz [112] [113] [114].

Für die Durchführung der Operation stehen offenchirurgische (retropubisch, perineal), laparoskopisch/roboter-assistierte Verfahren (trans-, extraperitoneal) zur Verfügung. In Deutschland und weltweit zeigt sich aktuell ein klarer Trend zur roboter-assistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie (RARP) [115] [116]. In den USA wurden bereits 2010 >75% aller Prostatektomien robotisch durchgeführt [117]. Wesentliche onkologische Unterschiede konnten bisher nicht beobachtet werden. Die Erfahrung des Operateurs spielt nach wie vor eine führende Rolle hinsichtlich der funktionellen und z.T. onkologischen Operationsergebnisse [118].

1.4.2. Vorteile und Risiken der RPVE

1.4.2.1. Vorteile

Zu dem Ziel der RPVE gehört die komplette Tumorentfernung mit Verlängerung des krebsspezifischen Überlebens [119]. Nebst der Möglichkeit der Tumorentfernung im Gesunden (R0-Situation) und somit Vermeidung der Notwendigkeit der weiteren Therapie liefert das Verfahren eine zusätzliche Information hinsichtlich der echten Tumorformel (pT, Gleason-Klassifikation, Grading) und Lymphknoteninvolvierung (N-Situation), was ggf. das weitere Therapiekonzept beeinflussen könnte (frühzeitige Einleitung einer antihormonellen Therapie, adjuvante (ggf. fokale) Radiatio, etc.). Ein weiterer Vorteil des operativen Verfahrens ist die Vermeidung von Spätkomplikationen (i.F. des Vergleichs mit der Strahlentherapie – beispielweise, radiogen induzierte Proktitis und Zystitis).

1.4.2.2. Nebenwirkungen und Komplikationen

Trotz der großen Verbreitung ist der Eingriff nach wie vor mit den verschiedenen intraoperativen, sowie den unspezifischen und spezifischen Früh- und Spätkomplikationen im postoperativen Zeitraum verbunden. Die typischen peri- und intraoperativen Risiken und Komplikationen der RPVE zur Behandlung des lokal begrenzten PCA im offenchirurgisch retropubischen Verfahren wurden in den europäischen Leitlinien anhand einer systematischen Auswertung zusammengefasst [75] [120]. Hier wurde die Clavien-Dindo Klassifikation verwandt [121] (Tabelle 10).

Komplikation		Rate (%)
Blasenhalsstenose		4,9
Anastomoseninsuffizienz		3,3
Infektion		4,8
Organverletzung		0,8
Ileus		0,3
Tiefe Venenthrombose		1,4
Komplikationsrate nach Clavien-Dindo Klassifikation		Rate (%)
Clavien I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie	4,2
Clavien II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen	17,5
Clavien IIIa	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf ohne Vollnarkose	1,8
Clavien IIIb	Wie IIIa, allerdings in Vollnarkose	2,5
Clavien IV	Dysfunktion eines Organs	2,1
Clavien V	Tod des Patienten	0,2

Tabelle 10 Komplikationen der RPVE nach Clavien-Dindo

Die deutsche S3-Leitlinie Prostatakarzinom erweitert die Liste mit den u.g. Komplikationen, ebenfalls in Bezug auf die europäische Leitlinie (Tabelle 11, Seite 13).

Komplikation	Inzidenz (%)
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringgradige Belastungsinkontinenz	4,0-50,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Ureterobstruktion	0-0,7
Urethrastrikturen	2,0-9,0
Perioperativer Tod	0-2,1
Therapierelevante Blutung (= major bleeding)	1,0-11,5
Rektale Verletzung	0-5,4
Tiefe Beinvenenthrombose	0-8,3

Tabelle 11 Weitere Komplikationen der RPVE (deutsche S-3 Leitlinie zur Behandlung des PCA, europäische Leitlinie)

Dabei zählt der Body-Mass-Index (BMI=Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m²]) ≥ 30 sowie der Charlson Komorbiditätsindex (engl. *Charlson comorbidity index, CCI*) ≥ 2 zu den anerkannten Vorhersagefaktoren von unerwünschten Ereignissen im peri- und postoperativen Zeitraum [122] [123]. Kürzlich wurde die Liste mit dem Begriff der Gebrechlichkeit (engl. *frailty*) erweitert [124].

Die Deutsche Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms empfiehlt ebenfalls zur Therapieentscheidung die Berücksichtigung des Gesundheitszustandes nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) [125] (Tabelle 12).

ASA-Klasse	Definition
1	Normaler, gesunder Patient
2	Patient mit einer leichten systemischen Erkrankung
3	Patient mit einer schweren systemischen Erkrankung
4	Patient mit einer schweren, permanent lebensbedrohlichen systemischen Erkrankung
5	Moribunder Patient, der voraussichtlich mit und ohne Operation nicht überleben wird
6	Hirntoter Organspender

Tabelle 12 ASA-Klassifikation des allgemeinen Gesundheitszustands

1.4.2. Funktionalität prä- und postoperativ

Harninkontinenz (HIK) und erektile Dysfunktion (ED) zählen zu den spezifischen Spätkomplikationen der RPVE.

Die Kontinenz und Miktion sind komplexe Prozesse, die ohne die neuromuskuläre Koordination nicht möglich sind. Hier sind mehreren Strukturen involviert. Von kritischer Bedeutung ist der Harnröhrenschließmuskel, der aus dem inneren (Lissosphinkter) und dem äußeren (Rhabdosphinkter) besteht. Die Innervation des äußeren Sphinkters erfolgt durch autonome Äste des Plexus pelvici. Diese verlaufen zum Teil am GNB und z.T. zusammen mit dem perinealen Ast des N. pudendus. Die Nerven

versorgen den Sphinkter von posterolateral, überwiegend bei fünf und sieben Uhr in Steinschnittlage age [126].

Die anatomisch bedeutsamste Struktur für Kontinenz und Erektion ist das GNB. Grundlage dafür ist der GNB-Beitrag auf die neuronale Versorgung des Harnröhrensphinkters. Von Walsh und Donker 1981 beschrieben [127], handelt es sich um einen von sympathischen (T11 bis L2) und parasympathischen Fasern (S2 bis S4) geformten Plexus, der die autonome Innervation der Beckenorgane und des äußeren Genitals sichert. Das GNB verläuft retroperitoneal entlang des Rektums, posterolateral der Prostata und kann intraoperativ entlang der endopelvinen Faszie identifiziert werden [128]. Es konnte bewiesen werden, dass der äußere Harnröhrensphinkter nicht nur von somatischen N. pudendus-Fasern, sondern auch von autonomen Nervenfasern aus dem Beckenplexus innerviert wird [114], was die Rolle des GNB unterstützt [129] [130] [131] [132]. Eine Metaanalyse (Nguyen et al., N=73448) demonstrierte, dass die Inkontinenzrate drei Monate postoperativ bei 31,2% im Vergleich zu 64,2% im Falle einer nicht-nervenschonenden Operation lag [133]. Nach 12 Monaten wurden Inkontinenzraten von 12,3% (bilaterale Schonung), 19,0% (unilaterale Schonung) und 24,4% (keine Nervschonung) berichtet. Steineck et al. berichteten in der multizentrischen Studie (N=2279) [134] über einen starken Zusammenhang zwischen dem Maß der GNB-Schonung und der Inkontinenz-Stärke innerhalb des ersten Jahres postoperativ. Dieses hat einige Autoren zur Schlussfolgerung gebracht, dass die Kontinenzergebnisse mit der schonenden Präparationstechnik, nämlich im Bereich des Apex, und nicht der Nervschonung an sich verbunden sind [135] [114] [136] [137]. Die Kollegen aus der Martini-Klinik (Prostatakrebszentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) sind der Meinung, dass die Verbesserung der Kontinenz sich dadurch erklären lässt, dass die sorgfältige Präparation der Gefäßnervenbündel den apikalen Anteil des Sphinkterkomplexes sowie die Müller'schen Bänder erhält und zur besseren Identifizierung der dorsalen Aufhängung des Sphinkters beiträgt [138].

Darüber hinaus wurde der positive Effekt der intraoperativen GNB-Schonung auf die postoperative Erektionsfähigkeit in mehreren Studien bewiesen [139] [140]. Seit der Etablierung des Verfahrens konnte die Inzidenz der postoperativen Erektionsfähigkeit in den großen Zentren von zuvor nahezu 0% auf 89,9-70,9% gesteigert werden [141] [142] [143]. Die o.g. Metaanalyse (Nguyen et al.) zeigte ein entsprechendes Risiko der erektilen Dysfunktion von 30,6% (bilaterale GNB-Schonung), 50,5% (unilaterale GNB-Schonung) und 72,1% (keine GNB-Schonung) 12 Monate postoperativ.

Durch die Operation sind die für die Kontinenz unerlässlichen Strukturen in unterschiedlichem Ausmaß immer betroffen. Diese fassen die Muskelkomponente (Blasenhals, innerer und äußerer Rhabdosphinkter, membranöse Harnröhre, M. puboperinealis und die Beckenbodenmuskulatur), Stützstrukturen des Sphinkterkomplexes (Arcus tendinosus, puboprostatiches Ligament, Denonvillier'schen-Faszie, M. levator ani) und die Bänder zusammen, die die Blase und die Harnröhre gegen die vordere Bauchwand und das Becken abstützen. Die puboprostatiches Ligamente stützen den äußeren gestreiften Harnröhrenschließmuskel und sorgen für ihre Stabilität im Beckenbodenbereich. Eine Reihe von Autoren

unterstützte diesbezüglich die bandschonende Operationstechnik [144]. Die Ergebnisse sind allerdings kontrovers. Unter anderem bestehen Zweifel hinsichtlich der höheren R1-Rate i.R. des schonenden Verfahrens. Stolzenburg et al. konnten einen positiven Einfluss hinsichtlich der Frühkontinenzergebnisse, allerdings keinen Unterschied in Spätkontinenzergebnissen (drei Monate postoperativ) zwischen den Vergleichsgruppen mit oder ohne Bandschonung beweisen [145] [146].

Trotz der komplexen Natur der Harninkontinenz wurde sie schematisch in Harninkontinenz von Urethral- oder Detrusorursprung unterteilt. Die Urethral Komponente resultiert aus einer sphinkterischen Inkompetenz, die auf kurze Harnröhrenstumpflänge, den Verlust von Nerveninnervationen, Muskelschäden und den Verlust des umgebenden Stützgewebes zurückzuführen sind. Bei den Detrusorelementen handelt es sich um De-novo-Blaseninstabilität mit Detrusor-Überaktivität oder Hypokontraktilität und daraus resultierender Urge- oder Überlaufinkontinenz [147].

1.4.3. Ergebnisse und Prostatavolumen

Der Einfluss des Prostatavolumens auf die intraoperativen und insbesondere onkologischen und funktionellen Ergebnisse bleibt in der vorhandenen Literatur umstritten. In der vorliegenden Literatur wurde das Prostatavolumen entweder mittels transrektaler Ultraschallvolumetrie [148] [149] oder nach dem Prostatagewicht nach der Prostatektomie [150] [151] [152] gemessen. Hier konnte eine gute Korrelation zwischen dem Gewicht des Präparates und dem mittels TRUS-geschätzten Volumen bewiesen werden [114] [153] [154] [155].

In einer Reihe von Studien wurden bessere Ergebnisse bei den größeren Drüsenvolumina hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit [150] [151] [156] [157] und R-Situation [150] [158] [159] berichtet, was durch die anderen Kollegen nicht bestätigt werden konnte [160] [161]. Als eine mögliche Erklärung dafür wird eine frühzeitige Diagnostik mittels Prostatastanzbiopsie in der Patientengruppe mit Prostatavergrößerung angegeben, da der durchschnittliche PSA-Spiegel bei den 75 ml Prostatavolumina einem Wert von ca. 5 ng/ml entspricht, somit mehr low- oder intermedium-risk Karzinome in der Frühphase entdeckend [151] [162].

Die kleineren Drüsen (<50 ml) werden dabei mit dem Hochrisiko-PCA, Samenblaseninfiltration und R1-Situation assoziiert [150] [153] [163] [164]. Dieses könnte daran liegen, dass der Tumor weniger Drüsengewebe bis zum Zeitpunkt der Kapselinvasion um sich hat [158] oder auf einen Krankheitsverlauf unter dem niedrigen Testosteronspiegel hinweisen, was per se mit dem aggressiveren Krankheitsverlauf verbunden ist [165].

Das gleiche betrifft die funktionellen Aspekte. Einige Autoren konnten eine Verbindung der Prostatavolumenvergrößerung mit der Kontinenz [159] [160] [166] und Erektionsfähigkeit [156] [167] i.F. einer Verschlechterung oder prolongierter Zeit zur Rekonvaleszenz beweisen, was durch die anderen Kollegen nicht reproduziert werden konnte [148] [151] [152] [158]. So wurden von Konety et al. (N =

4.984) [149] im Zeitraum von 6 Monaten und 1 Jahr postoperativ schlechtere Kontinenzergebnisse bei Männern mit einem größeren (>50 ml Vol.) Prostata-Volumen dokumentiert. Der Unterschied war zwei Jahre postoperativ nicht mehr nachweisbar. Als mögliche Ursache für die Beeinträchtigung der onkologischen und funktionellen Ergebnisse wird die evtl. erschwerte Mobilisation der vergrößerten Drüse im kleinen Becken mit Übersichtsverlust des OP-Gebietes und somit schlechterer Darstellung der anatomischen Strukturen angegeben [168] . Unter anderem wurde eine Verbindung des erhöhten Blutverlustes mit der Größenzunahme der Prostata wurde in einer Reihe von Studien bewiesen [148] [152] [156] [160] [158] [166]. Eine potentielle Ursache für die primäre Differenz könnte die subklinische Dysfunktion der Harnblase in Form der Detrusorhyperaktivität durch die vorbestehende Hypertrophie der Prostata mit postoperativer Dekompensation darstellen, was in einer Reihe von Studien bis zu 40-50% der Patientengutes betrug [147] [169] [170].

2. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der operativen und funktionellen Ergebnisse des eigenen Patientengutes im Kontext der international publizierten Daten und anhand des Jahresberichtes der zertifizierten Prostatakrebszentren (Kennzahlenauswertung 2017, Auditjahr 2016, Kennzahlenjahr 2015).

Zusätzlich soll der Einfluss des Prostatavolumens auf die postoperative Kontinenz untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung

In diesem Teil der Arbeit wird die Informationslage zur prä- sowie postoperativen Situation erhoben. Zu der präoperativen Informationslage zählen: Alter des Patienten, PSA-Wert, transrektal gemessenes Volumen der Prostata (in Milliliter, ml) sowie der Gleason-Score. Zu den postoperativen Daten zählen: PSA-Wert, Grad der Kontinenz, T-Stadium des Tumors, Lymphknotenstatus (N-Situation). Darüber hinaus wird betrachtet, ob der Tumor komplett, also ohne das Vorhandensein des Residualtumors im OP-Gebiet, entfernt werden konnte (R-Situation) und ob ein nerverhaltendes Vorgehen intraoperativ möglich war. Bei der Evaluierung des postoperativen Gleason-Scores wird außerdem analysiert, ob es zur Veränderung der Ausgangssituation gekommen ist (sog. „Upgrading“ – Erhöhung des postoperativen Gleason-Scores und „Downgrading“ – Senkung gegenüber der präoperativen Gleason-Score Klassifizierung). Zu den Einschlusskriterien zählte das präoperativ gesicherte Prostatakarzinom und die vollständig durchgeführte Operation. Zu den Ausschlusskriterien zählte der Operationsabbruch.

Alle 194 Patienten waren nach schriftlicher und ausführlicher mündlicher Aufklärung mit der Verarbeitung der anonymisierten Daten einverstanden. Das schriftlich dokumentierte Einverständnis beinhaltete die Einwilligung zur Datenerhebung aus den Patientenakten und deren Verwendung, die Verwendung der anonymisierten Daten zur Analyse und die Beantwortung von Fragebögen.

Die oben genannten Daten wurden prä- und postoperativ erhoben und retrospektiv ausgewertet. Dafür wurden die histologischen Begutachtungen der extern- und intern durchgeführten Prostatastanzbiopsien (Gleason-Score), Ergebnisse der präoperativen Untersuchungen (PSA-Wert, transrektaler Ultraschall, bildgebende Verfahren), sowie die postoperativen Ergebnisse (OP-Berichte, PSA-Wert fünf Tage postoperativ, Gleason-Score, Grad der Kontinenz, T-Stadium, N- und R-Situation) verwendet.

3.1.1. Patientengruppe und Altersverteilung

In die vorliegende Untersuchung wurden 194 Patienten, welche im Zeitraum von 01.01.2012 bis 31.12.2016 operiert wurden, eingeschlossen. Alle Patienten waren einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen worden. Alle Operationen wurden von einem Operateur, Herrn Chefarzt Dr. med. M. Ludwig, durchgeführt.

Voraussetzung für die Operation war ein klinisch nicht metastasiertes Prostatakarzinom (cN0 cM0) ohne eindeutiges Zeichen einer Prostatakapselüberschreitung (hochgradig suspektes DRU, unscharfe Kontur der Prostata und Blasenbodeninvasion i.R. der abdominalen und transrektalen Sonographie bzw. Bildgebung). Bei einem intermediären und hohen Risikoprofil wurde die Metastasierung und/oder Organüberschreitung mit der Hilfe der konventionellen Bildgebung (CT-Abdomen und Skelettszintigrafie mit ^{99m}Tc als Marker) ausgeschlossen.

Da in dieser Arbeit der Zeitraum von 2012 bis 2016 erfasst wurde, war die mpMRT und PSA-PET-CT noch

nicht routinemäßig in der Diagnostik etabliert.

3.1.2. Präoperative Prostatastanzbiopsie

Obligatorische Voraussetzung zur Indikationsstellung der Therapie des Prostatakarzinoms war eine zuvor durchgeführt externe (6-12-fach, 32,9% der Gesamtkohorte, N=64) oder interne (12-fach, 67%, N=130) transrektale Prostatastanzbiopsie. Zur feingeweblichen Untersuchung wurden die am St. Marienstift entnommenen Zylinder ausschließlich in die Praxis für Pathologie Dr. med. Klausenitz (Liliencronstraße 6, 39108 Magdeburg) versandt. Die extern entnommenen Proben wurden in verschiedenen Praxen im Raum Magdeburg, Gommern und Zerbst untersucht (Praxis Dr.med. Albrecht (10,3%, N=20), Praxis Dr. med. E. Lenz und Dr. med. S. Kühne (15,9%, N=31), Herr Dr. med. J. Knolle (6,7%, N=13)). Es gab keine Präparate die im Zweitmeinungszentrum bearbeitet wurden. Die Gewinnung der Stanzzyylinder im St. Marienstift erfolgte transrektal unter sonographischer Steuerung (TRUS-gesteuerte Biopsie) nach dem standardisierten Schema (Abbildung 2, Tabelle 13).

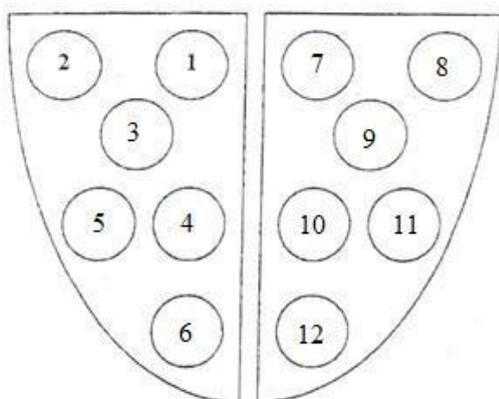


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Prostatastanzbiopsie

Schematische Bezeichnung	Lokalisation der Biopsie
1	Basis rechts medial
2	Basis rechts lateral
3	Transitionalzone rechts
4	Mitte rechts medial
5	Mitte rechts lateral
6	Apex rechts
7	Basis links medial
8	Basis links lateral
9	Transitionalzone links
10	Mitte links medial
11	Mitte links lateral
12	Apex links

Tabelle 13 Schematische Darstellung der Prostatastanzbiopsie am Klinikum St. Marienstift Magdeburg

Dafür wurden nach der Applikation der Lokalanästhesie (Instillation eines anästhetikumhaltigen Gels (Farcosedan® 20 ml, FARCO-PHARMA GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln) in die Rektumampulle oder Allgemeinanästhesie nach dem mit dem Pathologen vereinbarten Schema [171] 12 Stenzen (sechs Stenzen aus dem rechten und sechs Stenzen aus dem linken Prostataseitenlappen) aus der peripheren Zone mit ggf. Zusatzgewinnung der Biopaten bei sonographisch oder palpatorisch verdächtigem Herd genommen (s. Anhang). Die Entnahme erfolgte unter oraler Einmalgabe eines Antibiotikums (i.d.R. Gyrasehemmer, oder testgerecht nach dem Antibiogramm der Urinkultur) [172] [75] [76].

Die vollständige Auswertung (Anzahl und Lokalisation der befallenen Stanzzyylinder, Gesamtanzahl der entnommenen Stanzzyylinder, prozentueller Tumoranteil der Stanzzyylinder, Gleason-Score) der Prostatastanzbiopsiebefunde war retrospektiv in 194 Fällen möglich (100% der Gesamtkohorte). Da in dieser Arbeit der Zeitraum von 2012 bis 2016 erfasst wurde, war das mpMRT zur Kognitiven- oder Fusionsbiopsie der Prostata noch nicht etabliert.

3.1.3. Bestimmung des postoperativen Gleason-Scores, T-Stadiums, N- und R-Situation

Die Klassifizierung des postoperativen Prostatektomiepräparates sowie der entnommenen Lymphknoten erfolgte nach TNM-Klassifikation ausschließlich in der Praxis für Pathologie Dr. Klausenitz in Magdeburg (100% der Gesamtkohorte, N=194).

Um das Konfidenzintervall (Übereinstimmung mit den Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests) der statistischen Analyse zu erhöhen wurde die Ausdehnung des Tumors (pT) in zwei Wertegruppen verbunden:

- Gruppe A: entspricht einem ogranbegrenzten Stadium (pT1-2);
- Gruppe B: entspricht einem ogranüberschreitenden Stadium (pT3-4).

3.1.4. Prostataspezifisches Antigen

Die Bestimmung des PSA-Wertes im Blutserum erfolgte in allen Fällen (N=194, 100%) sowie präoperativ im Rahmen der vorstationären Vorbereitung als auch am fünften Tag postoperativ im Labor des MVZ Medizinisches Labor Prof. Schenk/Dr. Ansorge und Kollegen (Schwiesaustrasse 11, 39124 Magdeburg). Bei einer Überschreitung des PSA-Serumwertes $\geq 4,4$ ng/ml wurde die Bemessung des freien PSA (fPSA) und das PSA-Quotient (fPSA/PSA, %) durchgeführt. Auf die Berechnung der PSA-Dichte wurde verzichtet.

3.1.5. Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Alle Patienten wurden präoperativ einer TRUS der Prostata zur Bestimmung des Prostatavolumens zur Bestimmung des Volumens und Ausschluss eines eindeutigen extrakapsulären Wachstums unterzogen. Dieses erfolgte entweder i.R. der primären Diagnostik (durch den Operateur i.R. der Stanzbiopsie der Prostata) oder (im Falle einer extern durchgeführten Biopsie) i.R. der vorstationären Vorbereitung (durch den vorbereitenden Stationsarzt/-ärztin) mittels der drei Achsen Methode nach Ellipsoid-Formel (Länge x Höhe x Breite x 0,52 (Koeffizient)) automatisch maschinell verrechnet.

Mit einer multizentrischen Studie als Referenz haben wir zur Skalierung der Volumina vier Wertegruppen identifiziert, um die Konfidenz (Übereinstimmung mit den Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests) der statistischen Analyse zu erhöhen (Tabelle 14).

Gruppe	Prostatavolumen, ml
1	≤ 30 ml
2	31-50
3	51-70
4	≥ 71

Tabelle 14 Prostatavolumenverteilung in Gruppen

3.1.6. Erhebung des Belastungsinkontinenz-Status

Die Beurteilung der postoperativen Kontinenz erfolgte mit Hilfe des standardisierten ICIQ-UI-SF - Fragebogens (*engl. international consultation on Incontinence (short form), ICI*) i.R. des stationären Aufenthaltes nach der Entfernung des transurethralen Katheters sowie drei Monate postoperativ. Der Fragebogen wurde dem Patienten persönlich ausgehändigt. Die Abwesenheit einer Inkontinenz (Grad 0) entsprach einer Punktzahl von 0, leichte Inkontinenz (Grad I) einer Punktzahl von eins bis fünf, mäßige Inkontinenz (Grad II) einer Punktzahl von sechs bis zehn und starke (Grad III) Inkontinenz einer Punktzahl ≥ 11 . Die erste postoperative Befragung konnte somit größtenteils (91,2%, N=177) noch im Rahmen des stationären Aufenthaltes durchgeführt werden. Die abschließende Befragung erfolgte postalisch. Dafür wurde der Fragebogen per Post mit einem frankierten Rückumschlag zugeschickt. Die Rückgabequote betrug 155 Fragebögen (79,8%). Die fehlenden Fragebögen (20,1%, N=39) wurden telefonisch nach dem vereinfachten Schema ausgefüllt:

- Grad 0: Kein Urinverlust, vollständige Kontinenz;
- Grad I: Urinverlust beim Husten, Lachen, Niesen;
- Grad II: Urinverlust bei körperlicher Aktivität (z.B. beim Gehen oder Laufen);
- Grad III: Urinverlust im Stehen oder Liegen, bzw. im Schlaf.

Bei 17 Patienten (8,7% der Gesamtkohorte) sollte die Kontinenz aufgrund des prolongierten Katheterverweildauers bei radiologisch (i.R. der postoperativen Zystographie) nachgewiesener Paravasation zwei Wochen später i.R. des eintägigen stationären Aufenthaltes nach Katheterentfernung evaluiert werden.

Um das Konfidenzintervall (Übereinstimmung mit den Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests) der statistischen Analyse zu erhöhen wurde die Stärke der Inkontinenz in zwei Wertegruppen verbunden:

- Gruppe A: entspricht einer Kontinenz von Grad 0 bis einschließlich Grad I (vollständige Kontinenz bis leichte Inkontinenz);
- Gruppe B: entspricht einer Kontinenz von Grad II bis Grad III (mäßige bis starke Inkontinenz).

3.1.7. Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels

Zur Erhebung des Status der Nervschonung wurden die Operationsprotokolle verwendet. Diese wurde als bilaterale (NE_{bilateral}), unilaterale (NE_{unilateral}) oder keine Nerverhaltung (NE₀) bezeichnet. Falls der Verlauf hinsichtlich der GNB-Schonung im Operationsprotokoll nicht eindeutig beschrieben wurde, gilt die Situation als NE₀. Um das Konfidenzintervall der statistischen Analyse zu erhöhen wurde die Nerverhaltung in die bilaterale oder unilaterale Variante z.T. nicht verteilt, sondern als eine Gruppe statistisch bewertet.

3.2. (Prä)stationärer Verlauf

Die präoperative Vorbereitung des Patienten erfolgte mindestens fünf Tage vor der geplanten Operation. I.R. des vorstationären Aufenthaltes wurden die Anamnese und der Aufnahmezustand erhoben, im Anschluss erfolgten die urologische und anästhesiologische Aufklärung. Folgende laborchemische Untersuchungen

wurden durchgeführt: kleines Blutbild, Gerinnung (Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit (PTT), international normalized Ratio (INR-Wert)), klinische Chemie (Serumelektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, PSA-Wert), Blutgruppe und Antikörpersuchtest, Urin (Status, Mikrobiologie (Keimzahlbestimmung, ggf. Ermittlung des Resistogramms). Die mikrobiologische Auswertung erfolgte durch das MVZ Medizinisches Labor Prof. Dr. Schenk/ Dr. Ansorge und Kollegen (Schwiesaustrasse 11, 39124 Magdeburg).

Die Aufnahme der Patienten erfolgte am Vortag der geplanten Operation. Am Aufnahme-tag wurde ein Erythrozytenkonzentrat gekreuzt und eine leichte Darmabführung mittels oraler Einnahme einer Citrafleet®-Lösung (Recordati Pharma GmbH, Eberhard-Finckh-Straße 55, 89075 Ulm, Deutschland) zur Vermeidung eines meteoristischen Abdomens am Operationstag durchgeführt.

Im Falle des vorbestehenden Harnwegsinfektes wurde die Sanierung nach dem Ergebnis des Antibigrams testgerecht 2-5 Tage präoperativ therapiert.

Am Operationstag wurden die Patienten im Bereich zwischen Bauchnabel und Mons pubis rasiert. Zum Standard der perioperativen Prophylaxe gehörte die intravenöse Gabe eines Cephalosporins der 3. Generation 30 Minuten vor der Hautinzision (Rocephin® (Ceftriaxon), Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen) oder, im Falle einer Bakteriurie oder manifester Infektion, testgerecht. I.F. einer Penicillin-Allergie wurde ersatzweise ein Fluorchinolone (Levofloxacin Kabi® 500 mg (5 Mg/MI) Infusionslösung, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Freseniusstr. 1, 61169 Friedberg (Hessen)) verordnet.

3.3. Operationstechnik

In diesem Teil wird die Standard-Operationsmethode beschrieben. Es existieren allerdings keine Patienten die identisch sind, so sind die Abweichungen vom Standard ebenfalls typisch. Alle Operationen wurden von einem Operateur, Herrn Chefarzt Dr. med. M. Ludwig, durchgeführt.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden in Allgemeinanästhesie operiert. Die Patienten wurden in Rückenlagerung mit leichter Lumbalextension positioniert. Nach dreifacher Desinfektion des Operationsgebietes wurde ein 18 Charrière Katheter transurethral in die Harnblase positioniert. Der Katheterballon wurde mit 15 ml destilliertem Wasser geblockt.

Zur Laparotomie erfolgte ein Medianlaparotomie-Schnitt auf ca. acht cm Strecke zwischen dem Bauchnabel und der Symphyse. Das Spatium retzii wurde mit Mobilisation des Peritoneums nach kranial entwickelt. Zur Darstellung des Operationsgebietes wurde ein Condor®- Retraktorsystem eingesetzt.

Die Durchführung einer pelvinen LAE basierte auf den folgenden Kriterien: präoperativer Risikostratifizierung nach D'Amico [66], technischer Möglichkeit und Wunsch des Patienten in Bezug auf die Radikalität/Staging. Die LAE wurde, falls indiziert und technisch möglich, pelvin beidseits durchgeführt. Die Präparationsgrenzen waren dabei lateraloventral die A. iliaca externa, kaudal-ventral - der Ramus

superios des Os pubis, die Harnblase - medial, der N. obturatorius - lateralodorsal, die Bifurkation der A. iliaca interna – kranial, das Rectum – dorsal. Im weiteren Verlauf wurde die Prostata durch die beidseitige Inzision der endopelvinen Faszie bis zum puboprostaticen Band mobilisiert. Das periprostatiche Fett wurde mit der Organ-Fasszange unter Verwendung von monopolem Strom von der ventralen Oberfläche der Drüse entfernt. Zur Vermeidung einer venösen Blutung erfolgte die Gefäßversorgung durch Umstechung der ventral der Prostata verlaufenden Gefäße und Umstechung des Plexus Santorini (polyfilamentar resorbierbarer Faden der Stärke 2-0, Vicryl (Ethicon®, Bridgewater, Cincinnati, Ohio, USA)). Die LAE erfolgte unter Verwendung der bipolaren Pinzette sowie Ligaturen (polyfilamentar resorbierbarer Faden der Stärke 3-0, Vicryl).

Im nächsten Schritt wurde der Plexus venosus prostaticus durchtrennt. Im Anschluss erfolgte die ascendierende Präparation der Prostata unter Zug. Die weit kaudal im Beckenboden liegende Harnröhre wurde apikal der Prostata dargestellt und ventral mit der Präparierschere eröffnet. Die ersten drei Anastomosennähte wurden in Einzelknopfnahntechnik zuerst ventral angelegt (monofilamentar resorbierbarer Faden, Monocryl der Stärke 3-0, Ethicon®). Anschließend wurde der einliegende Katheter hervorluxiert und zwischen zwei Dissektorklemmen durchtrennt. Der hintere Harnröhrenbereich mit dem Colliculus seminalis wurde dargestellt und nach Anlage von zwei Anastomosennähten ebenfalls durchtrennt. Die Prostata wurde nun weiter apikal mit der Präparierschere unter Schonung des Rektums und, falls aus onkologischer Sicht und technisch möglich, der GNB präpariert. Bei Auftreten einer der folgenden Kriterien: cT3 oder cT2c mit Gleason-Score >7 und/oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite wurde der Patient zur Wahrung der onkologischen Radikalität von einer nerverhaltenden Operationstechnik abgeraten [76]. Im Falle eines nervschonenden Verfahrens wurde das GNB mit dem Präpariertupfer nach dorsal von der Prostata abgeschoben. Die Blutstillung erfolgte in diesem Bereich unter Verwendung von zarten resorbierbaren Umstechungsligaturen ohne Diathermie (monofilamentar resorbierbarer Faden, Monocryl der Stärke 3-0, Ethicon®).

Die Prostata wurde im Weiteren bis zur Fascia rectoprostatica mobilisiert und der Blasenhalshals unter Schonung der Ostien präpariert. Nach Eröffnung der Denonvillier-Faszie und Darstellung der Samenleiter und Samenblasen wurden diese soweit wie möglich reseziert. Im Anschluss erfolgte die Entnahme des Präparates und die Einsendung zur histologischen Untersuchung nach Faden-Markierung der rechten Oberfläche. Die Absetzungsränder vom Blasenhalshals und apikaler Harnröhre wurden zur Schnellschnitt-Untersuchung versandt. Die Mitteilung der Schnellschnittergebnisse erfolgte intraoperativ telefonisch, ohne die Kontinuität der Operation zu unterbrechen. Am Blasenhalshals wurden, falls nötig, i.d.R. vier Ektropionierungsnähte (monofilamentar resorbierbarer Faden, Monocryl der Stärke 3-0, Ethicon®) angelegt. Es erfolgte das Vorlegen einer sechsten und siebten Naht mit dem gleichen Material an den Harnröhren-Stumpf dorsal, sowie das Vorlegen der Anastomosennähte an den Blasenhalshals. In die Harnblase wurde ein 20 Charrière-Spülkatheter aus Silikon (Teleflex Medical GmbH, Welfenstrasse 19,

70736 Fellbach, Deutschland) eingelegt. Der Katheterballon wurde mit 15 ml destilliertem Wasser geblockt. Die Anastomosennähte wurden in Einzelknopfnah-Technik verschlossen. Die Dichtigkeitsprüfung der Anastomose erfolgte durch die Instillation von 100 ml isotonischer Kochsalzlösung in die Harnblase über den transurethralen Katheter. Nach Einlage einer multiperforierten Securo®-Drainage (Dispomedica GmbH, Vierenkamp 15, 22453 Hamburg, Deutschland) in den Douglas-Raum wurde die Fascia transversalis fortlaufend (polyfilamentar resorbierbarer Faden der Stärke 0, Vicryl, Ethicon®) verschlossen. Nach erneuter Desinfektion der Wundränder erfolgten die Klammernaht der Haut und die Anlage eines sterilen Wundverbandes.

3.4. Statistische Auswertung

3.4.1. Deskriptive Statistik

Bei der deskriptiven Statistik handelt es sich um die uni- und multivariaten Datenbeschreibungen. Diese werden in Form von Torten- sowie Balkendiagrammen, Boxplots und Histogrammen mit den Werten (Anzahl, Minimale-, Maximale-, Mittlere- und die Medianwerte) dargestellt. Falls es um nominale Parameter ging, wurden die Anzahl und der prozentuelle Anteil angegeben.

3.4.2. Vergleichende Statistik

Die Analyse der Dynamik der Indikatoren bei einem Vergleich zweier Perioden für binäre Variablen wurde auf der Basis des nicht-parametrischen McNemar-Kriteriums vorgenommen. Die statistische Signifikanz verschiedener Werte für binäre und nominale Parameter wurde unter Verwendung des Pearson Chi-Quadrat-Tests bestimmt. Die Korrelationsanalyse wurde auf der Grundlage der nichtparametrischen Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt.

Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde bei dem Ergebnis von 0,05 bestimmt, so dass die Werte von 0,01 bis <0.05 als signifikant bezeichnet wurden. Sollte der Wert $<0,01$ sein, wurde dieses als statistisch hochsignifikant bezeichnet.

Die vergleichende Statistik wurde mit dem Softwarepaket Statistica 10® (StatSoft (Europe) GmbH, Poßmoorweg 1, 22301 Hamburg, Deutschland) und SAS JMP 11® (SAS Corporation, Cary (North Carolina), USA) erstellt.

4. Ergebnisteil

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter im Patientenkollektiv (N=194) betrug zum Operationszeitpunkt 65 Jahre mit einem Median von 67 Jahren, dem minimalen Alter von 44 Jahren und dem maximalen Alter von 78 Jahren. Es gibt eine dominante Gruppe im Alter von 68 bis 72 Jahren.

4.1.2. Gleason-Score Verteilung präoperativ

Die Analyse der vollständigen histologischen Befunde war retrospektiv in 194 Fällen (100%) möglich. Die Patientengruppe mit dem histologisch gesicherten Gleason-Score 3+4=7 (51% der Gesamtkohorte, N=99) war dominant. Die zweitgrößte Gruppe machten die Patienten mit dem Gleason-Score 3+3=6 aus (18%, N=35). Die Patienten mit dem präoperativen Gleason-Score von 4+3=7 (14,9%, N=29) und 4+4=8 (12,3%, N=24) waren ähnlich verteilt. Die kleinste Gruppe machte die mit dem Gleason-Score von 4+5=9 aus (3,6%, N=7) (Tabelle 15).

Gleason-Score	Fallzahl (N=194)	Prozent, %
3+3=6	35	18,0%
3+4=7	99	51,0%
4+3=7	29	14,9%
4+4=8	24	12,4%
4+5=9	7	3,6%

Tabelle 15 Gleason Score-Verteilung präoperativ

4.1.3. Gleason-Score Verteilung postoperativ

Nach der Befundung des endgültigen Ergebnisses war anschließend der Vergleich mit den präoperativ bestimmten pathologischen Wachstumsmustern in allen Fällen (N=194, 100%) möglich (Tabelle 16).

Gleason-Score	Fallzahl (N=194)	Prozent, %
3+3=6	13	6,7%
3+4=7	81	41,8%
4+3=7	53	27,3%
4+4=8	37	19,1%
4+5=9	9	4,6%
5+4=9	1	0,5%

Tabelle 16 Gleason Score-Verteilung postoperativ

Bedeutsam ist, dass in mehr als einem Drittel der Fälle eine Hochstufung (Upgrading) des präoperativ befundeten Wachstumsmusters erfolgte (35% der Gesamtkohorte, N=68). In 120 Fällen (61,8%) blieb der histologische Endbefund unverändert. In sechs Fällen (3,0%) wurde eine Unterstufung (Downgrading) des feingeweblichen Befundes dokumentiert. Die Veränderung ist in der Abbildung 3 sowie der Tabelle 17, Seite 25 graphisch dargestellt.

Gleason-Score Veränderung	Fallzahl (N=194)	Prozent, %	Signifikanzniveau, P
Keine Veränderung	120	61,8%	<0,0001
Upgrading	68	35,0%	
Downgrading	6	3,0%	

Tabelle 17 Postoperative Veränderung des endgültigen histologischen Befundes

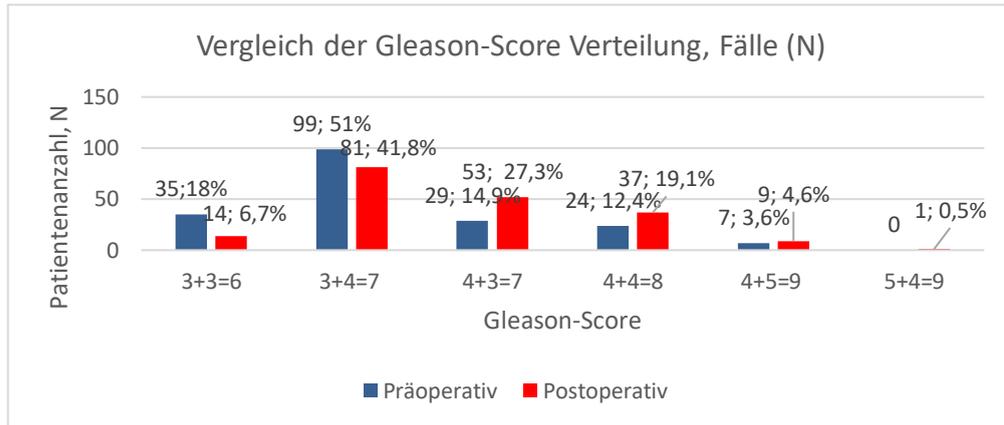


Abbildung 3 Postoperative Veränderung des endgültigen histologischen Befundes

Der postoperativ befundene Unterschied von pathologischen Wachstumsmustern zeigte sich nach der vorhandenen Datenlage hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test, $P < 0,0001$).

4.1.4. Verteilung des präoperativen und postoperativen PSA

Der präoperative PSA-Wert lag in 194 Fällen (100%) mit dem durchschnittlichen Wert von 10,57 ng/ml

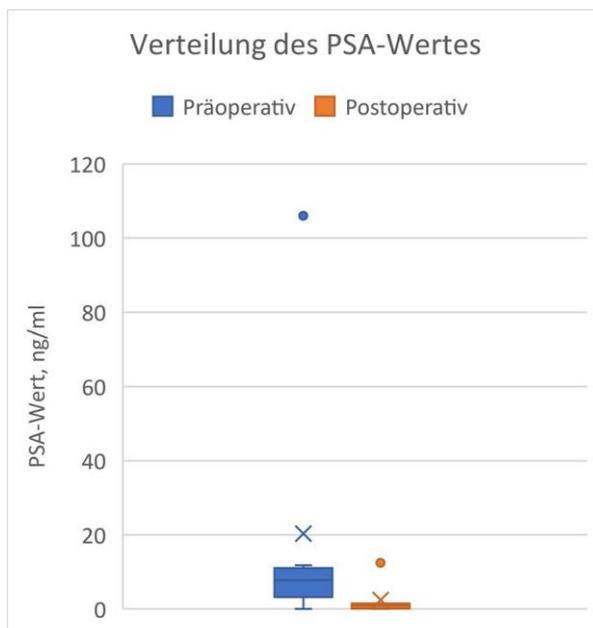


Abbildung 4 Präoperative und postoperative PSA-Verteilung

und dem Median von 7,77 ng/ml vor. Der niedrigste Wert lag bei 0,71 ng/ml (unter der Therapie mit dem nicht-steroidalen Antiandrogen, Bicalutamid), der höchste – bei 106 ng/ml (ohne Nachweis von Fernmetastasen in der konventionellen Bildgebung (Knochenszintigraphie und CT-Abdomen)).

Die Bestimmung des postoperativen PSA-Wertes am 5. postoperativen Tag wurde bei allen Patienten (100%, $N=194$) mit dem durchschnittlichen Wert von 1,31 ng/ml und dem Median von 0,9 ng/ml möglich. Der minimale Wert betrug dabei 0,01 und der maximale – 12,5 ng/ml (Abbildung 4).

4.1.5. Verteilung des transrektal gemessenen Prostata volumens

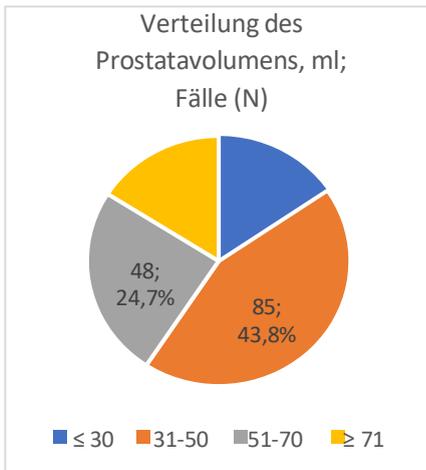


Abbildung 5 Verteilung des Prostata volumens

Das präoperativ gemessene Volumen der Prostata lag in 194 Fällen (100% der Gesamtkohorte) mit dem durchschnittlichen Wert von 51,42 (min. 18 ml und max. 193) ml und einem Median von 47 ml vor. Die Patientengruppe mit dem Prostata volumen zwischen 31 und 50 war am stärksten vertreten (43,8%, N=85). Dieser folgte die Gruppe mit dem Volumen von 51-70 ml (24,7%, N=48). Die marginalen Gruppen mit Volumina von ≤30 ml und ≥71 ml waren nahezu identisch vertreten (15,4 und 15,9% der Gesamtkohorte, N=30 und N=31 entsprechend) (Abbildung 5).

4.1.6. Verteilung der Schonung des Gefäßnervenbündels

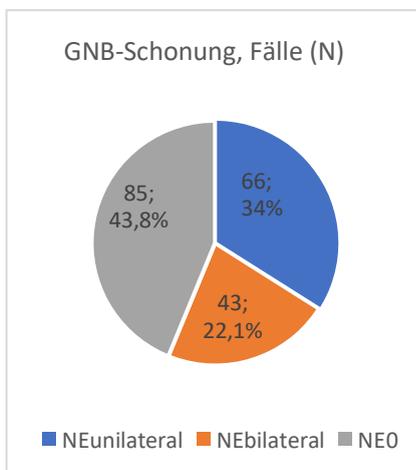


Abbildung 6 Verteilung der GNB-Schonung

Die Informationslage bzgl. des o.g. Verfahrens lag für 154 von 194 (79,3% der Gesamtkohorte) Patienten vor. Laut Angaben der OP-Berichte konnte die Operation für 109 Patienten (56,1% der Gesamtkohorte) unter einseitiger (NEunilateral, 66 Patienten, 34%) oder beidseitiger (NEbilateral, 43 Patienten, 22,1%) GNB-Schonung durchgeführt werden. Zusammen machte diese Gruppe 109 Patienten (56,1% der Gesamtkohorte) aus. Die Fälle mit abwesender eindeutiger Beschreibung des Status der Nerverhaltung wurden als nicht-nervschonend (NEO) gekennzeichnet, was zusammen mit den dokumentierten Fällen 85 Patienten (43,8% der Gesamtkohorte) ausmachte (Abbildung 6).

4.1.6. Verteilung der Kontinenzergebnisse (1 Woche und 3 Monate postoperativ)

Die Fragebogen-Rückgabequote betrug 155 Stück (79,8% der Patientengutes). Die fehlenden Fragebögen (20,1%, N=39) wurden telefonisch nach dem vereinfachten Schema ausgefüllt (s. „Material und Methode“).

Die Patientengruppe mit dem Grad I Inkontinenz zeigte sich sowie fünf Tage (116 Patienten, 59,7%) als auch drei Monate (49,4%) postoperativ am stärksten vertreten. Bei 17 Patienten (8,7%) konnte die Beurteilung der Kontinenz unmittelbar fünf Tage postoperativ aufgrund einer noch bestehenden Kathetersversorgung nicht durchgeführt werden.

Die bedeutendste Dynamik der Funktionalität konnte in der Gruppe der absoluten Kontinenz (Grad 0) beobachtet werden (von zwei Patienten (1% des Patientengutes) unmittelbar postoperativ auf insgesamt 63 (32,4%) drei Monate postoperativ). Dieses erfolgte überwiegend aufgrund einer Verschiebung aus den Inkontinenzgruppen I (9,2%, N=18) und II (8,2%, N=16) (Abbildungen 7).

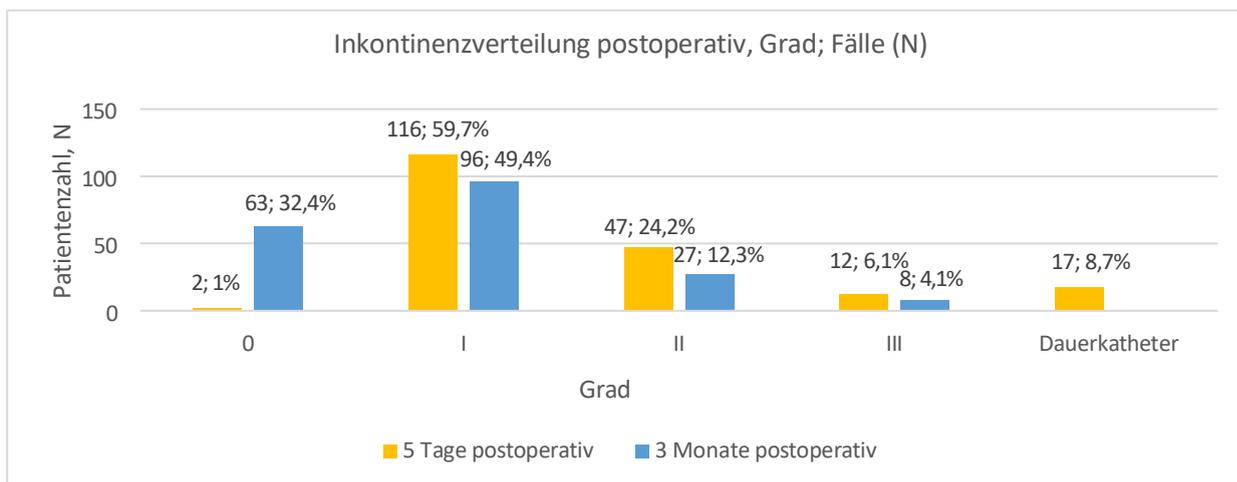


Abbildung 7 Inkontinenzverteilung postoperativ (Grad)

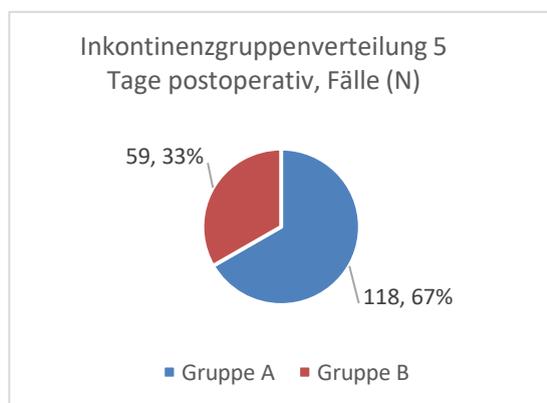


Abbildung 8 Verteilung der Inkontinenzgruppen 5 Tage postoperativ

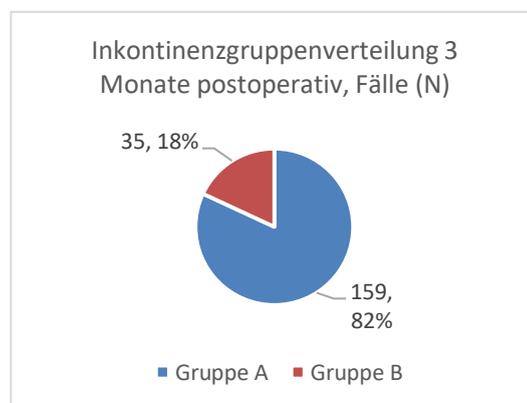


Abbildung 9 Verteilung der Inkontinenzgruppen 3 Monate postoperativ

Nach der Gruppierung der Kontinenzergebnisse konnte eine diskrete Inkontinenz bzw. vollständige Kontinenz (Gruppe A: Grad 0-I Inkontinenz) bei 118 Patienten fünf Tage postoperativ dokumentiert werden (67% der Gesamtkohorte). Bei dem Rest der Kohorte (N=59, 33%) wurde eine stärkere funktionelle Einschränkung beobachtet (Grad B: Grad II-III Inkontinenz). Drei Monate postoperativ gab es eine deutliche Verschiebung der Ergebnisse zugunsten der besseren Funktionalität (Gruppe A). In absoluten Zahlen hat die Gruppe A im Vergleich zum Zeitraum von fünf Tagen postoperativ 41 Patienten mehr eingeschlossen (N=159, 82% der Gesamtkohorte). Die Gruppe B hat sich im vergleichsweise um 24 Patienten reduziert (N=35, 18%) (Abbildungen 8-9).

4.1.7. Verteilung des pT-Stadiums

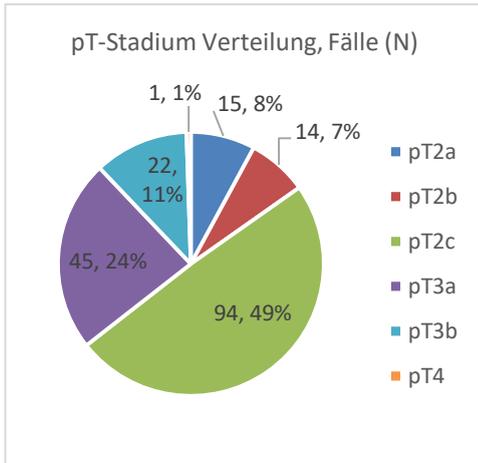


Abbildung 10 Verteilung des pT-Stadiums

Die Datenlage zum postoperativen T-Stadium lag für 194 Patienten vor (100% der Gesamtkohorte). Hier konnte es nachgewiesen werden, dass die organbegrenzten (\leq pT2c) Karzinome einen überwiegenden Anteil der Ergebnisse ausmachten (Abbildung 10).

Nach der Gruppierung der Stadien in Organbegrenzt (Gruppe A: pT1-2) und fortgeschritten (Gruppe B: pT3-4) zeigte sich die erste Gruppe dominant (126 Patienten, 65% der Gesamtkohorte).

Das organüberschreitende Stadium konnte bei 68 Männer diagnostiziert werden (35%) (Abbildung 11).

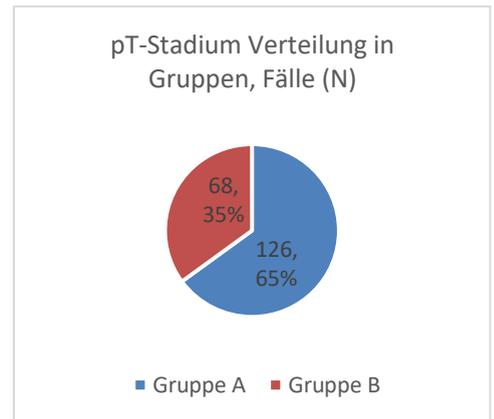


Abbildung 11 Verteilung des pT-Stadiums in Gruppen

4.1.8. Verteilung des pN-Stadiums

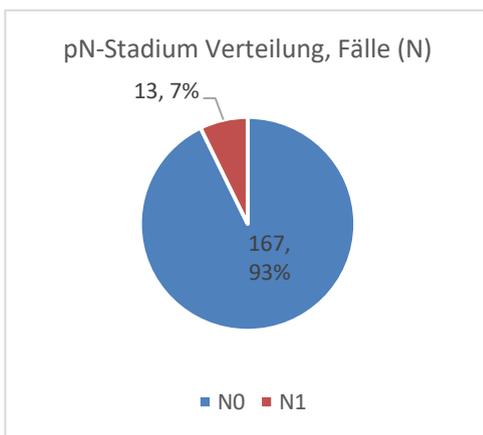


Abbildung 12 Verteilung des pN-Stadiums

Die LAE wurde bei 180 (92,7% der Gesamtkohorte) Patienten durchgeführt. Hier konnte in überwiegender Anzahl der Fälle keine Anzeichen für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (92,7%, N=167) (Abbildung 12).

Die kleinste Anzahl der intraoperativ entfernten Lymphknoten lag bei 2, größte – bei 12. Der Median betrug dabei 7 LK.

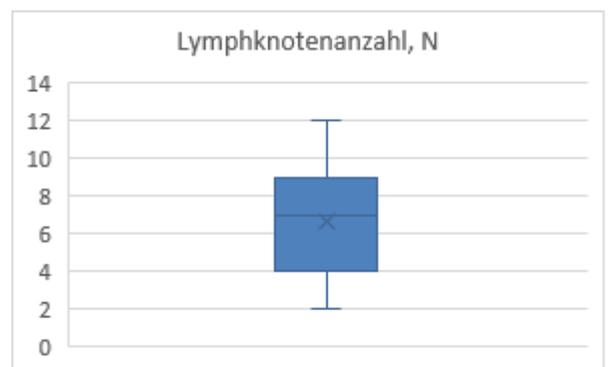


Abbildung 13 Anzahl der intraoperativ entfernten Lymphknoten

4.1.9. Verteilung des R-Status

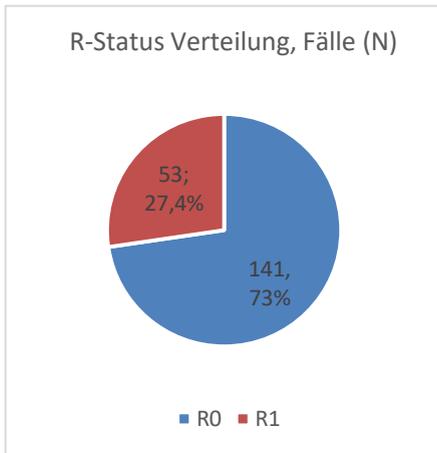


Abbildung 14 Verteilung des R-Status

Die Datenlage hinsichtlich des mikroskopischen Residualtumors wurde für alle Patienten (100%, N=194) bestimmt. Laut Angaben der pathomorphologischen Berichten konnte die Entfernung der Tumore im Gesunden (R0-Rate) in der überwiegenden Anzahl der Fälle (72,6%, N=141) erfolgen (Abbildung 14).

Ein wesentlicher Anteil der „positive margins“-Situation beinhaltet die Stadien mit (pT3a, 47,1% der R1-Rate, N=25) oder marginal zur Organüberschreitung (pT2c, 28% der R1-Rate, N=15) (Abbildung 15).

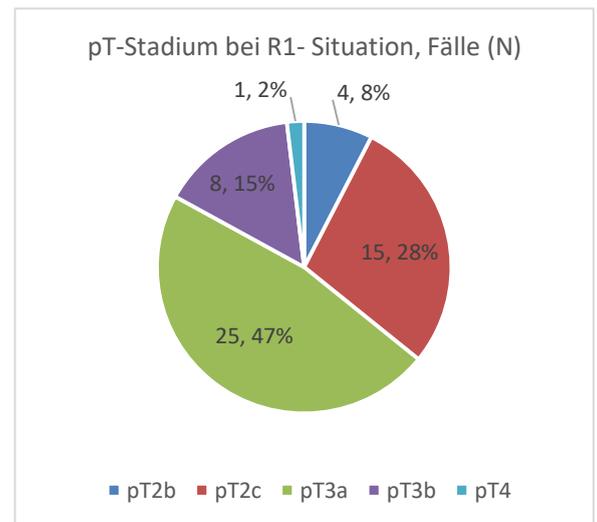


Abbildung 15 pT-Stage-Verteilung bei R1-Situation

4.1.10. Intra- und postoperative Komplikationen

Der intraoperative Verlauf wurde durch eine moderate Rate an Komplikationen (2,0%, N=4) gekennzeichnet. Bei zwei Patienten (1,0% der Gesamtkohorte) wurde eine Transfusion von jeweils zwei Erythrozytenkonzentraten bei der Blutung aus dem Santorini-Plexus durchgeführt. Es traten jeweils eine (0,5%) Rektumverletzung und thermische Läsion des N. obturatorius auf. Die Rektum-Läsion konnte mit einer doppelschichtigen Naht versorgt werden. Hier gestaltete sich der weitere postoperative Verlauf komplikationslos. Bei der N. obturatorius-Läsion kam es zur passageren Adduktorenschwäche.

Im postoperativen Zeitraum traten die Komplikationen in 36 Fällen (18,5% der Kohorte) auf. In 88,5% der Fälle bestand der erschwerte Verlauf aus den Ereignissen nach der Clavien-Dindo I (13,4% der Gesamtkohorte, N=26) und Clavien-Dindo II (3% der Gesamtkohorte, N=6) Klassifikation. Die häufigste Komplikation war die prolongierte Katheterversorgung bei radiologisch mittels Zystogramm bewiesener Paravasation im Bereich der Anastomose (47,2% aller Komplikationen (N=17), 8,7% der Gesamtkohorte). Diese wurden konservativ mit problemloser Katheterentfernung (i.d.R. eine Woche postoperativ) i.R. der poststationären Versorgung geführt. Schwerere Komplikationen (Grad III nach Clavien-Dindo) machten 2,0% der Gesamtkohorte (N=4) aus. Die oberflächlich entstandenen Wunddehiszenzen (N=2, 1,0% der Gesamtkohorte) konnten operativ in Lokalanästhesie (1% Xylocain, Wundränderfrischung und Verschluss

mittels 2-0 Vicryl-Naht in Einzelknopfnahntechnik) versorgt werden. In einem Fall (0,5% der Gesamtkohorte) wurde eine laparoskopische Lymphozelenfensterung vorgenommen. Zu den Grad IV und V Komplikationen nach Clavien-Dindo kam es nicht (Tabellen 18, 19).

Niedriggradige postoperative Komplikationen			
Clavien-Grad	Komplikation	Fallzahl, N	Prozent, %
I	Asymptomatische Lymphozele	2	5,5
	Harnverhalt nach Katheterentfernung	1	2,7
	Adduktorenschwäche	1	2,7
	Wundinfektion/Wundheilungsstörung	3	8,3
	Prolongierte Lymphorrhoe	2	5,5
	Prolongierte Katheterversorgung bei radiologischer Extravasation im Anastomosenbereich	17	47,2
	Gesamt	26	72,2
II	Harnwegsinfekt	3	8,3
	Paralytischer Ileus	3	8,3
	Gesamt	6	16,6

Tabelle 18 Niedriggradige postoperative Komplikationen

Schwergradige postoperative Komplikationen				
Clavien-Grad	Komplikation	Fallzahl, N	Prozent, %	
III	A	Symptomatische Lymphozele	1	2,7
		Oberflächliche Wunddehiszenz	2	5,5
		Gesamt	3	8,3
	B	Symptomatische Lymphozele	1	2,7
		Gesamt	1	2,7

Tabelle 19 Schwergradige postoperative Komplikationen

4.2. Vergleichende Statistik

4.2.1. Analyse der Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit von der Gefäßnervenbündel-Schonung

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der GNB-Schonung auf die Kontinenzergebnisse verglichen. Bei 17 Patienten (8,7% der Gesamtkohorte) konnte die Beurteilung aufgrund einer noch bestehenden transurethralen Katheterversorgung nicht durchgeführt werden.

In der Standardauswertung der Variablen zeigten sich die Ergebnisse aufgrund einer relativ kleinen Stichprobe nicht signifikant ($p=0,0804$ für die Ergebnisse fünf Tage postoperativ und $P=0,0570$ für drei Monate postoperativ entsprechend, Chi-Quadrat-Test), so dass die Kontinenzergebnisse in Gruppen geteilt wurden (Grad 0-I Inkontinenz als Gruppe A und Grad II-III Inkontinenz als Gruppe B, s. Kapitel „Material und Methoden“).

Parameter	GNB-Schonung		Patienten, N=194	Signifikanzniveau, P
	Ja (N=109)	Nein (N=85)		
Inkontinenzgrad 5 Tage postoperativ, Gruppe				0,0215
A	74 (67,9%)	44 (51,8%)	118	
B	30 (27,5%)	29 (34,1%)	59	
Dauerkatheter (DK)	5 (4,6%)	12 (14,1%)	17	

Tabelle 20 Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit von der GNB-Schonung 5 Tage postoperativ

Parameter	GNB-Schonung		Patienten, N=194	Signifikanzniveau, P
	Ja (N=109)	Nein (N=85)		
Inkontinenzgrad 3 Monate postoperativ, Gruppe				0,0330
A	95 (87,2%)	64 (75,3%)	159	
B	14 (12,8%)	21 (24,7%)	35	

Tabelle 21 Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit von der GNB-Schonung 3 Monate postoperativ

Nach der Gruppierung zeigte sich ein statistisch relevanter Unterschied zugunsten der GNB-Schonung hinsichtlich der Funktionalität. In der Patientenkohorte mit dem operativ schonenden Verfahren konnten bessere Kontinenzergebnisse (Gruppe A) sowie fünf Tage (67,9 vs. 51,8%) als auch drei Monate (87,2 vs. 75,3%) postoperativ bewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $P=0,021$ bzw. $0,033$) (Tabellen 20, 21).

Eine statistisch relevante Überlegenheit der bilateralen Schonung des Bündels gegenüber der einseitigen Operationsmethode konnte in der Subgruppenanalyse nicht bewiesen werden (P-Wert von 0,72 für den Zeitraum von fünf Tagen postoperativ bzw. P-Wert von 0,1 für drei Monate entsprechend) (Tabellen 22, 23).

Parameter	GNB-Schonung		Patienten, N=109	Signifikanzniveau, P
	Bilateral (N=61)	Unilateral (N=48)		
Inkontinenzgrad 5 Tage postoperativ, Gruppe				0,7284
A	40 (65,6%)	31 (64,6%)	71	
B	15 (24,6%)	14 (29,2%)	29	
Dauerkatheter (DK)	6 (9,8%)	3 (6,2%)	9	

Tabelle 22 Kontinenzergebnisse bei bilateraler vs. einseitiger GNB-Schonung 5 Tage postoperativ

Parameter	GNB-Schonung		Patienten, N=109	Signifikanzniveau, P
	Bilateral (N=61)	Unilateral (N=48)		
Inkontinenzgrad 3 Monate postoperativ, Gruppe				0,1073
A	55 (90,2%)	38 (79,2%)	93	
B	6 (9,8%)	10 (20,8%)	16	

Tabelle 23 Kontinenzergebnisse bei bilateraler vs. einseitiger GNB-Schonung 3 Monate postoperativ

4.2.2. Analyse der Kontinenzdynamik in Abhängigkeit von der Gefäßnervenbündel-Schonung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse einer statistischen Analyse der Veränderung der Kontinenz für die Perioden von fünf Tagen und drei Monaten postoperativ für die Gruppen mit und ohne intraoperative Schonung des GNB dargestellt.

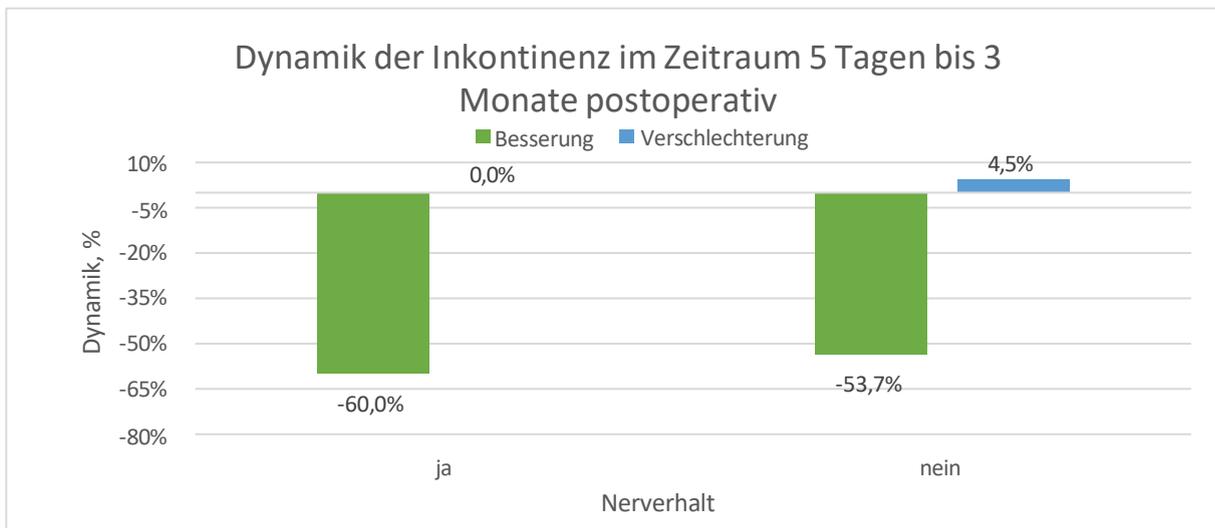


Abbildung 16 Einfluss des nervschonenden Verfahrens auf Kontinenzdynamik im Zeitraum von 1 Woche bis 3 Monate postoperativ

Nerverhalt	Kontinenzdynamik 5 Tage - 3 Monate		Signifikanzniveau, P
	Besserung (N=43)	Verschlechterung (N=2)	
Ja	21 (60,0%)	0 (0,0%)	<0,0001
Nein	22 (53,7%)	2 (4,5%)	0,0001

Tabelle 24 Einfluss des nervschonenden Verfahrens auf Kontinenzdynamik im Zeitraum von 1 Woche bis 3 Monate postoperativ

Anhand vorhandener Information konnte die Patientensubgruppe mit dem operationstechnisch schonenden Verfahren eine statistisch relevant bessere Dynamik der Kontinenzentwicklung demonstrieren (Besserungstendenz bei 60,0% der Subgruppe mit GNB-Schonung (N=21) vs. 53,7% ohne Nervschonung (N=22), Chi-Quadrat-Test $P < 0,0001$ und $P = 0,0001$ entsprechend). Eine Verschlechterung der Kontinenz konnte lediglich in der Subgruppe ohne GNB-Schonung nachgewiesen werden (4,5%, N=2, Chi-Quadrat-Test, $P = 0,0001$) (Tabelle 24).

4.2.3. Analyse der Kontinenzergebnisse in Abhängigkeit vom Prostatavolumen

In diesem Abschnitt erfolgt der Vergleich der Kontinenzergebnissen im Zeitraum von fünf Tagen bzw. drei Monaten postoperativ in Abhängigkeit vom präoperativ transrektal gemessenen Prostatavolumen. Bei 17 Patienten konnte dieses fünf Tage postoperativ aufgrund der persistierenden Katheterversorgung nicht durchgeführt werden.

Nach der Durchführung des Chi-Quadrat-Tests konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Prostatavolumen-Gruppen im Zeitraum von fünf Tagen postoperativ nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $P = 0,353$) (Tabelle 25, Seite 33).

Parameter	Prostatavolumen, ml				Patienten, N=194	Signifikanzniveau, P
	≤ 30 (N=30)	31-50 (N=85)	51-70 (N=48)	≥ 71 (N=31)		
Inkontinenz 5 Tage postoperativ, Grad						<0,3530
0	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	2	
I	23 (76,7%)	48 (56,5%)	31 (64,6%)	14 (45,2%)	116	
II	4 (13,3%)	22 (25,9%)	11 (22,9%)	10 (32,3%)	47	
III	1 (3,3%)	5 (5,9%)	3 (6,2%)	3 (9,7%)	12	
DK	1 (3,3%)	10 (11,8%)	2 (4,2%)	4 (12,9%)	17	

Tabelle 25 Kontinenzergebnisse hinsichtlich des Prostatavolumens 5 Tage postoperativ

Es konnte allerdings eine statistisch hochsignifikante Verbindung der Kontinenzergebnisse drei Monate postoperativ mit dem Volumen der Prostata nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test, $P < 0,0001$). Die besten Ergebnisse konnten in der Gruppe mit dem kleinsten Volumen der Drüse (≤ 30 ml) dokumentiert werden (80,0% mit Grad 0 Inkontinenz in der Subgruppe, $N=30$). In den restlichen Subgruppen war der Grad I Inkontinenz dominant und relativ ähnlich (55,3-61,3%) verteilt. Grad II Inkontinenz zeigte sich in der Subgruppe mit dem größten Volumen am stärksten vertreten (29% der Subgruppe, $N=31$) (Tabelle 26).

Parameter	Prostatavolumen, ml				Patienten (N=194)	Signifikanzniveau, P
	≤ 30 (N=30)	31-50 (N=85)	51-70 (N=48)	≥ 71 (N=31)		
Inkontinenz 3 Monate postoperativ, Grad						<0,0001
0	24 (80,0%)	26 (30,6%)	11 (22,9%)	2 (6,5%)	63	
I	1 (3,3%)	47 (55,3%)	29 (60,4%)	19 (61,3%)	96	
II	4 (13,3%)	8 (9,4%)	6 (12,5%)	9 (29,0%)	27	
III	1 (3,3%)	4 (4,7%)	2 (4,2%)	1 (3,2%)	8	

Tabelle 26 Kontinenzergebnisse hinsichtlich des Prostatavolumens 3 Monate postoperativ

4.2.4. Analyse der Gleason-Score Differenz in Abhängigkeit vom präoperativ gemessenen Prostatavolumen

In diesem Teil wird die Beeinflussung des Prostatavolumens auf die Diskrepanz der präoperativ gesicherten Drüsenmorphologie mit dem endgültigen Präparat beschrieben.

Die höchste relative Rate an Gleason-Score Veränderung (sowie i.S. eines Downgradings als auch Upgradings) konnte in der Gruppe mit dem niedrigsten (unter 30 ml) Volumen nachgewiesen werden. In 46,7% der Fälle ($N=14$) der Subgruppe kam es zum Upgrading des Präparates und in 6,7% ($N=2$) – zum Downgrading). Dieses zeigte sich statistisch allerdings nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $P=0,3687$) (Tabelle 27, Seite 34).

Parameter	Prostatavolumen, ml				Patienten (N=194)	Signifikanzniveau, P
	≤ 30 (N=30)	31-50 (N=85)	51-70 (N=48)	≥ 71 (N=31)		
Gleason-Score Veränderung						0,3687
Downgrading	2 (6,7%)	2 (2,4%)	1 (2,1%)	1 (3,2%)	6	
Upgrading	14 (46,7%)	27 (31,8%)	15 (31,2%)	12 (38,7%)	68	
Unverändert	14 (46,7%)	56 (65,9%)	32 (66,7%)	18 (58,1%)	120	

Tabelle 27 Einfluss des präoperativ gemessenen Prostatavolumens auf Gleason-Score-Veränderung

4.2.5. Analyse der Schnittrandsituation (R-Status) in Abhängigkeit vom präoperativ gemessenen Volumen der Prostata

In diesem Abschnitt wird die Relation des Prostatavolumens zum mikroskopischen Tumorsektionsstatus beschrieben.

Die Verteilung der Volumina zeigte sich sowie für die R1- als auch für die R0-Situation mit dem Durchschnitt von ca. 51 ml und Median 46-48 ml (N=141 (72,6%) und N=53 (27,3%) entsprechend) relativ ähnlich vertreten. Lediglich bei den maximalen Werten bestand ein wesentlicher Unterschied (Max. von 195 ml für die R0-Situation und 105 ml für R1 entsprechend). Eine statistische Relevanz konnte nicht nachgewiesen werden (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, P=0,4452) (Tabelle 28, Abbildung 17).

Parameter	R-Status (N=194)	
Prostatavolumen, ml	0 (N=141)	1 (N=53)
Durchschnitt	51,36	51,58
Standardabweichung	25,60	19,37
Max.	193,0	105,0
Oberes Quartil	61,0	60,0
Median	46,0	48,0
Unteres Quartil	35,0	40,0
Min.	18,0	19,0
P-Wert	0,4452	

Tabelle 28 Prostatavolumenverteilung hinsichtlich der R-Situation

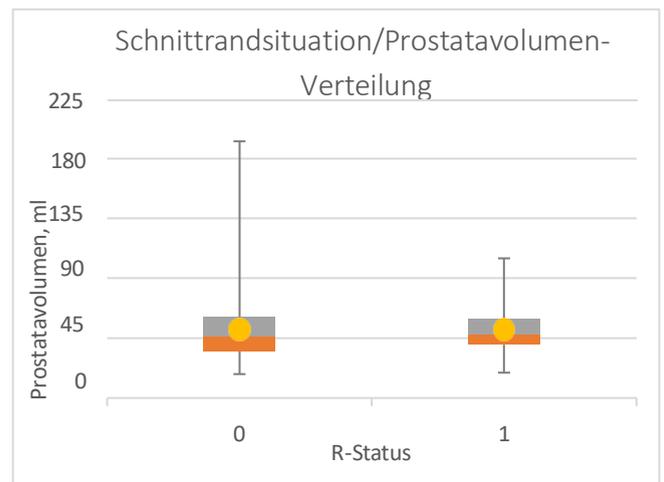


Abbildung 17 Prostatavolumenverteilung hinsichtlich der R-Situation

Die Verteilung der Drüsenvolumina hinsichtlich der R-Situation zeigte sich in beiden Gruppen (R0 und R1) ohne wesentliche Abweichungen repräsentiert. Die Ergebnisse zeigten sich statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, P=0,8844) (Tabelle 29, Abbildung 18, Seite 35).

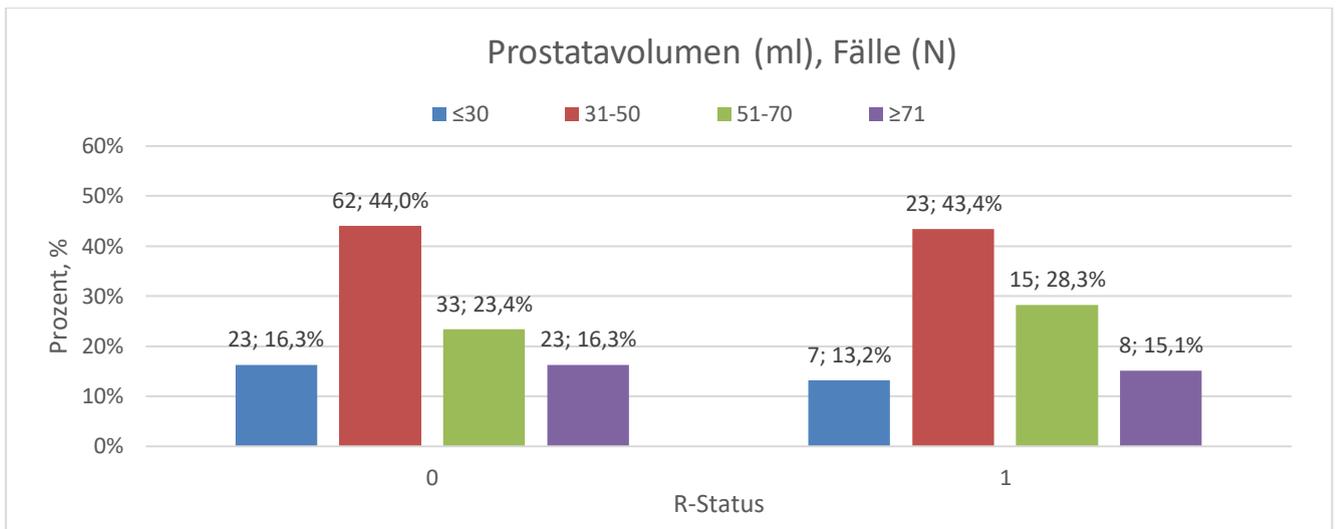


Abbildung 18 Prostatavolumenverteilung hinsichtlich der R-Situation nach Einteilung des Volumens in Gruppen

Parameter	Prostatavolumen, ml				Patienten (N=194)	Signifikanzniveau, P
	≤ 30 (N=30)	31-50 (N=85)	51-70 (N=48)	≥ 71 (N=31)		
R-Status						0,8844
0	23 (16,3%)	62 (44,0%)	33 (23,4%)	23 (16,3%)	141	
1	7 (13,2%)	23 (43,8%)	15 (28,3%)	8 (15,1%)	53	

Tabelle 29 Einfluss des präoperativ gemessenen Prostatavolumens auf den postoperativen R-Status

4.2.6. Analyse der Schnitttransituation (R-Status) in Abhängigkeit vom pT-Stadium
 In diesem Abschnitt wird die Korrelation zwischen dem postoperativ festgestellten Tumorstadium und dem Residualtumor dargestellt.

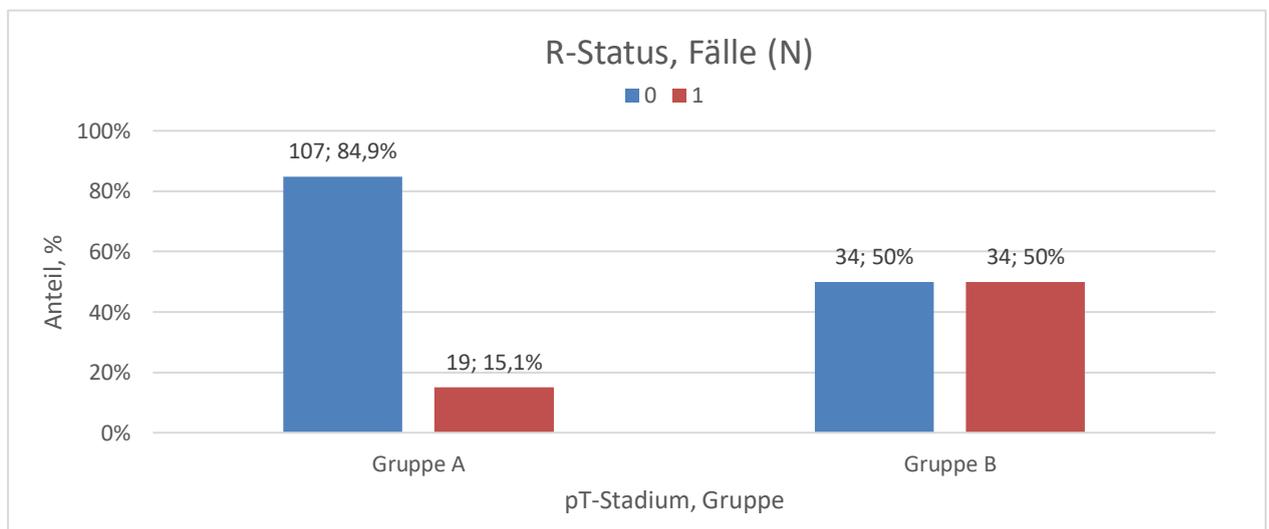


Abbildung 19 Verteilung des pT-Stadiums (in Gruppen) hinsichtlich der R-Situation

Parameter	pT-Stadium		Patienten (N=194)	Signifikanzniveau, P
	Gruppe A (N=126)	Gruppe B (N=68)		
R-Status				<0,0001
0	107 (84,9%)	34 (50,0%)	141	
1	19 (15,1%)	34 (50,0%)	53	

Tabelle 30 Verteilung des pT-Stadiums (in Gruppen) hinsichtlich der R-Situation

Anhand vorhandener Informationen kann der höchste Anteil an R1-Situationen in der Gruppe mit dem organüberschreitenden Tumorwachstum dargestellt werden (N=34, 50,0% der Subgruppe). Dieses war statistisch hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test, $P < 0,0001$) (Tabelle 30, Abbildung 19, Seite 35).

5. Diskussion

5.1. Zielsetzung

Das Prostatakarzinom ist bei Männern weltweit die häufigste maligne Erkrankung und die dritthäufigste tumorassoziierte Mortalitätsursache [2]. Die RPVE zählt zu den etablierten Methoden der kurativen Therapie des lokal begrenzten PCA (T1-2 N0 M0) und des lokal fortgeschrittenen PCA (T3-4 N0 M0) [75] [76].

Zu den Zielen der Behandlung zählt dabei nicht nur die Tumorkontrolle. Das Patientenwohl ist hier von mindestens gleichwertig hoher Priorität. Die wichtigsten Ergebnisse der RPVE wurden nach den sog. „trifecta“ Kriterien 2008 von Eastham et al. [173] beschrieben, diese umfassen die Wahrscheinlichkeit der postoperativen Wiederherstellung der Kontinenz, Erektionsfähigkeit und Tumorkontrolle (biochemisches progressionsfreies Überleben, *engl. biochemical progression-free survival (BFS)*). Im Verlauf wurden die o.g. Kriterien um den komplikationsfreien Verlauf und R0-Status erweitert und den Begriff „pentafecta“ von Patel et al. 2011 etabliert [174].

Zur Verbesserung der onkologischen Ergebnisse durch die Standardisierung und Kontrolle der internen Abläufe kam es im Jahr 2006 zur Etablierung der Organkrebszentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Nach der Berücksichtigung der Datenlage des Jahresberichts 2018 Prostata der Deutschen Krebsgesellschaft lässt sich allerdings feststellen, dass nur 35% der Primärfälle¹ in zertifizierten Prostatakrebszentren behandelt wurden (Inzidenz 58.780, Primärfälle bei PCA-Zentren 20.643, 2016) [2] [175].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Selbstkontrolle einer Klinik ohne DKG-Zertifizierung. Es sollte der Vergleich mit den DKG-Vorgaben im Kontext zu den aktuellen Publikationen erfolgen.

Weiterhin sollte der Einfluss des Prostatavolumens auf die postoperativen funktionellen Ergebnisse aufgrund der kontroversen Datenlage eingebracht werden [149] [148] [168] [166] [152] [156] [160] [158] [159]. Manche Autoren weisen auf einen Zusammenhang mit zunehmender Prostatagröße einhergehend mit einer Verschlechterung der postoperativen Kontinenzergebnisse hin [149] [168] [166] [159]. Dieses konnte in Serien von anderen Autoren nicht bewiesen werden [152] [158] [156] [160].

5.2. Datenerhebung

Die Erhebung der präoperativen Daten erfolgte retrospektiv Anhand der Patientenakten und elektronisch dokumentierten Epikrisen. Hier geht es um eine objektive (vor allem Alter und präoperativer PSA-Wert) Information und gilt diese somit als zuverlässig. Die Bestimmung der Prostatavolumina erfolgte durch

¹ Unter dem Begriff „Primärfall“ werden alle Patienten gemeint, die mit neu diagnostiziertem bzw. noch nicht vorbehandelten/therapierten Prostatakrebs, die im Zentrum bzw. der Tumorkonferenz vorgestellt werden und dort wesentliche Teile der Therapie erhalten. Der Patient kann nur für ein Zentrum als Primärfall gezählt werden, vorbehandelte Patienten oder Patienten zur Zweitmeinung werden nicht gezählt [175]

unterschiedliche Untersucher der Klinik, so muss einer Interobserver-Variabilität in Betracht gezogen werden, wie in einer Studie von Choi et al. (N=110) [176] demonstriert wurde. Die Ergebnisse zeigten dabei eine prostatavolumen- und untersucherbedingte Differenz. Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass die Häufigkeit der Prostatavolumenabweichungen >5 ml zwischen den erfahrenen und weniger erfahrenen Beobachtern dabei größer (35%) als zwischen den erfahrenen Beobachtern (7,0%) war.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann die Interobserver-Variabilität der TRUS-Volumetrie nicht berechnet werden. Die untersucherbedingte Volumendifferenz hätte keine therapeutische Konsequenz, so dass diese i.R. der Beurteilung der Klinikergebnisse nicht als relevant eingestuft wird.

Von größerer Bedeutung hinsichtlich der therapeutischen Konsequenz ist die Interobserver-Variabilität bei der Bestimmung des präoperativen Gleason-Scores. So verweisen Berg et al. (N=365) [177] auf eine komplette Übereinstimmung des Gradings nach der Neubewertung durch den Referenzpathologen nur bei 76,9% der Präparate. Bei den Gleason ≤ 6 Karzinomen musste in 25% der Fälle eine Hochstufung (Upgrading) nach der Re-Evaluierung erfolgen (3,0 und 10,3% für Gleason 7 und ≥ 8 entsprechend). Ozkan et al. (N=407) [178] beschreiben eine noch geringere Übereinstimmung zwischen den Pathologen von 57,9% in Bezug auf die Gleason Summe.

Aus logistischer Komplexität und finanziellen Gründen erfolgte in der Klinik keine Referenzpathologie. Dieses wird von der DKG und den Leitlinien auch nicht gefordert.

Die Erhebung der postoperativen Befunde erfolgte ebenfalls retrospektiv. Hier kann eine Interobserver-Variabilität der endgültigen Begutachtung (T-Stadium, N- und R-Status, Gleason-Score) ausgeschlossen werden, da die Untersuchungen an einer Institution und von einem Pathologen durchgeführt wurden.

Die Einschätzung der postoperativen Kontinenz erfolgte mit Hilfe eines validierten Fragebogens und wird somit ebenfalls als zuverlässig eingestuft. Hier muss allerdings eine gewisse Subjektivitätskomponente, insbesondere bei dem Vorlagenverbrauch, mitberücksichtigt werden [179] [180]. Sacco und Kollegen [180] stellten in einer multizentrischen Arbeit fest (N=14.493), dass der Vorlagenverbrauch an sich kein zuverlässiger Parameter des Kontinenzschweregrades ist, da dieser nur 12,0% der Variabilität des Harninkontinenzvolumens bemaß. Die Autoren schlagen dafür einen 24-Stunden-Vorlagengewichtstest vor. Dieses gestaltet sich allerdings in der häuslichen Umgebung aufgrund der verminderten Compliance und kognitiven Funktionen häufig erschwert, was zur Senkung der Patientenrückmeldungsrate führt, so dass wir uns für einen international validierten ICIQ-UI-SF-Fragebogen (Grad A Validierung durch die internationale Beratungsgesellschaft für Inkontinenz (ICI) [181] entschieden haben.

5.3. Patientenkollektiv

Die aktuellen Leitlinien (EAU, AUA, NCCN, S3-Leitlinie Prostatakarzinom) setzen eine Lebenserwartung von mind. 10-15 Jahren zur Indikationsstellung der RPVE voraus [75] [76] [182] [183]. Angesichts des

durchschnittlichen Alters widerspricht unser Patientenkollektiv mit dem Durchschnittsalter von 65 Jahren (zum OP-Zeitpunkt) in Bezug auf die durchschnittliche Lebenserwartung der Männer-Gesamtkohorte in Sachsen-Anhalt von 75 Jahren grundsätzlich nicht [184].

Bei der Gruppenanalyse kann man allerdings feststellen, dass in unserem Patientengut sich insgesamt 20 Patienten im Alter von 72-78 Jahren befanden, was zum Diskussionspunkt der OP-Notwendigkeit gebracht werden muss:

1. Wie sicher ist die RPVE bei älteren Patienten?
2. Wie sind die postoperativen onkologischen Ergebnisse bei dieser Patientengruppe?
3. Wie sind die funktionellen postoperativen Ergebnisse bei dieser Patientengruppe?

1. Wie sicher ist die RPVE bei älteren Patienten?

Hinsichtlich dieser Frage wurde von Trinh et al. [185] (N=2.109) eine retrospektive Studie zur Analyse der postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei älteren Patienten mit Subgruppenanalyse von den im Zeitraum 2008-2011 operierten Patienten im Alter von >75 Jahren durchgeführt. Die Autoren kamen bei der multivariablen Analyse zur Schlussfolgerung, dass die Patienten im o.g. Alter eine signifikant höhere Anzahl an Bluttransfusionsraten, intraoperativen und postoperativen Komplikationen und der Mortalität im Krankenhaus hatten. Das Alter war dabei ein unabhängiger Prädiktor.

2. Wie sind die postoperativen onkologischen Ergebnisse bei dieser Patientengruppe?

In Bezug auf die onkologischen Ergebnisse wurden 2013 durch Kunz et al. [186] voroperierte Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren (N=411) mit jüngeren (<70 Jahren) (N=1.225) in einem retrospektiven Setting hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens (*engl. cancer specific survival, CSS*), Gesamtüberlebens (*engl. overall survival, OS*), serologischen Rezidivs (*engl. biochemical free survival, BFS*) und postoperativer Kontinenz verglichen. Die ältere Patientengruppe stellte sich durchschnittlich mit aggressiveren Tumoren (organüberschreitend, Gleason 8-10 in der Biopsie und/oder endgültiger Histologie) und Komorbiditäten (Klasse 3-4 nach ASA Klassifikation) dar. In der multivariablen Analyse war das fortgeschrittene Alter kein unabhängiger Prädiktor für CSS oder OS, sondern die Komorbiditäten und die Tumorbiologie, was auch die Studie von Trinh et al. [185] unterstützt. Das Kontinenzergebnis nach zwei Jahren zeigte sich zwischen den Gruppen vergleichbar. In ähnlicher Weise haben Kumar et al. [187] (N=3.241) keinen Unterschied in Bezug auf BFS und CSS bei Patienten nach der Prostatektomie die jünger oder älter als 70 Jahre waren, beobachtet. Auch in der multizentrischen retrospektiven Studie von Ryu et al. [188] (N=258) konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf BFS zwischen den Patienten im Alter von >75 Jahren (N= 89) und 65-69 Jahren (N=168) bei dem mittleren Follow-Up von ca. drei Jahren nachgewiesen werden.

In einer Studie von Mandel et al. [189] mit fast 14.000 Patienten konnte allerdings in der Gruppe im Alter von ≥ 75 Jahren (N=265) bei der multivariablen Analyse ein signifikant schlechteres BFS- und

metastasenfreies Überleben im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet werden. Zugrunde dafür liegt nach der Schlussfolgerung der Autoren das fortgeschrittene Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der primären Vorstellung. Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings das langfristige (Follow-Up bis zu 100 Monaten) OS bei den gesunden älteren Patienten dabei nahezu identisch zu den jüngeren Männern.

3. Wie sind die funktionellen postoperativen Ergebnisse bei dieser Patientengruppe?

Angesichts der funktionellen Ergebnisse bei älteren Patienten konnte demonstriert werden, dass das Alter ein unabhängiger Prädiktor für die Wiederherstellung der Harnkontinenz unabhängig von der Operationsmethode ist [190] [191]. Darüber hinaus wurde von Stewart et al. [192] (N=5.204) berichtet, dass ältere Patienten anfälliger für Symptome der unteren Harnwege oder sogar präoperativ bereits inkontinent sind. Dies stellt einen weiteren Faktor, der den postoperativen Harnkontinenzstatus negativ beeinflusst, dar. Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass eine überaktive Blase bei Personen über 65 Jahren doppelt so häufig als bei jüngeren Patienten auftritt. Daten (N=8.295) [193] der Martini-Klinik zeigten, dass die Wahrscheinlichkeiten einer drei-monatigen und zwölf-monatigen Wiederherstellung der Harnkontinenz nach der RPVE ebenfalls signifikant mit dem Alter des Patienten korrelierten. Die drei-Monats-Kontinenzraten betrugen in den Altersgruppen wie folgt: 80,3% für die Gruppe jünger als 65 Jahren, 74,0% im Alter von ≥ 65 und < 70 Jahren, 70,3% in der Männergruppe von ≥ 70 und < 75 Jahren und 66,1% bei den Patienten die ≥ 75 Jahren waren. Dabei teilten sich die zwölf-Monats-Kontinenzraten entsprechend: 93,3% - Männer < 65 Jahren, 90,8% - in der Gruppe im Alter von ≥ 65 und < 70 Jahren, 86,0% - ≥ 70 und 75 Jahren und 86,5% für die Gruppe ≥ 75 Jahren. Nach diesen Daten besteht auch bei den älteren Patienten eine Chance auf die relativ gute postoperative Kontinenz bereits in einer Jahresperspektive. Im weiteren Verlauf stiegen im postoperativen Zeitraum von drei bis zwölf Monaten bei den Patienten im Alter von < 60 Jahren die Kontinenzraten von $> 80\%$ auf $> 90\%$, während bei Patienten im Alter von > 75 Jahren - von $< 70\%$ auf $> 80\%$ entsprechend.

In einer anderen monozentrischen Studie von Kunz et al. [186] (N=1.636, darunter 411 Männer ≥ 70 Jahren) waren die postoperativen zwei-jährige-Kontinenzraten bei den jüngeren (< 70 Jahren) und älteren (≥ 70 Jahren) Patienten vergleichbar und waren von der präoperativ bestehenden Kontinenz und nicht vom Alter an sich abhängig. Basto et al. [194] (N=262) haben 2014 beobachtet, dass Patienten im Alter von > 70 Jahren im Zeitraum von drei und zwölf Monaten nach der roboterassistierten RPVE einen ähnlichen Prozentsatz an Harninkontinenz wie die jüngeren hatten.

5.2.1. Schlussfolgerung Lebensalter / Demographie

Das Patientenalter alleine lässt ohne Hinzuziehung, der unter Umständen bestehenden Komorbiditäten keine Rückschlüsse auf die OP-Fitness zu.

Wenn man die am Rande liegende Perzentile der Lebenserwartung der Männer nach NCCN (*engl. national comprehensive cancer network, USA*) betrachtet, befindet sich diese zwischen acht und neunzehn Jahren bei den Männern in der siebten Lebensdekade und zwischen drei und elf Jahren in der achten

Lebensdekade [195]. D.h., dass viele Kandidaten <75 Jahre zur Operation nicht geeignet sind, aber einige älteren doch eine passende Lebenserwartung (LE) dafür haben. Daher sollte die Patientenselektion eher aus der Sicht des Komorbiditätsprofils, als nur des Lebensalters durchgeführt werden. Dabei könnten die zur Verfügung stehenden Instrumente wie der Charlson-Komorbiditätsindex [196] [197] und Prostata-Komorbiditäts-Index [198] helfen. Ein weiteres Instrument zur Vorhersage der zehnjährigen Mortalität bei Männern ≥60 Jahre wurde von in 2017 von Suemoto et al. [199] entwickelt. Dieses Tool berücksichtigt neben dem Alter und den üblichen chronischen Krankheiten (d. h. Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen und Onkologie) einige Verhaltensaspekte wie Raucherstatus, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität.

Vergleicht man die funktionellen Ergebnisse mit der Strahlentherapie als leitliniengerecht zugelassener Behandlungsmethode, war die Operation laut Ergebnissen der ProtecT-Studie (Prostate Testing for Cancer and Treatment, N=1.643) [109] mit einer höheren Rate an Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion verbunden, während die Strahlentherapie stärkere obstruktive Harn- und Darmsymptome aufwies. Laut Ergebnissen der PCOS-Studie (Prostate Cancer Outcomes Study, N=1.655) [200] zeigten sich die funktionellen Ergebnisse nach 15 Jahren Verlaufskontrolle zwischen den zwei Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich, wobei das darmassoziierte Beschwerdebild in der Bestrahlung-Gruppe vorherrschte.

Abgesehen von dem biologischen Alter müssen auch die anderen wesentlichen Faktoren wie die psychosoziale Last in Form einer Depression oder Tumorangst [201], sowie der Patientenwunsch zur Therapie in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den meisten Studien, obwohl ein gewisser Unterschied hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse besteht, kein unterschiedlicher CSS zwischen den jüngeren und den älteren Patienten nachgewiesen werden konnte. Aus dem funktionellen Aspekt ist das Alter auch nicht zwingend ein Prädiktor für ein unakzeptables postoperatives Kontinenzergebnis. Dieses würde bedeuten, dass auch die älteren Patienten von einer chirurgischen Behandlung profitieren können.

Anhand der Subgruppenanalyse (N=20) konnte in unserem Patientengut im Alter von 72-78 Jahren folgende Verteilung der Karzinome nach der endgültigen Befundung beobachtet werden: zwei (10,0%) Patienten mit dem Gleason 3+4, vier (20,0%) - Gleason 4+3, dreizehn (65,0%) – Gleason 4+4, ein (5,0%) – Gleason 4+5, sodass aus onkologischer Sicht keine Widersprüche hinsichtlich der Indikationsstellung bestanden. In Bezug auf die Kontinenz wurde in unserem Patientenkollektiv über eine präoperativ bestehende Inkontinenz laut Angaben der Epikrisen nicht berichtet, so dass auch aus der funktionellen Ansicht keine Kontraindikation zur operativen Behandlung bestand.

5.4. Intra- und postoperative Komplikationen

Die Komplikationsrate der RPVE wird je nach Eingriffsform zwischen 2 und 22% (offen chirurgisch) und 2-17% (laparoskopisch) beschrieben [202] [203] [204] [205] [206] [207] [208] [209].

Unsere Ergebnisse werden mit der Metaanalyse von Tewari et al. [210] (400 Studien mit 167.084 offen chirurgischen, 57.303 laparoskopischen und 62.389 laparoskopischen roboterassistierten Eingriffen, insgesamt 286.876 Operationen) verglichen.

Das intraoperative Komplikationsspektrum war unsererseits auf die Notwendigkeit der Bluttransfusion (vier Patienten, 2,0% der Gesamtkohorte) und jeweils eine Nerven- sowie Rektumläsion (0,5% der Gesamtkohorte entsprechend) beschränkt. Diese Ergebnisse befinden sich im Einklang mit den Daten der publizierten Serien (16,5% durchschnittliche Komplikationsrate für die Bluttransfusion, 0,4% für die Nervenläsion, 0,5% für die Rektumverletzung entsprechend) [210]. Selbst beim Vergleich der Ergebnisse mit der Datenlage hinsichtlich der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) kann kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden (1,8% durchschnittliche Komplikationsrate für die Bluttransfusion, 0,4% für die Nervenläsion, 0,3% für die Rektumverletzung entsprechend) [210].

In Bezug auf die postoperativen Komplikationen zeigte sich nach unserer Datenlage die prolongierte Katheterversorgung bei einer radiologisch nachweisbarer Anastomoseninsuffizienz führend (17 Patienten, 47,5% des gesamten Komplikationsspektrums, 8,7% die Gesamtkohorte). Diesbezüglich wurde in den Studienserien eine durchschnittliche Rate von 10% berichtet, so dass keine wesentliche Abweichung mit unseren Ergebnissen besteht. Das zweithäufigste Ereignis war die Lymphozele (symptomatisch, als auch asymptomatisch oder in Form der prolongierten Lymphorrhoe) (insgesamt sechs Patienten, 16,6% des gesamten Komplikationsspektrums, 3,0% die Gesamtkohorte), befindet sich ebenfalls innerhalb der berichteten Raten von durchschnittlich 3,2% [210]. Ein Thromboseereignis wurde in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet.

Bei den anderen postoperativen Komplikationen besteht nach unserer Datenlage ebenfalls keine wesentliche Abweichung im Vergleich zu den publizierten Ergebnissen (Harnverhalt nach der Katheterentfernung 2,7% vs. 2,2%, Wundheilungsstörungen (mit oder Fasziendehiszenz) 2,5% vs. 2,8% entsprechend) [211]. Lediglich bei den neurologischen Ausfällen (2,7% vs. 0,4%) und dem paralytischen Ileus (1,5% vs. 0,8%) sowie Harnwegsinfektion (1,5% vs. 0,2%) konnte ein diskreter Unterschied beobachtet werden [211]. Dieses ist zum einen auf die unterschiedlichen Vergleichskriterien (z.B. Urosepsis vs. asymptomatische, lediglich mikrobiologisch bewiesene Bakteriurie) und zum anderen auf die relativ kleine Stichprobe zurückzuführen.

Eine Sollvorgabe der DKG von <5% an postoperativen Grad III-IV Komplikationen (insgesamt vier Patienten (2,0% der Gesamtkohorte) nach Clavien IIIA und B Klassifikation, keine Patienten nach Clavien IV-V Klassifikation) wurde unsererseits nicht überschritten.

5.5. Präoperative und postoperative Histologie

Die präoperative Histologie durch die transrektale Stanzbiopsie sowie Untersuchung der Stanzzyylinder erfolgte an unterschiedlichen Institutionen (dementsprechend variablen Urologen, Technik und Biopsieschemata) und verschiedenen Praxen für Pathologie. Die o.g. Faktoren und fehlende Standardisierung am prätherapeutischen Zeitpunkt sind die bewiesenen Einflussfaktoren hinsichtlich der Diagnose- und OP-Indikationsstellung [177] [178] [212] [213] [214] [215] [216] [217].

In der vorliegenden Untersuchung wiesen 35 (18,0% der Gesamtkohorte) Patienten präoperativ eine Gleason-Summe von 3+3=6 auf, insofern muss man hier eine mögliche Übertherapie kritisch hinterfragen, da hier leitliniengerecht (S3 Leitlinie) eine Option für aktive Überwachung besteht. Voraussetzung dafür sind die folgenden Parameter: PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1 und cT2a, Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen, ≤ 50 % Tumor pro Stanze [75]. Diesen Kriterien würden präoperativ 5 Patienten (2,5% der Gesamtkohorte, 14,2% der Subgruppe) entsprechen. Nach Angaben der vorstationären Dokumentation wünschten diese Männer ausdrücklich eine Therapie.

Godtman et al. [218] (N=1.044) kommen in ihrer Langzeit-Screening-Studie zur Schlussfolgerung, dass die aktive Überwachung eher bei den Patienten mit dem *sehr* niedrigen Risikoprofil implementiert werden kann. Die Autoren sind der Meinung, dass die aktive Überwachung bei den Patienten des niedrigen oder mittleren Risikoprofils bereits ein Risiko auf Verpassen der Möglichkeit auf Kuration birgt. Die S3-Leitlinie [75] betont hierfür mehrfach die Notwendigkeit der Patientenaufklärung über alle möglichen therapeutischen Optionen. Zu beachten ist ein Recht des Patienten auf Therapie, was in bestimmten Fällen (z.B. aufgrund einer tumorassoziierten Angst [201]) ausdrücklich gewünscht wird. U.a. verweisen Hoffman et al. [219] (N=934) auch wie die S3-Leitlinie auf die Wichtigkeit der ausführlichen Patientenaufklärung. Die Autoren zeigten eine relativ hohe Rate des nachträglichen Bedauerns der Patienten über die Wahl der konservativen Therapie (8,2% der Patienten, Follow-Up 15 Jahre).

Nicht zu unterschätzen ist die Wahrscheinlichkeit der Diskrepanz zwischen der präoperativen und postoperativen Begutachtung des Präparates. Beim Vergleich des präoperativen Gleason-Scores mit dem endgültigen Ergebnis wurde in unserer Patientenkohorte bei 68 Patienten (35,0% der Kohorte) eine Hochstufung (*engl. upgrading*) und bei sechs Patienten (3,0% der Gesamtkohorte) – eine Unterstufung (*engl. downgrading*) festgestellt. Laut Angaben von Epstein et al. (N=7.643) [220] zählen die folgenden Ursachen zu den häufigsten Gründen für die Abweichung des stanzbiopsisch gesicherten Ergebnisses vom Prostatektomiepräparat: Beurteilungsfehler bei der Mikroskopie (*engl. pathology error*), Probennahmefehler (*engl. sampling error*) [221] und die grenzwertige Gleason-Summen-Score (*engl. borderline grades*). Die Autoren stellten in einer systematischen Übersichtsarbeit [220] fest, dass das Upgrading in 35,0% der Fälle beobachtet werden konnte, was mit unseren Daten identisch übereinstimmt. Winters et al. [217] (N=12.459) berichten über eine Gleason-Score-Upgrading Inzidenz sogar bei 44,0%

(N=7.402) eingeschlossenen Patienten mit dem präoperativ stanziobioptisch gesicherten Score von 3+3=6. Bei 6% von diesen Patienten konnte eine Differenz um \geq zwei Summenpunkte festgestellt werden (sog. außergewöhnliche Hochstufung, *engl. extreme upgrading*).

Es gibt weniger Studien, in denen die Häufigkeit der Unterstufung untersucht wurde. Imamoto et al. (N=503) [222] berichten über eine Unterstufung-Rate der Gleason-Score von 8-10 mit der Inzidenz von 0-5% (0% für Gleason-Score von 10, 5,0% für Gleason-Score von 9 und 1,0% für Gleason-Score von 8 entsprechend). Moussa et al. [223] (N=1.129) konnten dieses bei insgesamt 18,6% der operierten Patienten berichten.

Unsere Ergebnisse widersprechen mit der Upgrading- und der Downgrading-Inzidenz von jeweils 35% und 3% den o.g. Studien nicht.

5.6. Lymphadenektomie

Aus onkologischer Sicht existieren zwei Indikationen zur Lymphadenektomie: LAE aus dem kurativen Aspekt und LAE als diagnostischer Eingriff [224].

Aus dem kurativen Aspekt konnte ein Überlebensvorteil nach der LAE bei Patienten mit Lymphknotenmetastasierung nur in wenigen Studien nachgewiesen werden [225] [226] [227]. Es wurde dabei postuliert, dass zumindest bei minimaler Lymphknotenmetastasierung (max. ein positiver Lymphknoten) eine Chance auf Heilung bestehe. Allerdings selbst im Falle einer niedrigen lymphogenen Tumorlast (\leq zwei Lymphknotenmetastasen) scheint der Lymphknotenstatus keine signifikante Rolle zu spielen. Dafür korreliert aber das Progressionsrisiko mit den üblichen Prädiktormarkern nach RPVE vielmehr (R-Status, Gleason-Score, Tumolvolumen, lokaler Tumorstatus) [228] [229] [230] [231]. Bei den Low-Risk-Patienten (s. Kapitel „Einleitung, Therapie des PCA“) liegt die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung im Bereich von 1-2% [75] [76]. Das Metastasierungsrisiko beträgt in der Intermediate-Risk-Gruppe bereits zwischen 15 und 25% [232]. In der High-Risk-Gruppe müssen die LK-Metastasen bei jedem dritten Patienten erwartet werden [76] [233]. In der Arbeit von Berglund et al. 2007 (N=4.693) konnte bei den Patienten der Low-Risk-Gruppe kein wesentlicher Vorteil in biochemischer Rezidivfreiheit nach fünf Jahren zugunsten der Patienten mit LAE (82% mit LAE und 81% ohne LAE) nachgewiesen werden [234]. Dieses konnte durch weitere Studien ebenfalls nicht bestätigt werden [235] [236]. Nach den Daten der Martini-Klinik [237] (N=1.383) wurde eine lymphogene Metastasierung lediglich bei 3,3% der Patienten des niedrigen Risikoprofils vs. 8,0% in der Gruppe mit den aggressiveren Tumoren beobachtet. Hinsichtlich des biochemischen progressionsfreien Überlebens (BFS) zeigten sich keine Unterschiede in der fünf- bzw. zehnjährigen Perspektive zwischen den Gruppen mit (82,2% und 75,6% entsprechend) oder ohne (83,4% und 75,8%) LAE. Fosatti et al. 2017 (66 Studien mit insgesamt 275.269 Patienten) [238] konnten in Ihrer großen Übersichtsarbeit keine statistisch relevanten Unterschiede für Männer nach einer pelvinen LAE (pLAE) hinsichtlich der Krebspezifischen- oder

Gesamtmortalität im Vergleich zu den Patienten ohne deren feststellen. Nach den Daten einer multizentrischen Studie von Preisser et al. (N=9.742) [239] konnten ebenfalls keine Unterschiede in Patientengruppen mit oder ohne pLAE in Bezug auf die BFS (60,4% vs. 65,6%) gefunden werden. Die Daten beziehen sich dabei auf die Patienten des mittleren oder hohen Risikoprofils. Bei dieser Konstellation bleibt die LAE als selbstständiger Eingriff (außerhalb des Prostatektomie-Kontextes) hinsichtlich der prognostischen Relevanz seit einigen Jahren ein Thema der Debatte. Zusammenfassend bietet die Datenlage einen eindeutigen Verzicht auf die LAE bei den Patienten des niedrigen Risikoprofils.

Aus diagnostischer Sicht stellt die pLAE i.R. der RPVE oder als selbstständiger Eingriff trotz Fortschritt in der Bildgebung (PSMA PET-CT, diffusions-gewichtete Magnetresonanztomographie, Qualität der Computertomographie) immer noch den Goldstandard zum Nachweis von Mikrometastasen dar, was eine relevante Information für die Entscheidung über die adjuvante Therapie liefert [240] [75] [241]. Die Rolle der LAE wird somit zumindest aus dem diagnostischen Zweck in der Intermediate- und High-Risk-Gruppen als wichtig postuliert [224]. Hier wird allerdings die erweiterte (extendierte, eLAE²), nicht die Standard³-LAE (sLAE) angestrebt, da dadurch der Nachweis von Lymphknoten-Metastasen zwei- bis dreifach höher ist [242] [243] [244] [245] [226] [232]. Eine Reihe von Autoren kamen in ihren Studien zur Schlussfolgerung, dass die Lymphknotenmetastasen häufig (58-63,3%) außerhalb der Standard-LAE sich befanden [246] [247]. Weiteren Autoren weisen auf die steigende Wahrscheinlichkeit für den Nachweis positiver Lymphknoten mit der Ausdehnung der LAE hin [231] [248]. Die eLAE war dabei allerdings mit dem erhöhten Zeitaufwand (eLAE durchschnittlich um 21 Min. länger als die sLAE [249]) und Morbiditätserhöhung in Form der Lymphozelenbildung (bis zu 17% [250] [249]), Unterschenkelödem (bis zu 8,8% [251]), Bluttransfusion (11,4% vs. 9,7%, eLAE vs. sLAE entsprechend [252]), tiefer Venenthrombose (1,2%-1,7% vs. 0%-1%, eLAE vs. sLAE oder keine LAE entsprechend [249] [253] [254] [255] [256]) und anderen Komplikationen (u.a. Erektions- und Kontinenzstörungen durch die Schädigung der autonomen sympathischen Nervenfasern [257] [258]) verbunden [238].

Die pLAE wurde bei 180 (92,7% der Gesamtkohorte) unserer Patienten i.F. einer sLAE durchgeführt. Den Kriterien des Karzinoms des hohen Risikoprofils entsprachen zum präoperativen Zeitpunkt insgesamt 31 Patienten des Gesamtkollektivs (24 Patienten mit dem präoperativen Gleason-Score von 4+4=8 (12,4% der Gesamtkohorte) und 7 Patienten mit dem präoperativen Gleason-Score von 4+5=9 (3,6% der Gesamtkohorte), insgesamt 15,9% der Gesamtkohorte), so dass zumindest bei diesen Patienten eine eLAE in Erwägung gezogen werden sollte.

²Unter dem Begriff „extendiert“ ist die Lymphknotendissektion mit folgenden begrenzenden anatomischen Strukturen gemeint: Vena iliaca externa, Arteria iliaca interna, Fossa obturatoria und die Lymphknoten medial der A. Iliaca interna (auch als präsakrale LK bekannt).

³ Unter dem Begriff „Standard-LAE“ ist die Lymphknotendissektion im Gebiet der Fossa obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa gemeint.

5.7. Schnittrandsituation

Nach unserer Datenlage konnte i.R. der postoperativen feingeweblichen Untersuchung des Präparates ein positiver Schnittrand (R1, *engl. positive surgical margin, PSM*) bei 53 von insgesamt 194 Patienten (27,3% der Gesamtkohorte) nachgewiesen werden (kein R2-Status), was sich wesentlich über der von der DKG-vorgegebener Grenze von 10% befindet. Um die mögliche Ätiologie sowie die Lösung zur Vermeidung der o.g. Situation festzustellen müssen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Was ist eine R1-Situation und wie hoch ist die R1-Verteilung im Vergleich?
2. Sollte die R1-Situation möglichst vermieden werden?
3. Was sind die Ursachen für R1-Status? Was sind die typischen Lokalisationen dafür im Prostatektomiekontext?
4. Könnte die Rate an R1-Situationen durch die prä- und intraoperative Begutachtung beeinflusst werden?
5. Wie könnten die Ergebnisse verbessert werden?

1. Was ist eine R1-Situation und wie hoch ist die R1-Verteilung im Vergleich?

Der positive Schnittrand wird als das Vorhandensein (Kontakt) von Tumorzellen zur gefärbten Oberfläche des Prostatovesikulektomiepräparates definiert. Nach den Daten einer Metaanalyse 2018 von Zhang et al. [259] (N=37.928) wird die PSM-Rate in bis zu 45,7% (17.339/37.928) der operierten Patienten berichtet. Obwohl der Tatsache, dass die R1-Situation in unserer Gruppe überwiegend zu den kapselüberschreitenden (pT3-4) Tumoren gehörte (34 Patienten, 55,8% der Subgruppe), kann die hohe PSM-Fallzahl nicht ignoriert werden. So wird aus großen Kompetenzzentren wie Johns Hopkins Brady Urological Institute, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Florida Hospital Cancer Institute und Martini Klinik in Hamburg eine Rate an R1-Resektionen von unter 10% berichtet, was auch einer Sollvorgabe der DKG entspricht [260] [261] [262]. Interessanterweise konnte die Sollvorgabe des R-Status in der Kalenderauswertung 2019 (Auditjahr 2018, Kennzahlenjahr 2017) der DKG in 43 von 122 (35,2%) zertifizierten Prostatakarzinomzentren ebenfalls nicht erfüllt werden. Die Zentren begründeten dies u.a. mit geänderten Operationstechniken oder der Einarbeitung neuer Operateuren [175].

2. Sollte die R1-Situation möglichst vermieden werden?

Das Ziel der chirurgischen Behandlung *per se* ist die vollständige Tumorentfernung. Es existiert eine Korrelation der R1-Situation mit dem Risiko des biochemischen Rezidivs (BCR) [259] [263] [264]. Ob das BCR mit der tatsächlichen Erhöhung der klinischen Progressionswahrscheinlichkeit und krebsspezifischen Mortalität verbunden ist, bleibt ein Thema der Debatte [265] [266] [267] [268]. Die Einschätzung der genauen Verbindung des BCR und krebsspezifischer Mortalität (CSS) ist aufgrund eines prolongierten natürlichen Verlaufs der Krankheit erschwert. Die größte Studie [269] schließt 1.997 prostatektomierten Patienten in dem Zeitraum von 1982-1997 ein. Bei 15% von diesen Patienten kam es im Verlauf zu einem

PSA-Anstieg. 35% der BCR- Patienten haben Metastasen in der Medianzeit von acht Jahren entwickelt, 43% starben nach der Medianzeit von fünf Jahren nach der Metastasierung, was ein CSS-Risiko bei BCR von 15% ausmachte.

Eine Reihe von Autoren weisen darauf hin, dass das BCR kein unabhängiger Prädiktor für das metastasefreie Überleben (MFS), Gesamtüberleben (OS) oder CSS an sich ist, sondern nur in Kombination mit den anderen klinischen Faktoren wie die R1-Stelle und Größe, T- Stadium, präoperativem PSA-Wert, PSA-Verdopplungszeit und Gleason-Score betrachtet werden sollte [270] [268] [260] [271] [272]. In der Arbeit von Mauermann et al. [266] (N=1.121, Follow-Up-Zeit von 74,9 Monaten) wurde über einen zehnjährigen Kaplan-Meier BFS-Schätzwert von 82% für R0-Patienten, 72% – für die Patienten mit den einzelnen R1-Schnitträndern (solitäre R1) und 59% - bei multiplen R1- Situationen berichtet. Sooriakumaran und Kollegen [268] weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass die R1-Stellen hinsichtlich des BCR nicht gleichwertig zu betrachten sind. Die positiven Schnittränder am Apex hatten die größte Korrelation mit dem BCR, und die im posterolateralen (GNB) Bereich – die schwächste. Preisser et al. [264] (N=589) kommen zur Schlussfolgerung, dass in T2-Tumoren nur die Schnittränder mit dem Gleason-Score ≥ 4 und ≥ 3 mm mit der Verschlechterung hinsichtlich des BFS assoziiert waren.

Abgesehen von den laufenden Debatten sollte auf die Radikalität der Tumorentfernung ohne Beeinträchtigung der funktionellen Ergebnisse geachtet werden, da die PSMs unter anderem als Ursache für Patientenangst und Beeinflussung der Lebensqualität (unter anderem durch die Notwendigkeit und die Folgen der adjuvanten Therapie) dienen [263] [273].

3. Was sind die Ursachen für R1-Status? Was sind die typischen Lokalisationen dafür?

Es gibt drei Arten der PSM-Entstehung: Migration der Tumorzellen über die Prostatakapsel (extrakapsulärer Wachstum, *engl. extracapsular extension (ECE)*), PSM ohne eindeutiger Ausdehnung außerhalb der Drüse (organbeschränkt; normalerweise dort, wo keine eindeutige Prostatakapsel oder periprostatitisches Fett vorhanden ist, sog. „falsch“-PSM [274]) und der iatrogene (durch die intraoperative Läsion entstandene) PSM [275] [263].

Zu den typischen Lokalisationen für PSM gehören der Harnröhrenstumpf, die Nerven-Gefäß-Bündel [268] [276] [277] und der Prostata-Apex [277]. Die feingewebliche Begutachtung des Harnröhrenstumpfes und des Blasenhalses erfolgte in unserem Setting i.R. der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung, so dass diese Lokalisationen für PSM-Entstehung in unserer Patientenkohorte ausgeschlossen werden konnten.

Dabei besteht die chirurgische Technik in starker Korrelation mit der PSM-Entstehung [278] [279] [280]. Unter anderem ist der positive Schnittrand der einzige onkologische Prognoseparameter der vom Operateur beeinflusst werden kann [278]. Nach Angaben der DKG zeigt sich bei der Gesamtanzahl an lokal

begrenzten Fällen mit dem hohen Risikoprofil von 7.740 (28,5%) und lokal fortgeschrittenen Fällen von 1.457 (5,36%) in der Kalenderauswertung 2019 die Rolle der chirurgischen Technik tatsächlich führend. Erwähnenswert ist u.a. die Expertise des Pathologen in der Detektion der R1-Stelle i.R. der feingeweblichen Untersuchung [281] [282].

4. Könnte die Rate an R1-Situationen durch die prä- und intraoperative Begutachtung beeinflusst werden?

Hier kommen erstens die bereits vorhandenen mikroskopischen Untersuchungstechniken wie die Färbung mittels Hämatoxylin & Eosin in Frage. Die seit dem Ende des 19. Jahrhunderts [283] bekannte Methode ist normalerweise mit einem wesentlichen Zeitaufwand verbunden (Dauer mindestens 2 Tage für die Beurteilung des Präparates, selbst bei den modernst ausgestatteten Institutionen für Pathologie [284]). Eine andere mögliche Option ist die unter dem Namen „Gefrierschnitt“ (*engl. frozen section, FS*) bekannte und häufig verwendbare Untersuchungsmethode [285] [286] [287]. Es ist ein ebenfalls seit Ende des 19. Jahrhunderts bekanntes Verfahren, das sich auf dem Konzept des schnellen Einfrierens von Gewebeproben mit einer Kryostatmaschine (-16 °C bis -20 °C für Prostatagewebeproben) basiert, so dass das Gewebe in mehrere Abschnitte geschnitten und ebenfalls nach der Express-Färbung mittels Hämatoxylin & Eosin mikroskopisch untersucht werden kann [288]. Die Methode verfügt über eine Sensitivität und Spezifität zwischen 57-67% und 99-100% [289] [290] [291]. Von Kollegen aus Hamburg wurde so 2012 eine Erweiterung der FS-Methode mittels Beurteilung des gesamten GNB-Verlaufs angeboten (NeuroSAFE) [285]. Die Methode war allerdings der Patientenkohorte ohne NeuroSAFE hinsichtlich des BCR-freien Überlebens nicht überlegen [292]. Aus onkologischem und funktionellem Aspekt wurden in der Arbeit von Mirmilstein et al. [293] (N=417) 2018 bessere Ergebnisse der NeuroSAFE-Kohorte im Vergleich zur konventionellen Schonung des GNB publiziert. In einer Arbeit von Ye et al. [290] (N=1.669) wurde das onkologische Nutzen der FS-Analyse und Re-Exzision des tumorös befallenen apikalen Randes mit den R0-Patienten nach 60 Monaten Follow-Up-Zeit bewertet. Der Nutzen wurde dabei als fraglich postuliert (93,75% BCR-frei für R0- vs. 80% für R1-Patienten entsprechend). Dieses wird auch in der weiteren Reihe von Studien beobachtet [294] [295] [296].

Für unsere Klinik gestaltet sich das Verfahren bei der *ex domo* sich befindenden Praxis für Pathologie vor allem aus logistischen Gründen als erschwert. Abgesehen davon müsste die Methode des Gefrierschnittes in der Praxis neu etabliert werden, da bis dato keine Notwendigkeit zur Verwendung der Kryostatmaschine bestand.

Die anderen Verfahren wie die konfokale Laserendomikroskopie, optische Spektroskopie, optische Kohärenztomographie, Multiphotonenmikroskopie, Ex-vivo-Fluoreszenz-Konfokalmikroskopie und die dreidimensionale verstärkte und erweiterte Realität-Technologie (*engl. 3D reconstruction and augmented*

reality) befinden sich in der experimentellen Phase und können daher noch nicht routinemäßig eingesetzt werden [297].

5. Wie könnten die Ergebnisse verbessert werden?

Hinsichtlich der möglichen Ergebnisbesserung kommen vor allem das bessere Verständnis der anatomischen Eigenschaften sowie die chirurgische Technik zum Einsatz.

Hinsichtlich der Anatomie zeigt sich so bei dem extrakapsulären Wachstum (*engl. extracapsular extension, ECE*) die PSM-Wahrscheinlichkeit erwartungsgemäß erhöht (nach Harty et al. . [298] beträgt dieses 70% für T3-Tumore vs. 24% für T2-Tumore entsprechend), darum ist die präoperative Einschätzung des extraprostatatischen Wachstums sehr hilfreich. Das fünf-jährige BFS liegt bei den R1- und ECE-Patienten zwischen 33-65%, was um ca. 30% geringer ist als bei den Patienten mit R1 ohne Kapselüberschreitung. Es ist offensichtlich, dass das ECE zusätzlich zur R1-Situation das serologische Rezidivrisiko steigert [299].

Zur Vorhersage der ECE in Bezug auf das Risiko eines PSM-Auftretens könnten die Nomogramme verwendet werden [300] [301]. Die vorhandenen statistischen ECE-Vorhersagemethoden konnten allerdings laut Angaben von Rocco et al. [302] (N=6.360) in der neuen systematischen Übersichtsarbeit nicht als zuverlässig eingestuft werden, so dass die intraoperative ("real time") Beurteilung der Schnittränder weiterhin als unersetzbare Methode zur BCR-Senkung und konsequenterweise Reduktion der adjuvanten Therapie bleibt [303] [304] [305] [306] [307]. Als eine Option zur besseren Einschätzung des ECE-Ortes wird von einigen Autoren eine präoperative mpMRT empfohlen [308] [309], was in 26-59% der Fälle die chirurgische Entscheidung hinsichtlich der GNB-Schonung beeinflussen kann [310] [311] [312] [313] [314]. Kozikowsky et al. [315] (N=1.552) konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigen, dass das MRT die operative Präparation des GNBs in 35% der Fälle modifizieren konnte, wobei das Verfahren bei 63% von diesen Patienten in einer aggressiveren und in 37% - schonenderer Art durchgeführt wurde. Die Angemessenheit der chirurgischen Modifikation auf der Grundlage der MRT betrug dabei 77%. Druskin et al. (N=204) berichteten über eine Senkung der R1-Rate nach der Verwendung und Auswertung des präoperativen MRT-Bildgebung um 5,6% [314].

Angesichts der in den letzten Jahren zunehmenden Bedeutung und Verwendung des MRT vor allem i.S. der Fusionsbiopsie kann somit eine wertvolle Information bzgl. des ECE-Ortes geliefert werden. Hinsichtlich der Stratifizierung in Bezug auf das Risiko eines PSM-Auftretens wurde von Steuber et al. sowie Martini et al. die Nomogramme zur Vorhersage der ECE entwickelt [300] [301].

In Bezug auf die chirurgische Technik wurde von Guru et al. (N=480) [316] gezeigt, dass die Durchtrennung des dorsalen Venenplexus (*engl. dorsal venous complex (DVC), auch als Santorini-Plexus bekannt*) ohne vorherige Unterbindung mit dem signifikant geringeren Risiko der apikalen PSM-Entstehung im Vergleich zur Durchtrennung nach der Unterbindung verbunden war (2% vs. 8% ohne und mit Durchtrennung des Venenplexus entsprechend).

Darüber hinaus wurde von Tewari et al. [317] (N=209) ein retroapikales Präparationsverfahren für die RARP beschrieben. Das Verfahren bietet laut Autoren eine um 3% bessere PSM-Rate im Vergleich zum klassischen anterioren Zugang (1,4% gegenüber 4,4%, modifiziert vs. klassisch entsprechend). Als weitere Modifizierung und Entwicklung der Methode wurde von Bianchi et al. [279] (N=189) die sog. Kragen-Technik (*engl. collar-technique*) beschrieben. Der Schwerpunkt der Technik ist das Belassen von 2-3 mm des Rhabdosphinkters und der zirkulären Glattmuskulatur auf dem prostatistischen Apex durch die sorgfältige Dissektion der Schichten ohne vorherige DVC-Unterbindung. Die Autoren haben einen wesentlichen Unterschied hinsichtlich der R1-Situation im Vergleich zu der Kontrollgruppe demonstriert (0% vs 7,1% für T2-Tumore, modifiziert vs. klassisch entsprechend). Selbst bei den T3-Tumoren im apikalen Bereich zeigte sich die Technik im Vergleich zu der Kontrollgruppe stark überlegen (10% vs. 75% entsprechend).

5.7.1. Schlussfolgerung R1-Situation

Schlussfolgernd kann die R1-Situation trotz kontroverser Datenlage zum Vorteil des Patienten sicherlich nicht dienen und muss somit vermieden werden. Zu den möglichen Verbesserungsansätzen bietet sich vor allem die Beurteilung der präoperativ durchgeführten MRT-Bildgebung an. Eine Analyse der häufigsten R1-Stellen in Rücksprache mit dem Pathologen mit entsprechender Anpassung der chirurgischen Technik ist unerlässlich.

5.8. Kontinenzergebnisse hinsichtlich der GNB-Schonung

Die Datenlage zu den funktionellen Ergebnissen in Bezug auf die GNB-Schonung ist in der Literatur generell sehr heterogen und hängt stark von den Einschlusskriterien und dem Studiendesign ab. Einerseits konnte die Überlegenheit des nervschonenden Verfahrens hinsichtlich der funktionellen Ergebnisse in zahlreichen Studien demonstriert werden [318] [319] [320] [321]. Suardi et al. [321] zeigten in ihrer Studie mit 1.249 Patienten, dass die Chance zur Kontinenz-Rekonvaleszenz bei den Patienten nach beidseitiger nervschonender Prostatektomie (bnsRPVE) 1,8-fach höher waren als bei den Männern die einer OP ohne Nervschonung unterzogen wurden. Andererseits konnte dieser Zusammenhang in den anderen Studien nicht bestätigt werden [322] [323] [324]. So konnten Reeves et al. [114] in einer Metaanalyse mit insgesamt 13.749 involvierten Patienten eine Überlegenheit der Nervschonung lediglich hinsichtlich der Frühkontinenz (innerhalb der ersten 6 Monaten) nachweisen.

Die Prävalenz der Harninkontinenz nach der RPVE wird durch die präoperativen Patienteneigenschaften, chirurgische Expertise und Technik sowie methodische Aspekte wie Kontinenzdefinitionen (keine Vorlagen/Sicherheitsvorlage/Trockenheit oder sogar „nicht relevante Störung“ (*engl. small bother*)), Werkzeuge für die Datenerfassung und verschiedene Follow-Up-Zeiten beeinflusst [190], so dass ein direkter Vergleich unserer Ergebnissen mit den anderen Institutionen nur schwer möglich ist. Nach den Ergebnissen von Ficarra et al. [190] in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 3.808 Patienten konnte eine absolute Kontinenz zwölf Monate postoperativ in 4-31% der Fälle nicht erreicht werden. Nach dem

Zuziehen der Sicherheitsvorlage als Kontinenzkriterium betrug das Ergebnis im gleichen Zeitraum bereits 8-11%. Aufgrund des retrospektiven Designs unserer Arbeit lagen uns lediglich die Daten hinsichtlich der Frühkontinenz bis max. drei 3 Monaten vor. Es existieren wenige Studien wo das Kontinenzergebnis im Zeitraum von drei Monaten postoperativ verglichen wird. Falls man die absolute Trockenheit und null Vorlagen als Kontinenzkriterium verwendet, berichteten Choo et al. [325] und Pierro et al. [326] über eine Kontinenzrate von 80 und 83% entsprechend. Bei Rocco et al. [327] wurde die Kontinenzdefinition um eine Sicherheitsvorlage erweitert. Das Ergebnis betrug dabei 63% im gleichen Zeitraum. In unserem Patientenkollektiv berichteten die Patienten 3 Monate postoperativ über eine komplette Trockenheit (Grad 0 Inkontinenz) in 32,2% der Fälle (63 Patienten). Die Rate beträgt bereits 81,9% der Gesamtkohorte (159 Patienten) wenn die Kontinenzdefinition im Intervall von 1-5 Punkten nach ICIQ-Summen-Score (Grad I, leichte Inkontinenz) erweitert wird.

In einer Studie von Lee et al. [328] (N =3.187) konnte demonstriert werden, dass die Patienten das weitere Potential zu der kompletten Wiederkehr der Kontinenz im postoperativen Zeitraum bis zu 48 Monaten haben (30, 49 und 59% für die Zeiträume von 24, 36 und 48 Monaten entsprechend), so dass ein längerer Follow-Up von mindestens zwölf Monaten postoperativ sicherlich interessant wäre, um den Vergleich mit weiteren Metaanalysen zu ermöglichen.

Abgesehen von der Heterogenität der Studienlage sollte die GNB-Schonung, falls aus onkologischer Sicht und technisch möglich, durchgeführt werden [75]. Isbarn et al. [329] berichteten bereits 2013 in einer Studie mit 13.262 Männern über einen Anteil an nerverhaltenden Operationen bei 48% der Patienten mit der Gleason-Score ≥ 8 und 49% der Patienten mit dem präoperativen PSA-Score von >20 ng/ml. Die Kollegen aus der Martini-Klinik berichten über eine Rate an nerverhaltenden Operationen beim organbegrenzten Stadium von 99% und 94% bei einem einseitigen, kapselüberschreitenden Wachstum [330], was unter Verwendung der beschriebenen Neuro-SAFE-Technik ermöglicht wurde. Dieses weicht von unseren Ergebnissen mit 56,1% GNB-Schonung (uni- und bilateral) stark ab.

Das Ergebnis der GNB-Schonung in unserem Patientenkollektiv ist einerseits das Ergebnis der präoperativen Risikostratifizierung und andererseits der technischen Möglichkeit intraoperativ. Dabei konnten wir den Vorteil des nerverschonenden Verfahrens hinsichtlich der Frühkontinenz sowie eine Woche (Kontinenzgruppe A (Grad I-II Kontinenz) 67,9% vs. 51,8% für die nervschonende RPVE vs. RPVE ohne Nerverhaltung entsprechend) als auch drei Monate (Kontinenzgruppe A 87,2% vs. 75,3% für die nervschonende RPVE vs. RPVE ohne Nerverhaltung entsprechend) postoperativ als statistisch signifikant ($P=0,0215$) beweisen. Unter anderem zeigte sich der Kontinenzrekonvaleszenzverlauf im Zeitraum zwischen eine Woche bis zum dritten Monat in der Gruppe mit der Nerverhaltung etwas schneller (Besserungstendenz in 60,0% vs. 53,7% nervschonende RPVE vs. RPVE ohne Nerverhaltung entsprechend, $P<0,0001$).

5.9. Kontinenz und TRUS-Volumen

Nach unserer Datenlage konnten wir statistisch relevant ($P < 0,0001$) beweisen, dass die besten Kontinenzergebnisse im Zeitraum von drei Monaten postoperativ in die Gruppe mit der kleinsten Drüse (≤ 30 ml) gehörten (80,0% absoluter Kontinenz). Die Gruppe des größten Prostatavolumens (≥ 71 ml) demonstrierte mit 29,0% die höchste Rate der Grad II Inkontinenz. Dieses entspricht der Studie von Mandel et al. (N=5.477) [168] wo die schlechteren Kontinenzergebnisse in der Patientengruppe mit dem größten Prostatavolumen dokumentiert wurden (69,3% für Vol. ≥ 70 ml, $P=0,05$) sowie spricht den anderen Studien [160] [159] [166] nicht entgegen.

In unserer Patientenkohorte konnte die beste Kontinenzrekonvaleszenzrate in den Gruppen mit 31-50 und 51-70 ml Prostatavolumina statistisch relevant dokumentiert werden (67,6% und 50%, $P < 0,0001$ und 0,0133 entsprechend). Die Ergebnisse könnten zum einen durch die bekannten Schwierigkeiten der Mittellappenpräparation bei den vergrößerten Drüsen [331] [129] und zum anderen durch die De-novo-Blaseninstabilität oder bereits zuvor vorhandene Detrusor-Überaktivität bei den Patienten mit BPH erklärt werden [147].

5.10. TRUS-Volumen und R-Status

Hinsichtlich der R-Status-Verteilung in Bezug auf das Prostatavolumen zeigt sich in der Literatur eine negative Korrelation des zunehmenden Prostatavolumens mit dem ECE, Gleason-Summen-Score und PSM [150] [158] [168]. Die kleineren Drüsen werden in Gegenteil mit der High-Grade-Erkrankung, Samenbläscheninfiltration und R1-Situation assoziiert [150] [151] [153] [163]. Die Autoren sind der Meinung, dass dies mit der geringeren Prostatagewebsmenge bis zum Zeitpunkt der Tumorpenetration und/oder niedrigem Testosteron-Spiegel verbunden sein könnte, einem aggressiveren Krankheitsverlauf per se prädisponierend [164] [165] [332]. Nach unserer Datenlage konnte kein relevanter Unterschied in Prostatavolumengruppen hinsichtlich der R-Status-Verteilung beobachtet werden. Die Ergebnisse zeigten sich allerdings statistisch nicht signifikant ($P=0,854$).

5.10.1. Schlussfolgerung Nerverhalt, Kontinenz und Prostatavolumen

Wir konnten bessere Ergebnisse hinsichtlich der Frühkontinenz bei den Patienten mit dem nervschonenden Operationsverfahren zur Stärkung der internationalen Datenlage demonstrieren. Hier kann man postulieren, dass die Nervschonung, falls es aus technischer und onkologischer Sicht durchführ- und vertretbar ist, i.R. der RPVE vorgenommen werden sollte. Wir konnten nochmals die Wichtigkeit der GNB-Schonung vor allem für uns selbst beweisen.

Es zeigt sich ein aussichtsreiches Potenzial zur Umsetzung von nerverhaltenden Operationen, bei gleichzeitiger Senkung der R1-Rate. Zur Realisierung dieser Ziele müssen verfügbare technische Lösungen evaluiert und in Erwägung gezogen werden. In diesem Zusammenhang kann die Unterstützung von Daten der Bildgebung sowie Nomogrammen dienlich sein.

Wir konnten eine Verbindung der postoperativen Frühkontinenz mit der Größe der Prostata dokumentieren (besten Kontinenzergebnisse 3 Monate postoperativ in der Gruppe mit den kleinsten Drüsen). Obwohl dieses keine Relevanz bei der Therapieauswahl hat, könnten diese Daten zur ausführlichen Informierung des Patienten hinsichtlich des postoperativen Verlaufs dienen.

6. Kritik und Ausblick, Limitationen der Arbeit

Aufgrund der retrospektiv ausgewerteten Daten konnten einige potentiell interessanten Aspekte wie die Erektionsfähigkeit und der Einfluss der Anschlussheilbehandlung auf die funktionelle Rekonvaleszenz leider nicht berücksichtigt werden. Es wäre sicherlich interessant die Ergebnisse nach dem längeren Follow-Up und unter Verwendung des 24 Stunden-Vorlagen-Tests zu aktualisieren. Bei der Verarbeitung der präoperativen Datei waren mehreren Kollegen aus dem ambulanten und klinischen Bereich involviert, was zur Heterogenität der Daten aufgrund einer Inter-Observer-Variabilität geführt hat. Unter anderem stand keine Referenzpathologie zur Verfügung. Anschließend sind nicht nur die funktionellen, sondern auch die onkologischen Langzeitergebnisse von Bedeutung.

Die erhobenen Schlussfolgerungen unserer Daten könnten eine gute Basis zur Durchführung einer prospektiven Untersuchung sein. Dies unter Berücksichtigung aller Schwachpunkte mit Festlegung einer Zielsetzung unter Einbeziehung der Radiologie und Pathologie.

7. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch ein kleineres Krankenhaus die DKG-Vorgaben erfüllen kann. Mit unseren Daten konnten geringe Raten an perioperativen oder unmittelbar postoperativen Komplikationen demonstriert werden. Die Sollvorgabe der DKG wurde dahingehend vollständig erfüllt.

Unsere Kontinenzraten finden wir zufriedenstellend. 82% der Patienten (32% Grad 0 Inkontinenz und 50% Grad I Inkontinenz, 63 und 96 Patienten entsprechend) waren drei Monate postoperativ entweder komplett trocken oder benötigten nur 1-2 Vorlagen am Tag.

Selbstkritisch muss das Ergebnis von nahezu 28% R1-Situationen verbessert werden. Die Neuerungen in Form einer Änderung der Aufarbeitung der Schnellschnittuntersuchung und ggf. Schulungen und Austausch der Expertise in „high volume“ Zentren sind denkbar. Die Tatsache, dass die Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenstumpfes und des Blasenhalses unsererseits intraoperativ immer erfolgte, zeigte, dass die entstandenen R1-Situationen zum Bereich des GNB oder des Apex gehören, so dass die Einarbeitung der OP-Technik vor allem in diesen Gebieten in Kooperation mit dem Pathologen stattfinden muss. Dieses könnte auch einen positiven Effekt auf die Rate des Nerverhalts haben.

Die deutschen S3- und europäischen Leitlinien fordern eine selektivere Patientenauswahl hinsichtlich der

Lymphadenektomie. Dieses gilt vor allem für die low-risk PCA-Patienten. Zur Risikostratifizierung werden die Instrumente wie das Briganti-Nomogramm [333] und/oder die Partin-Tabellen [334] angeboten. Abgesehen von der Indikation konnten geringe Raten an postoperativen LAE-assoziierten Komplikationen in der Klinik demonstriert werden.

Es konnte unsererseits eine negative Auswirkung des Prostatavolumens (Vol. ≥ 70 ml) auf die postoperative Frühkontinenz demonstriert werden. Die geringste Quote an inkontinenten Patienten herrschte in der Gruppe mit den kleinsten Drüsen (≤ 30 ml). Die Patienten mit dem größeren Prostatavolumen (31-50 und 51-70) konnten dabei eine schnelle Rekonvaleszenz demonstrieren.

In der Zeit der zum Patientenwohl steigenden Qualitätsforderungen und Tendenz der Zentralisierung in Form von zunehmender Zertifizierung von Krebszentren wächst ein Bewusstsein für Selbstkritik, Erkennung der eigenen Schwachstellen mit anschließender Fehlerkorrektur. Für die Klinik für Urologie und urologische Onkologie am Krankenhaus St. Marienstift Magdeburg GmbH sollte sich daher der Anspruch für eine Verbesserung der aufgereizten Defizite unter Erhaltung der ansonsten anspruchsvollen Qualität ableiten.

Literaturverzeichnis

- [1] F. Bray, J. Ferlay и I. Soerjomataram, «Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,» *International Journal of Cancer*, Vol. 136, № 5, pp. 394-424, 2018.
- [2] R. K. Institut, «Zentrum für Krebsregisterdaten,» RKI, Berlin, 2018.
- [3] M. Center, J. Ahmedin, J. Lortet-Tieulent, E. Ward, J. Ferlay, O. Brawley и F. Bray, «International variation in prostate cancer incidence and mortality rates,» *Eur Urol*, Vol. 61, № 6, p. 1079–92, 2012.
- [4] J. L. Jahn, E. L. Giovannucci и M. J. Stampfer, «The High Prevalence of Undiagnosed Prostate Cancer at Autopsy: Implications for Epidemiology and Treatment of Prostate Cancer in the Prostate-Specific Antigen-Era,» *Int J Cancer*, Vol. 137, № 12, p. 2795–2802, 2015.
- [5] S. Bott, C. Birtle и R. Kirby, «Prostate cancer management: (1) an update on localised disease,» *Postgrad Med J*, Vol. 79, № 936, pp. 575-80, 2003.
- [6] M. Wong, W. Goggins и e. al., «Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries,» *European Urology*, Vol. 70, № 5, pp. 862-874, 2016.
- [7] M. M. Epstein, G. Edgren, J. R. Rider, L. A. Mucci и H.-O. Adami, «Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer,» *J Natl Cancer Inst*, Vol. 104, № 17, pp. 1335-42, 2012.
- [8] W. Catalona, D. Smith, T. Ratliff и J. Basler, «Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening.,» *JAMA*, Vol. 270, № 8, pp. 948-54, 1993.
- [9] C. Mettlin, G. Murphy, F. Lee, P. Littrup, A. Chesley, R. Babain, R. Badalament, R. Kane и F. Mostofi, «Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project,» *Cancer*, Vol. 72, № 5, pp. 1701-8, 1993.
- [10] F. K. Jansson, O. Akre, H. Garmo, A. Bill-Axelson, J. Adolfsson, J. Stattin и O. Bratt, «Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer,» *Eur Urol*, Vol. 62, № 4, pp. 656-61, 2012.
- [11] K. Hemminki, «Familial risk and familial survival in prostate cancer,» *World J Urol*, Vol. 30, № 2, pp. 143-8, 2012.
- [12] O. Bratt, L. Drevin, O. Akre, H. Garmo и P. Stattin, «Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study,» *J Natl Cancer Inst*, Vol. 108, № 10, 2016.
- [13] K. Hemminki, J. Ji, A. Försti, J. Sundquist и P. Lenner, «Concordance of survival in family members with prostate cancer,» *J Clin Oncol*, Vol. 26, № 10, pp. 1705-9, 2008.

- [14] S. Loeb, B. H. Carter, W. J. Catalona, J. W. Moul и F. H. Schroder, «Baseline prostate-specific antigen testing at a young age,» *Eur Urol*, Vol. 61, № 1, pp. 1-7, 2012.
- [15] L. A. Mucci, J. B. Hjelmborg, Harris Jennifer R, K. Czene и D. J. Havelick, «Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries,» *JAMA*, Vol. 315, № 1, pp. 68-76, 2016.
- [16] K. Herkommer, «Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families.,» *Der Urologe*, Vol. 50, pp. 813-820, 2011.
- [17] R. W. Stewart, S. Lizama, K. Peairs и e. al., «Screening for prostate cancer,» *Seminars in Oncology*, Vol. 44, № 1, pp. 47-56, 2017.
- [18] B. Carter , G. Bova, G. Beaty, G. Steinberg, W. Isaacs, P. Walsh и B. Childs, «Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features,» *J Urol*, Vol. 150, № 3, pp. 797-802, 1993.
- [19] V. N. Giri и J. L. Beebe-Dimmer, «Familial prostate cancer,» *Semin Oncol*, Vol. 43, № 5, p. 560–565, 2016.
- [20] M. T. Vietri, «Hereditary prostate cancer: Genes related, target therapy and prevention,» *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 22, № 7, 2021.
- [21] V. Meissner, «Familial prostate cancer and genetic predisposition,» *Der Urologe*, Vol. 60, № 5, pp. 567-575, 2021.
- [22] M. Randazzo, A. Müller, S. Carlsson, D. Eberli, A. Huber, R. Grobholz, L. Manka, T. Mortezavi, F. Recker и M. Kwiatkowski, «A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau),» *BJU Int*, Vol. 117, № 4, pp. 576-83, 2016.
- [23] M. Thalgott, M. Kron, J. M. Brath и e. al., «Men with family history of prostate cancer have a higher risk of disease recurrence after radical prostatectomy,» *World J Urol*, Vol. 36, № 2, pp. 177-185, 2018.
- [24] J. M. Telang, B. R. Lane, M. L. Cher и e. al., «Prostate cancer family history and eligibility for active surveillance: a systematic review of the literature,» *BJU int*, Vol. 120, № 4, pp. 464-467, 2017.
- [25] D. Robinson , E. M. Van Allen, Y.-M. Wu, N. Schultz и R. J. Lonigro, «Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer,» *Cell*, Vol. 161, № 5, pp. 1215-1228, 2015.
- [26] G. A. Martin, A. H. Chen и K. Parikh, «A Novel Use of Olaparib for the Treatment of Metastatic Castration-Recurrent Prostate Cancer,» *Pharmacotherapy*, Vol. 37, № 11, p. 1406–1414, 2017.
- [27] J. Mateo, S. Carreira, S. Sandhu и S. Miranda, «DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer,» *N Engl J Med*, Vol. 373, № 18, pp. 1697-708, 2015.
- [28] H. H. Cheng, C. C. Pritchard, T. Boyd, P. S. Nelson и B. Montgomery, «Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer,» *Eur Urol*, Vol. 69, № 6, pp. 992-5, 2016.

- [29] A. A. Al Olama, R. A. Eeles, S. Benlloch и E. J. Saunders, «Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array,» *Nat Genet*, Vol. 45, № 4, pp. 385-91, 2013.
- [30] A. A. Al Olama, T. Dadaev, D. J. Hazelett и Q. Li, «Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by finemapping of known risk loci among Europeans,» *Hum Mol Genet*, Vol. 24, № 19, p. 5589, 2015.
- [31] H. T. Lynch, O. Kosoko-Lasaki и S. W. Leslie, «Screening for familial and hereditary prostate cancer,» *Int J Cancer*, Vol. 138, № 11, p. 2579, 2016.
- [32] C. M. Ewing, A. M. Ray, E. M. Lange и K. A. Zuhlke, «Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk,» *N Engl J Med*, Vol. 366, № 2, pp. 141-9, 2012.
- [33] D. Leongamornlert, N. Mahmud и M. Tymrakiewicz, «Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk,» *Br J Cancer*, Vol. 106, № 10, pp. 1697-701, 2012.
- [34] A. J. Vickers, D. Ulmert и D. D. Sjoberg, «Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study.,» *BMJ*, Vol. 346, № f2023, 2013.
- [35] Z. Kote-Jarai, D. Leongamornlert и E. Saunders, «BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients,» *Br J Cancer*, Vol. 105, № 8, pp. 1230-4, 2011.
- [36] R. Na, S. L. Zheng, M. Han и H. Yu, «Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death,» *Eur Urol*, Vol. 71, № 5, pp. 740-7, 2017.
- [37] M. Annala, W. J. Struss и E. W. Warner, «Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer,» *Eur Urol*, Vol. 72, № 1, pp. 34-42, 2017.
- [38] E. Castro, C. Goh и D. Leongamornlert, «Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer,» *Eur Urol*, Vol. 68, № 2, pp. 186-93, 2015.
- [39] E. Castro, C. Goh и D. Olmos, «Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer,» *J Clin Oncol*, Vol. 31, № 14, pp. 1748-57, 2013.
- [40] D. J. Galagher, M. M. Gaudet и P. Pal, «Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer,» *Clin Cancer Res*, Vol. 16, № 7, pp. 2115-21, 2010.
- [41] R. R. Leao, A. J. Price и R. J. Hamilton, «Germline BRCA mutation in male carriers—ripe for precision oncology?,» *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, Vol. 21, № 1, p. 48–56, 2018.
- [42] E. Bancroft, E. C. Page, E. Castro и H. Lilja, «Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study,» *Eur Urol*, Vol. 66, № 3, pp. 489-99, 2014.
- [43] J. T. Zhen, J. Syed и K. A. Nguyen, «Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations,» *Cancer*, Vol. 124, № 15, pp. 3105-3117, 2018.

- [44] M. F. Leitzmann и S. Rohrmann, «Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates,» *Clin Epidemiol*, Vol. 4, pp. 1-11, 2012.
- [45] J. Zhao, T. Stockwell и A. Roemer, «Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis,» *BMC Cancer*, Vol. 16, № 1, p. 845, 2016.
- [46] T. J. Key, «Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition,» *Recent Results Cancer Res*, Vol. 202, pp. 39-46, 2014.
- [47] D. Tat, S. A. Kenfield, J. E. Cowan и J. M. Boering, «Milk and other dairy foods in relation to prostate cancer recurrence: Data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSURE™),» *Prostate*, Vol. 78, № 1, pp. 32-39, 2018.
- [48] D. D. Alexander, J. K. Bassett, D. L. Weed и E. C. Barrett, «Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LCOmega-3PUFA) and Prostate Cancer,» *Nutr Cancer*, Vol. 67, № 4, pp. 543-54, 2015.
- [49] G. Lippi и C. Mattiuzzi, «Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis,» *Int J Food Sci Nutr*, Vol. 66, № 5, pp. 587-9, 2015.
- [50] P. Chen, W. Zhang, X. Wang и K. Zhao, «Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Medicine (Baltimore)*, Vol. 94, № 33, 2015.
- [51] L. C. Bylsma и D. D. Alexander, «A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer.,» *Nutr J*, Vol. 14, № 125, 2015.
- [52] M. Zhang, K. Wang, L. Chen и B. Yin, «Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases,» *Andrology*, Vol. 4, № 4, pp. 745-56, 2016.
- [53] A. R. Kristal, C. Till, X. Song, C. M. Tangen и P. J. Goodman, «Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial,» *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 23, № 8, pp. 1494-504, 2014.
- [54] Y. A. Nyame, A. B. Murphy, D. K. Bowen, G. Jordan и K. Batai, «Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy,» *J Clin Oncol*, Vol. 34, № 12, pp. 1345-9, 2016.
- [55] S. D. Brookman-May, R. Campi, J. D. Henriquez, T. Klatte и J. F. Langenhuijsen, «Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the ESOU,» *Eur Urol Focus*, Vol. 5, № 5, pp. 756-787, 2018.
- [56] K. Esposito, P. Chiodini, A. Capuano, G. Bellastella и M. I. Maiorino, «Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis,» *J Endocrinol Invest*, Vol. 36, № 2, pp. 132-9, 2013.
- [57] A. C. Vidal, L. E. Howard, D. M. Moreira и R. Castro-Santamaria, «Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study,» *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 23, № 12, pp. 9236-42, 2014.

- [58] X. Fang, J. Wei, X. He, J. Lian и D. Han, «Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global meta-analysis of prospective cohort studie,» *Int J Cancer*, Vol. 143, № 7, pp. 1595-1603, 2018.
- [59] P. Boyle, A. Koechlin, M. Bota, A. d'Onofrio и D. D. Zaridze, «Endogenous and exogenous testosterone and therisk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA) level: a meta- analysis,» *BJU Int*, Vol. 118, № 5, pp. 731-741, 2016.
- [60] A. Haider, M. Zitzmann, G. Doros и H. Isbarn, «Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries,» *J Urol*, Vol. 193, № 1, pp. 80-6, 2015.
- [61] Z. Jian, D. Ye, Y. Chen и H. Li, «Sexual Activity and Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis,» *J Sex Med*, Vol. 15, № 9, pp. 1300-1309, 2018.
- [62] A. F. Kotb, A. Beltagy и A. M. Ismail, «Sexual activity and the risk of prostate cancer: Review article,» *Arch Ital Urol Androl*, Vol. 87, № 3, pp. 214-5, 2015.
- [63] C. Wittekind, «TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage,» Wiley-VCH, Weinheim, 2017.
- [64] J. Epstein, L. Egevad, M. Amin и e. al., «The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System,» *Am J Surg Pathol*, Vol. 40, № 2, pp. 244-52, 2016.
- [65] I. Thompson, J. B. Thrasher, G. Aus, A. L. Burnett, E. D. Canby-Hagino и M. S. Cookson, «Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update,» *J Urol*, pp. 2106-31, Jun 2007.
- [66] A. V. D'Amico, R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick и J. E. Tomaszewski, «Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer,» *JAMA*, pp. 969-74, Sep 1998.
- [67] J. I. Epstein, «Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens,» *J Urol*, pp. 790-7, Sep 2011.
- [68] National Cander Institute (USA), «Prostate Specific Antigen (PSA) Test,» 2012. <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>.
- [69] P. Fornara, G. Theil, C. Schaefer, J. Heß и H. Rübben, «Benefits and Risks of Prostate Cancer Screening,» *Oncol Res Treat*, Vol. 37, № 3, pp. 29-37, 2014.
- [70] V. A. Moyer и U. P. S. T. Force, «Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement,» *Ann Intern Med*, Vol. 157, № 2, pp. 120-134, 2012.
- [71] J. E. Shoag, S. Mittal и J. C. Hu, «Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial,» *N Engl J Med*, Vol. 374, № 18, pp. 1795-1796, 2016.
- [72] A. Haese, «Eine neue Studie deckt die Unzulänglichkeiten des PLCO-Trials auf,» Juni 2016. https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Literatur_des_Monats/2016/Literatur-des-Monats-Juni-2016_06_Haese.pdf.

- [73] A. Tsodikov, R. Gulati, E. A. Heijnsdijk, P. F. Pinsky, S. M. Moss и S. Qiu, «Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials,» *Ann Intern Med*, Vol. 167, № 7, pp. 449-455, 2017.
- [74] P. Aurier и P. Boyle, «Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials,» *Ann Intern Med*, Vol. 168, № 8, p. 606, 2018.
- [75] DGU, «Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms,» 2018.
- [76] European Association of Urology (EAU), «Guidelines on Prostate Cancer,» 2018.
- [77] J. P. Richie, W. J. Catalona, F. R. Ahmann, M. A. Hudson и P. T. Scardino, «Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific specific antigen and digital rectal examination,» *Urology*, Vol. 42, № 4, pp. 365-74, 1993.
- [78] H. Luboldt и H. Rübber, «PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms,» *Der Urologe A*, Vol. 39, pp. 22-26, 2000.
- [79] R. Harris и K. N. Lohr, «Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U S Preventive Services Task Force,» *Ann Intern Med*, Vol. 137, № 11, pp. 917-29, 2002.
- [80] K. Mistry и G. Cable, «Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma,» *J Am Board Fam Pract*, Vol. 16, № 2, pp. 95-101, 2003.
- [81] O. T. Okotie, K. A. Roehl, M. Han и S. Loeb, «Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only,» *Urology*, Vol. 70, № 6, pp. 1117-20, 2007.
- [82] C. Gosselaar, M. J. Roobol, S. Roemeling и F. H. Schröder, «The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam,» *Eur Urol*, Vol. 54, № 3, pp. 581-8, 2008.
- [83] F. A. Ganie, M. S. Wanie, S. A. Ganie и H. Lone, «Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histo pathology in prostatic cancer,» *J Educ Health Promot*, Vol. 3, № 38, 2014.
- [84] F. K. Chen, A. L. d. C. Abreu и S. L. Palmer, «Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art,» *J Nucl Med*, Vol. 57, № Suppl 3, pp. 13s-18s, 2016.
- [85] H. Hricak, P. L. Choyke, S. C. Eberhardt, S. A. Leibel и P. T. Scardino, «Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective,» *Radiology*, Vol. 243, № 1, pp. 28-53, 2007.
- [86] K. L. Pomykala, A. Farolfi, B. Hadaschik, W. P. Fendler и K. Herrmann, «Prostate cancer staging using imaging,» *BJU Int*, Vol. 86, № s1, pp. 123-134, 2002.
- [87] R. Purohit, K. Shinohara, M. Meng и P. Carroll, «Imaging clinically localized prostate cancer,» *Clin North Am*, Vol. 30, № 2, pp. 279-293, 2003.
- [88] M. Brock, C. von Bodman, F. Sommerer, B. Löppenberg, T. Klein и T. Deix, «Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy,» *BJU Int*, Vol. 108, № 8 Pt 2, pp. E217-E222, 2011.

- [89] M. Roberts, S. Scott, P. N. Harris и K. Naber, «Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis,» *World J Urol*, Vol. 36, № 3, pp. 323-330, 2018.
- [90] J. Norekajte, P. Jones, J. Fitzpatrick и R. Amitharaj, «Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis,» *Prostate Cancer Prostatic Dis*, Vol. 21, № 2, pp. 153-160, 2018.
- [91] E. Kisa, «Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis,» *World J Urol*, Vol. 36, № 7, pp. 1175-1176, 2018.
- [92] S. J. Jones, A. Patel, L. Schoenfeld, J. C. Rabets и J. C. Zippe, «Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy,» *J Urol*, Vol. 175, № 2, p. 485–488, 2006.
- [93] A. R. Patel и S. J. Jones, «Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer,» *Curr Opin Urol*, Vol. 19, № 3, p. 232–237, 2009.
- [94] G. Guichard, S. Larre, A. Lazar и e. al., «Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients,» *Eur Urol*, Vol. 52, № 2, pp. 430-435, 2007.
- [95] A. Descazeaud, M. Rubin, S. Chemama, S. Larre и L. Salomon, «Saturation biopsy protocol enhances prediction of pT3 and surgical margin status on prostatectomy specimen,» *World J Urol*, Vol. 24, № 6, p. 676–680, 2006.
- [96] A. Rajinikanth, M. Manoharan, C. T. Soloway и F. J. Civantos, «Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years,» *Urology*, Vol. 72, № 1, p. 177–82, 2008.
- [97] A. Heidenreich, P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast и M. Mason, «EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update.,» *Eur Urol.*, Vol. 65, № 1, p. 124–137, 2014.
- [98] H. U. Ahmed, A. E.-S. Bosaily, L. C. Brown, R. Gabe и R. Kaplan, «Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study,» *The Lancet*, Vol. 389, № 10071, p. 815-822, 2017.
- [99] L. A. Simmons, A. Kanthabalan, M. Arya, T. Briggs и D. Barratt, «The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy,» *Br J Cancer*, Vol. 116, № 9, p. 1159-1165, 2017.
- [100] V. Kasivisvanathan, A. S. Rannikko, M. Borghi, V. Panebianco, L. A. Mynderse и M. H. Vaarala, «MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis,» *N Engl J Med*, Vol. 378, № 19, pp. 1767-1777, 2018.
- [101] A. U. Kishan, T. Shaikh, P.-C. Wang, R. E. Reiter, J. Said и G. Raghavan, «Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9-10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis,» *Eur Urol*, pp. 766-773, May 2017.
- [102] F. C. Hamdy, J. L. Donovan, J. A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe и P. Holding, «10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer,» *N Eng J Med*, pp. 1415-1424, Oct 2016.

- [103] C. J. D. Wallis, R. Saskin, R. Choo, S. Herschorn и R. T. Kodama, «Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis,» *Eur Urol*, pp. 21-30, Jul 2016.
- [104] H. Lippert, «Stellenwert der Lymphadenektomie,» *Viszeralchirurgie*, Vol. 35, № 4, p. 241, 2000.
- [105] C. R. Pound, A. W. Partin, M. A. Eisenberger и e. al., «Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy,» *JAMA*, Vol. 281, № 17, 1999.
- [106] P. Bader, F. Burkhard, R. Markwalder и e. al., «Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?,» *J Urol*, Vol. 169, № 3, pp. 849-854, 2003.
- [107] W. J. Catalona, D. Miller и e. al., «Intermediate-Term Survival Results in Clinically Understaged Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 140, № 3, pp. 530-543, 1988.
- [108] S. D. Kundu, K. A. Roehl, S. E. Eggener, J. A. V. Antenor и M. Han, «Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies,» *J Urol*, pp. 2227-31, Dec 2004.
- [109] J. L. Donovan, F. C. Hamdy, J. A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe и E. Walsh, «Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer,» *N Eng J Med*, pp. 1425-1437, Oct 2016.
- [110] D. A. Barocas, J. Alvarez, R. J. Matthew, T. Koxama, K. E. Hoffmann и M. D. Tyson, «Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years,» *JAMA*, pp. 1126-1140, Mar 2017.
- [111] R. C. Chen, R. Basak, A.-M. Meyer, T.-M. Kuo и W. R. Carpenter, «Association between choice of radical prostatectomy external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer,» *JAMA*, Vol. 317, № 11, pp. 1141-1150, 2017.
- [112] H. Borrusch, G. Müller и U. Otto, «Wert und Risiko der Erhaltung der neurovaskulären Bündel bei radikaler Prostatektomie,» в *DGU Kongress*, Hamburg, 2011.
- [113] U. Michl, P. Tennstedt, L. Feldmeier, P. Mandel, S. J. Oh, S. Ahyai и L. Budäus, «Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles Leads to Improved Long-term Continence,» *Eur Urol*, Vol. 69, № 4, pp. 584-589, 2016.
- [114] F. Reeves, P. Preece, J. Kapoor и W. Everaerts, «Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis,» *Eur Urol*, Vol. 68, № 4, pp. 692-704, 2015.
- [115] C. Groeben, R. Koch, M. Baunacke, M. P. Wlirth и J. Huber, «Robots drive the German radical prostatectomy market,» *Prostate*, Vol. 19, № 4, pp. 412-416, *Cancer Prostatic Dis*.
- [116] K. B. Stitzenberg, Y.-N. Wong, M. E. Nielsen и B. L. Egleston, «Trends in Radical Prostatectomy: Centralization, Robotics, and Access to Urologic Cancer Care.,» *Cancer.*, Vol. 118, № 1, pp. 54-62, 2012.

- [117] A. Mottrie и V. Ficarra, «Can Robot-Assisted Radical Prostatectomy Still Be Considered a New Technology Pushed by Marketers? The IDEAL Evaluation,» *Eur Urol*, Vol. 58, № 4, pp. 525-7, 2010.
- [118] X. Huang, L. Wang, X. Zheng и X. Wang, «Comparison of perioperative, functional, and oncologic outcomes between standard laparoscopic and robotic-assisted radical prostatectomy: a systemic review and meta-analysis,» *Surg Endosc*, Vol. 31, № 3, pp. 1045-1060, 2017.
- [119] J. Adolfsson, «Watchful waiting and active surveillance: the current position,» *BJU Int*, Vol. 102, № 1, pp. 10-4, 2008.
- [120] C. Ramsay, R. Pickard, C. Robertson, A. Close, L. Vale, N. Armstrong, D. A. Barocas и C. G. Eden, «Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer,» *Health Technol Assess*, Vol. 16, № 41, pp. 1-313, 2012.
- [121] D. Mitropoulos, W. Artibani, M. Graefen, M. Remzi, M. Roupret и M. Truss, «Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations,» *Eur Urol*, Vol. 61, № 2, pp. 341-9, 2012.
- [122] S. Knipper, E. Mazzone и F. A. Mistretta, «Impact of obesity on perioperative outcomes at robotic-assisted and open radical prostatectomy: results from the National Inpatient Sample.,» *Urology*, Vol. 133, p. 135-144, 2019.
- [123] J. Y. Lee, H. W. Kang и K. H. Rha, «Age-adjusted Charlson comorbidity index is a significant prognostic factor for long-term survival of patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: a Bayesian model averaging approach» *Journal of cancer research and clinical oncology*, Vol. 142, № 4, pp. 849-858, 2015.
- [124] G. Rosiello, C. Palumbo и S. Knipper, «Preoperative frailty predicts adverse short-term postoperative outcomes in patients treated with radical prostatectomy» *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2020.
- [125] American association of anesthesiologists, «<https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>».
- [126] S. G. B. J. Chung B, *Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia*, Philadelphia, USA: Elsevier, 2012.
- [127] P. C. Walsh, «The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 177, № 5, pp. 1632-5, 2007.
- [128] P. C. Walsh и P. J. Donker, «Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention,» *J Urol*, Vol. 197, № 2, p. 165-170, 2017.
- [129] J. Walz, A. L. Burnett, A. J. Costello, J. A. Eastham, M. Graefen, B. Guillonnet, M. Menon, F. Montorsi и R. P. Myers, «A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 57, № 2, pp. 179-92, 2010.
- [130] T. Schlomm, H. Heinzer, T. Steuber, G. Salomon, O. Engel, U. Michl, A. Haese, M. Graefen и H. Huland, «Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 60, № 2, pp. 320-9, 2011.

- [131] G. M. V. Catarin, M. G. Manzano и J. A. M. Nóbrega, «The role of membranous urethral afferent autonomic innervation in the continence mechanism after nerve sparing radical prostatectomy: a clinical and prospective study,» *J Urol*, Vol. 180, № 6, pp. 2527-31, 2008.
- [132] H. John, S. Suter и D. Hauri, «Effect of radical prostatectomy on urethral blood flow,» *Urology*, Vol. 59, № 4, pp. 566-9, 2002.
- [133] L. N. Nguyen, L. Head, K. Witiuk, N. Punjani, R. Mallick, S. Cnossen, D. A. Fergusson и I. Cagiannos, «The Risks and Benefits of Cavernous Neurovascular Bundle Sparing during Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *J Urol*, Vol. 198, № 4, pp. 760-769, 2017.
- [134] G. Steineck, A. Bjartell, J. Hugosson, E. Axen, S. Carlsson и J. Stranne, «Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery,» *Eur Urol*, Vol. 67, № 3, pp. 559-68, 2015.
- [135] U. Michl, P. Tennstedt, L. Feldmeier, P. Mandel, S. J. Oh, S. Ahyai и L. Budäus, «Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles,» *Eur Urol*, Vol. 69, № 4, pp. 584-589, 2016.
- [136] L.-J. Song, H.-K. Lu, J.-P. Wang и Y.-M. Xu, «Cadaveric study of nerves supplying the membranous urethra,» *Neurourol Urodyn*, Vol. 29, № 4, pp. 592-5, 2010.
- [137] P. Narayan, B. Konety, K. Aslam, S. Aboseif и E. Tanagho, «Neuroanatomy of the external urethral sphincter: implications for urinary continence preservation during radical prostate surgery,» *J Urol*, Vol. 153, № 2, pp. 337-41, 1995.
- [138] «<https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/diagnose-und-therapie/besondere-mk-op-techniken>»
- [139] X. Wang, Y. Wu, J. Guo, J. Chen, X. Weng и X. Liu, «Intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy improves patients' postoperative continence recovery and erectile function,» *Medicine (Baltimore)*, Vol. 97, № 29, p. e11297, 2018.
- [140] V. Ficarra, N. Giacomo, T. E. Ahlering, A. Costello, J. A. Eastham, M. Graefen и G. Guazzoni, «Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 62, № 3, pp. 418-30, 2012.
- [141] A. Haese, S. Knipper, H. Isbarn, H. Heinzer, D. Tilki, G. Salomon, U. Michl и T. Steuber, «A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures,» *BJU Int*, Vol. 123, № 6, pp. 1031-1040, 2019.
- [142] P. C. Walsch, P. Marschke, D. Ricker и A. L. Burnett, «Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy,» *Urology*, Vol. 55, № 1, pp. 58-61, 2000.
- [143] P. C. Walsh, «Preservation of sexual function in the surgical treatment of prostatic cancer-an anatomic surgical approach,» *Important Adv Oncol*, pp. 161-70, 1988.
- [144] R. E. Poore, D. L. McCullough и J. P. Jarow, «Puboprostatic Ligament Sparing Improves Urinary Continence After Radical Retropubic Prostatectomy,» *Adult Urology*, Vol. 51, № 1, pp. 67-72, 1998.

- [145] J. U. Stolzenburg, T. Schwalenberg, L. C. Horn и J. Neuhaus, «Stolzenburg, J.-U., Schwalenberg, T., Horn, L.-C., Neuhaus, J., Constantinides, C., & Liatsikos, E. N. (2007). Anatomical Landmarks of Radical Prostatectomy,» *European Urology*, Vol. 51, № 3, p. 629–639, 2007.
- [146] J. U. Stolzenburg, E. N. Liatsikos и R. Rabenhalt, «Nerve Sparing Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy– Effect of Puboprostatic Ligament Preservation on Early Continence and Positive Margins,» *European Urology*, Vol. 49, № 1, pp. 103-112, 2006.
- [147] K. Hoyland, N. Vasdev, A. Abrof и G. Boustead, «Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention,» *Rev Urol*, Vol. 16, № 4, p. 181–188, 2014.
- [148] E. I. Hsu, E. K. Hong и H. Lepor, «Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy,» *Urology*, Vol. 61, № 3, pp. 601-6, 2003.
- [149] B. R. Konety, N. Sadetsky и P. R. Carroll, «Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume - analysis of data from the CaPSURE Database,» *J Urol*, Vol. 177, № 4, pp. 1423-5, 2007.
- [150] S. J. Freedland, W. B. Isaacs, E. A. Platz, M. K. Terris и W. J. Aronson, «Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: A search database study,» *J Clin Oncol*, Vol. 23, № 30, pp. 7546-54, 2005.
- [151] C. L. Foley, S. R. Bott, K. Thomas, M. C. Parkinson и R. S. Kirby, «A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates,» *BJU Int*, Vol. 92, № 4, pp. 370-374, 2003.
- [152] C. M. Chang, D. Moon, T. R. Gianduzzo и C. G. Eden, «The impact of prostate size in laparoscopic radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 48, № 2, pp. 285-90, 2005.
- [153] S. K. Hong, J. H. Yu, B. K. Han и I. H. Chang, «Association of prostate size and tumor grade in Korean men with clinically localized prostate cancer,» *Urology*, Vol. 70, № 1, pp. 91-95, 2007.
- [154] M. K. Terris и T. A. Stamey, «Determination of prostate volume by transrectal ultrasound,» *J Urol*, Vol. 145, № 5, pp. 984-987, 1991.
- [155] S. Loeb, M. Han, K. A. Roehl, J. A. Antenor и W. J. Catalona, «Accuracy of prostate weight estimation by digital rectal examination versus transrectal ultrasonography,» *J Urol*, Vol. 173, № 1, pp. 63-65, 2005.
- [156] A. P. Labanaris, V. Zugor и J. H. Witt, «Robot-assisted radical prostatectomy in Patients with a pathologic prostate specimen weight more 100 grams versus smaller 50 grams: Surgical, oncologic and short-term functional outcomes,» *Urol Int*, Vol. 90, № 1, pp. 24-30, 2012.
- [157] T. Kwon, I. G. Jeong, D. You, M.-C. Park и J. H. Hong, «Effect of prostate size on pathological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer: Is it correlated with serum testosterone level,» *BJU Int*, Vol. 106, № 5, pp. 633-8, 2010.
- [158] J. A. Pettus, T. Masterson, A. Sokol, A. M. Cronin, C. Savage и J. S. Sandhu, «Prostate size is associated with surgical difficulty but not functional outcome at 1 year after radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 182, № 3, pp. 949-955, 2009.

- [159] T. A. Skolarus, R. C. Hedgepeth, Y. Zhang, A. Z. Weizer, J. S. Montgomery и D. Miller, «Does robotic technology mitigate the challenges of large prostate size?,» *Urology*, Vol. 76, № 5, pp. 1117-1121, 2010.
- [160] B. A. Link, R. Lensol, D. Y. Yosephson, J. S. Yoshida, L. E. Crocido и M. H. Kawachi, «The impact of prostate gland weight in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 180, № 3, pp. 928-932, 2008.
- [161] D. D. Davidson, M. O. Koch, H. Lin, T. D. Jones и K. Biermann, «Does the size matter?: Prostate weight does not predict SA recurrence after radical prostatectomy,» *Am J Clin Pathol*, Vol. 133, № 4, pp. 662-668, 2010.
- [162] M. R. Feneley, P. Landis, E. J. Metter, C. H. Morrell, H. B. Carter и P. C. Walsh, «Today men with prostate cancer have larger prostates,» *Urology*, Vol. 56, № 5, pp. 839-42, 2000.
- [163] W. Kassouf, H. Nakanishi, A. Ochiai, K. N. Babaian, P. Troncoso и J. R. Babaian, «Effect of prostate volume on tumor grade in patients undergoing radical prostatectomy in the era of extended prostatic biopsies,» *J Urol*, Vol. 178, № 1, pp. 111-4, 2007.
- [164] F. J. J. Bianco, K. Mallah, R. Korets, H. Hricak и P. T. Scardino, «Prostate volume measured preoperatively predicts for organ-confined disease in men with clinically localized prostate cancer,» *Urology*, Vol. 69, № 2, pp. 343-6, 2007.
- [165] J. C. Massengill, L. Sun, J. W. Moul, H. Wu, D. McLeod, C. Amling и R. Lance, «Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 169, № 5, pp. 1670-5, 2003.
- [166] J. Boczeko, E. Ertutk, D. Golijanin, R. Madeb и H. Patel, «Impact of prostate size in robot-assisted radical prostatectomy,» *J Endourol*, Vol. 21, № 2, pp. 184-8, 2007.
- [167] B. K. Hollenbeck, R. L. Dunn, J. T. Wei, J. E. Montie и M. G. Sanda, «Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument,» *J Urol*, Vol. 169, № 4, pp. 1453-1457, 2003.
- [168] P. Mandel, P. Weinhold, U. Michl, H. Huland, M. Graefen и D. Tilki, «Impact of Prostate Volume on Oncologic, Perioperative and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy,» *The Prostate*, Vol. 75, № 13, p. 1436–1446, 2015.
- [169] A. Giannatoni, E. Mearini, S. M. Stasi, L. Mearini и V. Bini, «Assessment of bladder and urethral sphincter function before and after radical retropubic prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 171, № 4, pp. 1563-6, 2004.
- [170] C. Song, J. Le, J. H. Hong, M.-S. Choo и C.-S. Kim, «Urodynamic interpretation of changing bladder function and voiding pattern after radical prostatectomy: a long-term follow-up,» *BJU Int*, Vol. 106, № 5, pp. 681-6, 2010.
- [171] K. Eichler, S. Hempel, J. Wilby, L. Myers и L. M. Bachmann, «Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review,» *J Urol*, Vol. 175, № 5, pp. 1605-12, 2006.
- [172] A. M. J. Bootsma, M. P. L. Pes, S. E. Geerlings и A. Goossens, «Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review,» *Eur Urol*, Vol. 54, № 6, pp. 1270-86, 2008.

- [173] J. A. Eastham, P. T. Scardino и M. W. Kattan, «Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram,» *J Urol*, Vol. 179, № 6, pp. 2207-11, 2008.
- [174] V. R. Patel, A. Sivaraman, R. F. Coelho, S. Chauhan и P. J. Kenneth, «Pentafecta: A New Concept for Reporting Outcomes of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 59, № 5, pp. 702-707, 2011.
- [175] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), «Kennzahlenauswertung 2019. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren,» 2019.
- [176] Y. J. Choi, J. K. Kim, H. J. Kim и K.-S. Cho, «Interobserver Variability of Transrectal Ultrasound for Prostate Volume Measurement According to Volume and Observer Experience,» *AJR Am J Roentgenol*, Vol. 192, № 2, pp. 444-9, 2009.
- [177] K. D. Berg, B. G. Toft, M. A. Roder и K. Brasso, «Prostate needle biopsies: interobserver variation and clinical consequences of histopathological re-evaluation,» *APMIS*, Vol. 119, № 4-5, pp. 239-46, 2011.
- [178] T. A. Ozkan, A. T. Eruyar, O. O. Cebeci, O. Memik и L. Ozcan, «Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer,» *Scand J Urol*, Vol. 50, № 6, pp. 420-424, 2016.
- [179] J. F. Tsui, M. B. Shah, J. M. Weinberger, M. Ghanaat и J. P. Weiss, «Pad Count Is a Poor Measure of the Severity of Urinary Incontinence,» *J Urology*, Vol. 190, № 5, pp. 1787-90, 2013.
- [180] E. Sacco, R. Bientinesi, C. Gandi, L. D. Gianfrancesco и F. Pierconti, «Patient Pad Count Is a Poor Measure of Urinary Incontinence Compared With 48-h Pad Test: Results of a Large-Scale Multicentre Study,» *BJU Int*, Vol. 123, № 5A, pp. E69-E78, 2018.
- [181] ICI, «International consultation on incontinence,» <https://iciq.net/iciq-ui-sf>.
- [182] J. L. Mohler, P. W. Kantoff, A. J. Armstrong, R. R. Bahnsen, M. Cohen и A. V. D'Amico, «Prostate Cancer, Version 2.2014,» *J Natl Compr Canc Netw*, Vol. 12, № 5, p. 686–718, 2014.
- [183] A. Guideline, «Clinically Localized Prostate Cancer,» 2017.
- [184] «<https://www.lebenserwartung.info/index-Dateien/regdiff.htm>»
- [185] Q.-D. Trinh, J. Schmitges, M. Sun, S. F. Shariat, S. Sukumar и Z. Tian, «Open radical prostatectomy in the elderly: a case for concern?,» *BJU Int*, Vol. 109, № 9, pp. 1335-1340, 2011.
- [186] I. Kunz, M. Musch, U. Roggenbuck и V. Klevecka, «Tumour Characteristics, Oncological and Functional Outcomes in Patients Aged \geq 70 Years Undergoing Radical Prostatectomy,» *BJU Int*, Vol. 111, № 3 Pt B, pp. E24-9, 2013.
- [187] A. Kumar, S. Samavedi, A. S. Bates, C. A. Cuevas, R. F. Coelho и B. Rocco, «Age Stratified Comparative Analysis of Perioperative, Functional and Oncologic Outcomes in Patients After Robot Assisted Radical prostatectomy--A Propensity Score Matched Study,» *Eur J Surg Oncol*, Vol. 41, № 7, pp. 837-43, 2015.
- [188] J. H. Ryu, Y. B. Kim, T. Y. Jung, S. I. Kim и S.-S. Byun, «Radical Prostatectomy in Korean Men Aged 75-Years or Older: Safety and Efficacy in Comparison With Patients Aged 65-69 Years,» *J Korean Med Sci*, Vol. 31, № 6, pp. 957-62, 2016.

- [189] P. Mandel, M. C. Kriegmair, J. K. Kamphake, F. K.-H. Chun, M. Graefen и H. Huland, «Tumor Characteristics and Oncologic Outcome After Radical Prostatectomy in Men 75 Years Old or Older,» *J Urol*, Vol. 196, № 1, pp. 89-94, 2016.
- [190] V. Ficarra, G. Novara, R. C. Rosen, W. Artibani, P. R. Carroll и A. Costello, «Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy,» *European Urology*, Vol. 62, № 29, pp. 405-417, 2012.
- [191] G. Novara, V. Ficarra, S. Secco и C. D'elia, «Evaluating urinary continence and pre-operative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 184, № 3, pp. 1028-1033, 2010.
- [192] W. F. Stewart, J. B. Rooyen, G. W. Cundiff, P. Abrams, A. R. Herzog и R. Corey, «Prevalence and burden of overactive bladder in the United States,» *World J Urol*, Vol. 20, № 6, pp. 327-36, 2003.
- [193] P. Mandel, M. Graefen, U. Michl, H. Huland и D. Tilki, «The Effect of Age on Functional Outcomes After Radical Prostatectomy,» *Urol Oncol*, Vol. 33, № 5, pp. 203.e11-8, 2015.
- [194] M. Y. Basto, C. Vidyasagar, L. t. Marvelde, H. Freeborn, E. Blrch, A. Landau и D. G. Murphy, «Early urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy in older australian men,» *BJU Int*, Vol. 114, № Suppl 1, pp. 29-33, 2014.
- [195] «National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer, Version 1.2017.,» 2017.
- [196] J.-P. Droz, G. Albrand, S. Gillessen, S. Hughes, N. Mottet и S. Oudard, «Management of Prostate cancer in el-derly Patients: recommendations of a Task force of the international Society of geriatric oncology,» *Eur Urol*, Vol. 72, № 4, pp. 521-31, 2017.
- [197] M. Charlson, T. P. Szatrowski, J. Peterson и J. Gold, «Validation of a combined comorbidity index,» *J Clin Epidemiol*, Vol. 47, № 11, pp. 1245-51, 1994.
- [198] T. J. Daskivich, L. Kwan, A. Dash, C. Saigal и M. S. Litwin, «An Age Adjusted Comorbidity Index to Predict Long-Term, Other Cause Mortality in Men With Prostate Cancer,» *J Urol*, Vol. 194, № 1, pp. 73-8, 2015.
- [199] C. K. Suemoto, P. Ueda, H. Beltran-Sanchez, M. L. Lebrao и Y. A. Duarte, «Development and Validation of a 10-Year Mortality Prediction Model: Meta-Analysis of Individual Participant Data From Five Cohorts of Older Adults in Developed and Developing Countries,» *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Vol. 72, № 3, pp. 410-416, 2017.
- [200] M. J. Resnick, T. Koyama, K.-H. Fan, P. C. Albertsen, M. Goodman и A. S. Hamilton, «Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer,» *N Engl J Med*, Vol. 368, № 5, pp. 436-445, 2013.
- [201] S. Watts, G. Leydon, B. Birch, P. Prescott, L. Lai, S. Eardley и G. Lewith, «Depression and Anxiety in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Rates,» *BMJ Open*, Vol. 4, № 3, p. e003901, 2014.
- [202] W. J. Catalona, G. F. Carvalhal, D. E. Mager и D. S. Smith, «Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies,» *J Urol*, Vol. 162, № 2, pp. 433-8, 1999.

- [203] O. Dillioglugil, B. D. Leibman, M. W. Kattan, A. L. Rosas и P. T. Scardino, «Risk Factors for Complications and Morbidity After Radical Retropubic Prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 157, № 5, pp. 1760-7, 1997.
- [204] R. Gllitzer, S. W. Melchior, C. Hampel, C. Wiesner и J. Fichtner, «Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases,» *J Urol*, Vol. 172, № 1, pp. 124-8, 2004.
- [205] R. S. Lance, P. A. Freidrichs, C. R. Powell, E. Pulos, J. W. Moul, D. G. McLeod и R. L. Cornum, «A Comparison of Radical Retropubic With Perineal Prostatectomy for Localized Prostate Cancer Within the Uniformed Services Urology Research Group,» *BJU Int*, Vol. 87, № 1, pp. 61-5, 2001.
- [206] H. Lepor и L. Kaci, «Contemporary Evaluation of Operative Parameters and Complications Related to Open Radical Retropubic Prostatectomy,» *Urology*, Vol. 62, № 4, pp. 702-6, 2003.
- [207] H. Lepor, A. M. Nieder и M. N. Ferrandino, «Intraoperative and Postoperative Complications of Radical Retropubic Prostatectomy in a Consecutive Series of 1,000 Cases,» *J Urol*, Vol. 166, № 5, pp. 1729-33, 2001.
- [208] J. Rassweiler, M. Hruza, D. Teber и L.-M. Su, «Laparoscopic and Robotic Assisted Radical Prostatectomy--Critical Analysis of the Results,» *Eur Urol*, Vol. 49, № 4, pp. 612-24, 2006.
- [209] V. E. Weldin, F. R. Tavel и H. Neuwirth, «Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy,» *J Urol.*, Vol. 158, № 4, pp. 1470-5, 1997.
- [210] A. Tewari, P. Sooriakimaran, D. A. Bloch, U. Seshadri-Kreaden и A. E. Hebert, «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*, Vol. 62, № 1, pp. 1-15, 2012.
- [211] M. Saar, C. H. Ohlmann, M. Janssen, M. Stöckle и S. Siemer, «Die radikale Prostatektomie. Intra- und postoperative Komplikationen erkennen und behandeln,» *Urologe A*, Vol. 53, № 7, p. 976–983, 2014.
- [212] S. J. Jones, A. Patel, L. Schoenfeld, J. C. Rabets, C. D. Zippe и C. Magi-Galluzzi, «Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy,» *J Urol*, Vol. 175, № 2, p. 485–488, 2006.
- [213] A. R. Patel и S. J. Jones, «Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer,» *Curr Opin Urol*, Vol. 19, № 3, p. 232–237, 2009.
- [214] J. C. Presti Jr., G. D'Owd, C. M. Miller, R. Mattu и R. W. Veltri, «Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study,» *J Urol*, Vol. 169, № 1, pp. 125-129, 2003.
- [215] A. Descazeaud, M. Rubin, S. Chemama, S. Larre, L. Salomon, Y. Allory и D. Vordos, «Saturation biopsy protocol enhances prediction of pT3 and surgical margin status on prostatectomy specimen,» *World JUrol*, Vol. 24, № 6, p. 676–680, 2006.

- [216] A. Rajinikanth, M. Manoharan, C. T. Soloway, F. J. Civantos и M. S. Soloway, «Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years,» *Urology*, Vol. 72, № 1, p. 177–82, 2008.
- [217] B. R. Winters, J. L. Wright, S. K. Holt, D. W. Lin, W. J. Ellis и B. L. Dalkin, «Extreme Gleason Upgrading From Biopsy to Radical Prostatectomy: A Population-based Analysis,» *Urology*, Vol. 96, pp. 148-155, 2016.
- [218] R. A. Godtman, E. Holmberg, A. Khatami, C.-G. Pihl, J. Stranne и J. Hugosson, «Long-term Results of Active surveillance in the Göteborg Randomized, Populationbased Prostate Cancer Screening Trial,» *Eur Urol*, Vol. 70, № 5, p. 760–766, 2016.
- [219] R. M. Hoffmann, M. Lo, J. A. Clark, P. C. Albertsen, M. J. Barry, M. Goodman и D. F. Penson, «Treatment Decision Regret Among Long-Term Survivors of Localized Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study,» *J Clin Oncol*, Vol. 35, № 20, pp. 2306-2314, 2017.
- [220] J. I. Epstein, Z. Feng, B. J. Trock и P. M. Pierorazio, «Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer From Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades,» *Eur Urol*, Vol. 61, № 5, pp. 1019-24, 2012.
- [221] E. Riufter, G. van Leenders, F. Debruyne и C. van de Kaa, «Errors in Histological Grading by Prostatic Needle Biopsy Specimens: Frequency and Predisposing Factors,» *J Pathol*, Vol. 192, № 2, pp. 229-33, 2000.
- [222] T. Imamoto, H. Suzuki, T. Utsumi, M. Takano, T. Suyama, K. Kawamura и N. Kamiya, «External Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Prostate Cancer Gleason Sum Upgrading Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology Among Japanese Patients,» *Urology*, Vol. 76, № 2, pp. 404-10, 2010.
- [223] A. S. Moussa, J. Li, M. Soriano, E. A. Klein, F. Dong и S. J. Jones, «Prostate Biopsy Clinical and Pathological Variables That Predict Significant Grading Changes in Patients With Intermediate and High Grade Prostate Cancer,» *BJU Int*, Vol. 103, № 1, pp. 43-8, 2009.
- [224] T. Schlomm, C. Börgermann, H. Heinzer, H. Rübber, H. Huland и M. Graefen, «Stellenwert der Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom,» *Urologe A*, Vol. 48, № 1, p. 37–45, 2009.
- [225] C. R. Pound, A. W. Partin, M. A. Eisenberger, D. W. Chan, D. W. Pearson и P. C. Walsh, «Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy,» *JAMA*, Vol. 281, № 17, pp. 1591-7, 1999.
- [226] P. Bader, F. C. Burkhard, R. Markwalder и U. E. Studer, «Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?,» *J Urol*, Vol. 169, № 3, pp. 849-54, 2003.
- [227] W. J. Catalona, D. R. Miller и L. R. Kavoussi, «Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 140, № 3, pp. 540-3, 1988.
- [228] S. A. Boorjian, R. H. Thompson, S. Siddiqui, S. Bagniewski и E. J. Bergstralh, «Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era,» *J Urol*, Vol. 178, № 3 Pt 1, p. 864–870, 2007.

- [229] A. Briganti, J. R. Karnes, L. F. Da Pozzo, C. Cozzarini и A. Gallina, «Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. a new proposal based on a two institution experience on 784 consecutive n+ patients,» *Eur Urol*, Vol. 55, № 2, pp. 261-70, 2009.
- [230] M. C. Schumacher, F. C. Burkhard, G. N. Thalmann, A. Fleischmann и U. E. Studer, «Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 54, № 2, p. 344–352, 2008.
- [231] A. Briganti, R. J. Karnes, L. F. Da Pozzo и C. Cozzarini, «Development and internal validation of the first nomogram predicting long-term prostate cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer treated with radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection,» *J Urol*, Vol. 179, № 4, pp. 251-251, 2008.
- [232] A. Briganti, F. K.-H. Chun, A. Salonia, G. Zanni, V. Scattoni и L. Valiquette, «Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy,» *Eur Urol*, Vol. 49, № 6, pp. 1019-26, 2006.
- [233] A. Heidenreich, C. H. Ohlmann и S. Polyakov, «Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 52, № 1, p. 29–37, 2007.
- [234] R. K. Berglund, N. Sadetsky, J. DuChane, P. R. Carroll и E. A. Klein, «Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE,» *J Urol*, Vol. 177, № 2, p. 526–530, 2007.
- [235] C. J. Weight, A. M. Reuther, P. W. Gunn, C. R. Zippe, N. B. Dhar и E. A. Klein, «Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer,» *Urology*, Vol. 71, № 1, p. 141–145, 2008.
- [236] A. Haese, A. Gallina, J. Walz, D. Weber и H. Heinzer, «No differences in biochemical recurrence between N0 and Nx patients subjected to radical prostatectomy: A matched analyses on 5977 patients.,» *J Urol*, Vol. 177, № 4, pp. 108-109, 2007.
- [237] P. Mandel, M. C. Kriegmair, V. Veleva, G. Salomon, M. Graefen, H. Huland и D. Tilki, «The Role of Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy in Patients With Gleason 6 Intermediate-risk Prostate Cancer.,» *Urology*, p. 141–146, MANDEL Jul 2016.
- [238] N. Fosatti, P.-P. M. Willemse, T. Van den Broeck, R. C. N. van den Bergh, C. Y. Yuan, E. Briers, J. Bellmunt и M. Bolla, «The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review,» *Eur Urol*, Vol. 72, № 1, pp. 84-109, 2017.
- [239] F. Preisser, R. C. N. van den Bergh, G. Gandaglia, P. Ost, C. I. Surcel, P. Sooriakimaran, F. Montorsi и M. Graefen, «Effect of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study,» *J Urol*, Vol. 203, № 2, pp. 338-343, 2020.
- [240] L. Van den Bergh, E. Lerut, K. Haustermans, C. M. Deroose, R. Oyen, S. Isabaert и T. Budiharto, «Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with

prostate cancer at high risk for lymph node involvement,» *Eur Urol*, Vol. 33, № 3, pp. e23-31, 2015.

- [241] D. Tilki, F. Preisser, P. Tennstedt, P. Tober, P. Mandel, T. Schlomm, T. Stuber, H. Huland и R. Schwarz, «Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy,» *BJU Int*, Vol. 119, № 5, p. 717-723, 2017.
- [242] A. Heidenreich, Z. Varga и R. Von Knobloch, «Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis,» *J Urol*, Vol. 167, № 4, pp. 1681-6, 2002.
- [243] N. N. Stone, R. G. Stock и P. Unger, «Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques,» *J Urol*, Vol. 158, № 5, pp. 1891-4, 1997.
- [244] A. Briganti, M. L. B. Lute, J. H. Eastham, M. Graefen, A. Heidenreich и J. R. Karnes, «Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer,» *Eur Urol*, Vol. 55, № 6, pp. 1251-1265, 2009.
- [245] F. Abdollah, G. Gandaglia, N. Suardi, U. Capitanio, A. Salonia и A. Nini, «More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer,» *Eur Urol*, Vol. 67, № 2, pp. 212-9, 2015.
- [246] P. Bader, F. C. Burkhard, R. Markwalder и U. E. Studer, «Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?,» *J Urol*, Vol. 168, № 2, pp. 514-8, 2002.
- [247] D. Weckermann, R. Dorn, M. Trefz, T. Wagner, F. Wawroschek и R. Harzmann, «Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients,» *J Urol*, Vol. 177, № 3, pp. 916-20, 2007.
- [248] S. A. Joslyn и B. R. Konety, «Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer,» *Urology*, Vol. 68, № 1, pp. 121-5, 2006.
- [249] C. Lindberg, T. Davidsson, S. Gudjonsson, R. Hilmarsson и F. Liedberg, «Extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: Will the previously reported benefits be reproduced in hospitals with lower surgical volumes?,» *Scand J Urol Nephrol*, Vol. 43, № 4, pp. 437-41, 2009.
- [250] M. S. Keskin, Ö. B. Argun и C. Övek, «The incidence and sequela of lymphocele formation after robot-assisted extended pelvic lymph node dissection,» *BJU Int*, Vol. 118, № 1, pp. 127-31, 2016.
- [251] K. H. Kim, S. K. Lim, H. Y. Kim, T.-Y. Shin, J. Y. Lee и Y. D. Choi, «Extended vs standard lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy for intermediate- or high-risk prostate cancer: a propensity-score-matching analysis,» *BJU Int*, Vol. 112, № 3, pp. 216-23, 2013.
- [252] K. Boehm, B. Beyer, P. Tennstedt, J. Schiffmann, L. Budaues, A. Haese, M. Graefen и T. Schlomm, «No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer,» *World J Urol*, Vol. 33, № 6, pp. 801-6, 2015.
- [253] A. Naselli, R. Andreatta, C. Introini, V. Fontana и P. Puppo, «Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy,» *Urology*, Vol. 75, № 3, pp. 630-5, 2010.

- [254] J. B. Eifler, A. W. Levinson, M. E. Hyndman, B. J. Trock и С. P. Pavlovich, «Pelvic lymph node dissection is associated with symptomatic venous thromboembolism risk during laparoscopic radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 185, № 5, pp. 1661-5, 2011.
- [255] K. Touijer, R. P. Fuenzalida, F. Rabbani, P. Paparel и L. Nogueira, «Extending the indications and anatomical limits of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: improved staging or increased morbidity?,» *BJU Int*, Vol. 108, № 3, pp. 372-7, 2011.
- [256] S. I. Tyritzis, A. Wallerstedt, G. Steineck, T. Nyberg, J. Hugosson, A. Bjartell и U. Wilderäng, «Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection,» *J Urol*, Vol. 193, № 1, pp. 117-25, 2015.
- [257] G. Gandaglia, N. Suardi, A. Gallina, F. Abdollah, U. Capitanio, A. Salonia, R. Colombo и M. Bianchi, «Extended pelvic lymph node dissection does not affect erectile function recovery in patients treated with bilateral nerve-sparing radical prostatectomy,» *J Sex Med*, Vol. 9, № 8, pp. 2187-94, 2012.
- [258] G. Hatzichristodoulou, S. Wagenpfeil, G. Wagenpfeil, T. Maurer, T. Horn, K. Herkommer, M. Hegemann и J. E. Gschwend, «Extended versus limited pelvic lymph node dissection during bilateral nerve-sparing radical prostatectomy and its effect on continence and erectile function recovery: long-term results and trifecta rates of a comparative analysis,» *World J Urol*, Vol. 34, № 6, pp. 811-20, 2016.
- [259] L. Zhang, B. Wu, H. Zhao, Y. Hiang и j. Yuan, «Positive surgical margin is associated with biochemical recurrence risk following radical prostatectomy: a meta-analysis from high-quality retrospective cohort studies,» *World J Surg Oncol*, Vol. 16, № 1, p. 124, 2018.
- [260] V. R. Patel, R. F. Voelho, B. Rocco, M. Orvieto, A. Sivaraman, K. J. Palmer, D. Kemeh и L. Santoro, «Positive Surgical Margins After Robotic Assisted Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study,» *J Urol*, Vol. 186, № 2, pp. 511-517, 2011.
- [261] M. Han, A. W. Partin, D. Y. Chan и P. C. Walsh, «An Evaluation of the Decreasing Incidence of Positive Surgical Margins in a Large Retropubic Prostatectomy Series,» *J Urol*, Vol. 171, № 1, pp. 23-26, 2004.
- [262] J. A. Eastham, K. Kuroiwa, M. Otori, A. M. Serio, A. Gorbonos, N. Maru и A. J. Vickers, «Prognostic Significance of Location of Positive Margins in Radical Prostatectomy Specimens,» *Urology*, Vol. 70, № 5, pp. 965-969, 2007.
- [263] O. Yossepowitch, A. Briganti, J. A. Eastham, J. Epstein, M. Graefen, R. Montironi и K. Touijer, «Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Contemporary Update,» *Eur Urol*, Vol. 65, № 2, pp. 303-313, 2014.
- [264] F. Preisser, G. Coxilha, A. Heinze, S. Oh, F. K.-H. Chun, G. Sauter, R. S. Pompe, H. Huland и M. Graefen, «Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer,» *Prostate*, Vol. 79, № 16, pp. 1832-1836, 2019.
- [265] S. A. Boorjian, R. J. Karnes, P. L. Crispen, R. E. Carlson, L. J. Rangel, E. J. Bergstralh и M. L. Blute, «The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era,» *J Urol*, Vol. 183, № 3, pp. 1003-9, 2010.

- [266] J. Mauermann, V. Fradet, L. Lacombe, T. Dujardin, R. Tiguert, B. Tetu и Y. Fradet, «The impact of solitary and multiple positive surgical margins on hard clinical end points in 1712 adjuvant treatment-naive pT2-4 N0 radical prostatectomy patients,» *Eur Urol*, Vol. 64, № 1, pp. 19-25, 2013.
- [267] J. L. Wright, B. Dalkin, L. D. True, W. J. Ellis, J. L. Stanford, P. H. Lange и D. W. Lin, «Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality,» *J Urol*, Vol. 183, № 6, pp. 2213-8, 2010.
- [268] P. Sooriakumaran, H. S. Dev, D. Skarecky и T. Ahlering, «The importance of surgical margins in prostate cancer,» *J Surg Oncol*, Vol. 113, № 3, pp. 310-315, 2016.
- [269] S. J. Freedland, E. B. Humphreys, L. A. Mangold, M. Eisenberger, F. J. Dorey, P. C. Walsh и A. W. Partin, «Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy,» *JAMA*, Vol. 294, № 4, pp. 433-9, 2001.
- [270] E. S. Antonarakis, Y. Chen, S. I. Elsamanoudi, S. A. Brassell, M. V. Da Rocha и M. A. Eisenberger, «Long-term overall survival and metastasis-free survival for men with prostate-specific antigen-recurrent prostate cancer after prostatectomy: analysis of the Center for Prostate Disease Research National Database,» *BJU Int*, Vol. 108, № 3, pp. 378-85, 2011.
- [271] A. Kasraeian, E. Barret, J. Chan, R. Sanchez-Salas, P. Validire, X. Cathelineau, F. Rozet и M. Galiano, «Comparison of the rate, location and size of positive surgical margins after laparoscopic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy,» *BJU Int*, Vol. 108, № 7, pp. 1174-8, 2011.
- [272] N. E. Fleshner, A. Evans, K. Chadwick, N. Lawrentschuk и A. Zlotta, «Clinical significance of the positive surgical margin based upon location, grade, and stage,» *Urol Oncol*, Vol. 28, № 2, pp. 197-204, 2010.
- [273] Y. M. Hong, J. C. Hu, A. T. Paciorek, S. J. Knight и P. R. Carroll, «Impact of radical prostatectomy positive surgical margins on fear of cancer recurrence: results from CaPSURE,» *Urol Oncol*, Vol. 28, № 3, pp. 268-73, 2010.
- [274] J. A. Pettus, C. J. Weight, C. J. Thompson, R. G. Middleton и R. A. Stephenson, «Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: Impact of surgical margin status and location,» *J Urol*, Vol. 172, № 1, pp. 129-32, 2004.
- [275] G. P. Swanson и S. P. Lerner, «Positive margins after radical prostatectomy: Implications for failure and role of adjuvant treatment,» *Urol Oncol*, Vol. 31, № 5, p. 531–541, 2013.
- [276] L. Bianchi, R. Schiavina, M. Borghesi, C. Casablanca, F. Chessa, F. M. Bianchi, C. Pultrone и V. Vagnoni, «Patterns of positive surgical margins after open radical prostatectomy and their association with clinical recurrence,» *Minerva Urol Nefrol*, Vol. 72, № 4, pp. 464-473, 2019.
- [277] H. S. Dev, P. Wiklund, V. Patel, D. Parashar, K. Palmer, T. Nyberg, D. Skarecky, D. E. Neal, T. Ahlering и P. Sooriakumaran, «Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy,» *Urol Oncol*, Vol. 33, № 109, pp. e107-113, 2015.
- [278] V. Srougi, J. Bessa Jr, M. Baghdadi, I. Nunes-Silva, J. B. da Costa, S. Garcia-Barreras, E. Barret, E. Rozet и M. Galiano, «Surgical method influences specimen margins and biochemical recurrence during radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis,» *World J Urol*, Vol. 35, № 10, pp. 1481-1488, 2017.

- [279] L. Bianchi, F. M. Turri, A. Larher, R. De Groote, P. De Bruyne, V. De Coninck и M. Goossens, «A Novel Approach for Apical Dissection During Robotassisted Radical Prostatectomy: The "Collar" Technique,» *Eur Urol Focus*, Vol. 4, № 5, pp. 677-685, 2018.
- [280] J. E. Tallman, V. T. Packiam, K. E. Wroblewski, G. P. Paner и S. E. Eggener, «Influence of pathologist experience on positive surgical margins following radical prostatectomy,» *Urol Oncol*, Vol. 35, № 7, pp. 461.e1-461.e6, 2017.
- [281] T. H. van der Kwast, L. Collette, H. Van Poppel, P. Van Cangh, K. Vekemans, L. DaPozzo и J.-F. Bosset, «Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911),» *Virchows Arch*, Vol. 449, № 4, pp. 428-34, 2006.
- [282] G. W. Bong, C. W. M. Ritenour, A. O. Osunkoya, M. T. Smith и T. E. Keane, «Evaluation of modern pathological criteria for positive margins in radical prostatectomy specimens and their use for predicting biochemical recurrence,» *BJU Int*, Vol. 103, № 3, pp. 327-331, 2009.
- [283] S. L. Gibbs, E. Genega, J. Salemi, V. Kianzad, H. L. Goodwill, Y. Xie и R. Oketokoun, «Near-infrared fluorescent digital pathology for the automation of disease diagnosis and biomarker assessment,» *Mol Imaging*, Vol. 14, № 0, pp. 1-9, 2015.
- [284] S. Alshieban и K. Al-Surimi, «Reducing turnaround time of surgical pathology reports in pathology and laboratory medicine departments.,» *BMJ Qual Improv Rep*, Vol. 4, № 1, 2015.
- [285] B. Beyer, T. Schlomm, P. Tennstedt, K. Boehm, M. Adam, J. Schiffmann, G. Sauter, C. Wittmer, T. Steuber и M. Graefen, «A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 66, № 1, pp. 138-144, 2014.
- [286] Y. Kakiuchi, B. Choy, J. Gordetsky, K. Izumi, G. Wu и H. Rashid, «Role of frozen section analysis of surgical margins during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a 2608-case experience,» *Hum Pathol*, Vol. 44, № 8, pp. 1556-1562, 2013.
- [287] C. Öbek, Y. Saglican, O. B. Argun и M. B. Tuna, «Intra-surgical total and re-constructible pathological prostate examination for safer margins and nerve preservation (Istanbul preserve),» *Ann Diagn Pathol*, Vol. 33, pp. 35-39, 2018.
- [288] P. Dey, *Frozen Section: Principle and Procedure. Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology.*, Singapore: Springer, 2018.
- [289] O. Shah, J. Melamed и H. Lepor, «Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 165, № 6 Pt 1, pp. 1948-9, 2001.
- [290] H. Ye, X. Kong, T. W. He, T. Jolis, K. Choi, H. Lepor и J. Melamed, «Intraoperative frozen section analysis of urethral margin biopsies during radical prostatectomy,» *Urology*, Vol. 78, № 2, pp. 399-404, 2011.
- [291] C. O. Wambi, T. Patel, E. Y. Shapiro, O. Tal, G. W. Hruby, W. T. Berg и M. C. Benson, «Findings of routine apical margin biopsy during robotassisted radical prostatectomy,» *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, Vol. 23, № 6, pp. 511-515, 2013.
- [292] T. Schlomm, P. Tennstedt, C. Huxhold, T. Steuber, G. Salomon, U. Michl и H. Heinyer, «Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic

radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients.,» *Eur Urol*, Vol. 62, № 2, pp. 333-340, 2012.

- [293] G. Mirmilstein, B. P. Rai, O. Gbolahan, V. Srirangam, A. Narula и S. Agarwal, «The Neurovascular Structure-Adjacent Frozen-Section Examination (NeuroSAFE) Approach to Nerve Sparing in Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in a British Setting - A Prospective Observational Comparative Study,» *BJU Int*, Vol. 121, № 6, pp. 854-862, 2018.
- [294] R. Z. Goharderakhsan, D. Sudilovsky, L. A. Carroll, G. D. Grossfeld, R. Marn и P. R. Varroll, «Utility of intraoperative frozen section analysis of surgical margins in region of neurovascular bundles at radical prostatectomy,» *Urology*, Vol. 59, № 5, pp. 709-714, 2002.
- [295] G. Hatzichristodoulou, S. Wagenpfeil, G. Weirich, M. Autenrieth, T. Maurer, M. Thalgott, T. Horn, M. Heck и K. Herkommer, «Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome.,» *World J Urol*, Vol. 34, № 2, pp. 229-236, 2016.
- [296] H. J. Lavery, G.-Q. Xiao, F. Nabizada-Pace, M. Mikulasovich, P. Unger и D. B. Samadi, «'Mohs surgery of the prostate': the utility of in situ frozen section analysis during robotic prostatectomy,» *BJU Int*, Vol. 107, № 6, pp. 975-979, 2011.
- [297] A. Eissa, A. Zoeir, M. C. Sighinolfi, S. Puliatti, L. Bevilacqua, C. Del Prete и L. Bertoni, «“Real-time” Assessment of Surgical Margins during Radical Prostatectomy: State-of-the-Art,» *Clin Genitourin Cancer*, Vol. 18, № 2, pp. 95-104, 2020.
- [298] N. J. Harty, S. I. Kozinn, D. Canes, S. Andrea и A. Moinzadeh, «Comparison of positive surgical margin rates in high risk prostate cancer: open versus minimally invasive radical prostatectomy,» *Int Braz J Urol*, Vol. 39, № 5, p. 639–648, 2013.
- [299] G. P. Swanson, M. Riggs и M. Hermans, «Pathologic findings at radical prostatectomy: Risk factors for failure and death,» *Urol Oncol*, Vol. 25, № 2, pp. 110-4, 2007.
- [300] T. Steuber, M. Graefen, A. Haese, A. Erbersdobler и F. K.-H. Chun, «Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 175, № 3 Pt 1, pp. 939-44, 2006.
- [301] A. Martini, A. Gupta, S. C. Lewis, S. Kumarasamy, A. Briganti, F. Montorsi и A. K. Tewari, «Development and internal validation of a side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer,» *BJU Int*, Vol. 122, № 6, pp. 1025-1033, 2018.
- [302] B. Rocco, M. C. Sighinolfi, M. Sandri, A. Eissa, A. Elsherbiny, H. Tadzia, A. Zoeir и H. Palayapalayam, «Is Extraprostatic Extension of Cancer Predictable? A Review of Predictive Tools and an External Validation Based on a Large and a Single Center Cohort of Prostate Cancer Patients.,» *Urology*, Vol. 129, pp. 8-20, 2019.
- [303] B. Beyer, T. Schlomm, P. Tennstedt, K. Boehm и M. Adam, «A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy.,» *European Urology*, Vol. 66, pp. 138-144, 2014.

- [304] Y. Kakiuchi, B. Choy, Gordetsky, K. Izumi и G. Wu, «Role of frozen section analysis of surgical margins during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a 2608-case experience.,» *Hum Pathol*, Vol. 44, № 8, pp. 1556-1562, 2013.
- [305] A. Lopez, D. V. Zlatev, K. E. Mach, D. Bui и J.-J. Liu, «Intraoperative Optical Biopsy during Robotic Assisted Radical Prostatectomy Using Confocal Endomicroscopy.,» *The Journal of urology*, Vol. 195, № 4 Pt 1, pp. 1110-1117, 2016.
- [306] H. Fukuhara, K. Inoue, A. Kurabayashi, M. Farihata и T. Shuin, «Performance of 5-aminolevulinic-acid-based PDD for radical prostatectomy,» *BMC Urol*, Vol. 15:78, p. 78, 2015.
- [307] K. Aubertin, J. Desroches, M. Jermyn, V. Q. Trinh и F. Saad, «Combining high wavenumber and fingerprint Raman spectroscopy for the detection of prostate cancer during radical prostatectomy.,» *Biomed Opt Express*, Vol. 9, № 9, pp. 4294-4305, 2018.
- [308] R. Bianchi, g. Cozzi, G. Petralia, S. Alessi и G. Renne, «Multiparametric magnetic resonance imaging and frozen-section analysis efficiently predict upgrading, upstaging, and extraprostatic extension in patients undergoing nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy,» *Medicine (Baltimore)*, Vol. 95, № 40, p. e4519, 2016.
- [309] G. Petralia, G. Musi, A. R. Padhani, P. Summers и G. Renne, «Robot-assisted radical prostatectomy: Multiparametric MR imaging-directed intraoperative frozen-section analysis to reduce the rate of positive surgical margins,» *Radiology*, Vol. 274, № 2, pp. 434-444, 2015.
- [310] H. Hricak, L. Wang, D. C. Wei, f. V. Coakley, O. Akin и V. E. Reuter, «The Role of Preoperative Endorectal Magnetic Resonance Imaging in the Decision Regarding Whether to Preserve or Resect Neurovascular Bundles During Radical Retropubic Prostatectomy,» *Cancer*, Vol. 100, № 12, pp. 2655-63, 2004.
- [311] B. H. Park, H. G. Jeon, B. C. Jeong и S. I. Seo, «Influence of Magnetic Resonance Imaging in the Decision to Preserve or Resect Neurovascular Bundles at Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy,» *J Urol*, Vol. 192, № 1, pp. 82-8, 2014.
- [312] A. P. Labanaris, v. Zugor, S. Takriti, R. Smiszek и K. Engelhard, «The Role of Conventional and Functional Endorectal Magnetic Resonance Imaging in the Decision of Whether to Preserve or Resect the Neurovascular Bundles During Radical Retropubic Prostatectomy,» *Scand J Urol Nephrol*, Vol. 43, № 1, pp. 25-31, 2009.
- [313] E. Rud, E. Baco, D. Klotz, K. Rennesund, A. Svindland, V. Berge и E. Lundebj, «Does Preoperative Magnetic Resonance Imaging Reduce the Rate of Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy in a Randomised Clinical Trial?,» *Eur Urol*, Vol. 68, № 3, pp. 487-96, 2015.
- [314] S. C. Druskin, J.-j. Liu, A. Young и Z. Feng, «Prostate MRI Prior to Radical Prostatectomy: Effects on Nerve Sparing and Pathological Margin Status,» *Res Rep Urol*, Vol. 9, pp. 55-63, 2017.
- [315] M. Kozilkowski, W. Malewski, W. Michalak и J. Dobruch, «Clinical Utility of MRI in the Decision-Making Process Before Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis,» *PLoS One*, Vol. 14, № 1, p. e0210194, 2019.
- [316] K. A. Guru, A. E. Perlmutter, M. J. Sheldon и Z. M. Butt, «Apical Margins After Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Does Technique Matter?,» *J Endourol*, Vol. 23, № 1, pp. 123-7, 2009.

- [317] A. K. Tewari, A. Srivastava, K. Mudaliar и G. Y. Tan, «Anatomical Retro-Apical Technique of Synchronous (Posterior and Anterior) Urethral Transection: A Novel Approach for Ameliorating Apical Margin Positivity During Robotic Radical Prostatectomy,» *BJU Int*, Vol. 106, № 9, pp. 1364-73, 2010.
- [318] F. C. Burkhard, T. M. Kessler, A. Fleischmann, G. N. Thalmann, M. Schumacher и U. E. Studer, «Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy—does it have an impact on urinary continence?,» *J Urol*, Vol. 176, № 1, p. 189–195, 2006.
- [319] A. Takenaka, H. Soga, I. Sakai, Y. Nakano и H. Miyake, «Influence of nerve-sparing procedure on early recovery of urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy,» *J Endourol*, Vol. 23, № 7, pp. 1115-9, 2009.
- [320] K. C. Nandipati, R. Raina и A. Agarwal, «Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy.,» *Urology*, Vol. 70, № 6, pp. 1127-30, 2007.
- [321] N. Suardi, M. Moschini, A. Gallina, G. Gandaglia, F. Abdollah и U. Capitanio, «Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of postoperative urinary continence recovery,» *BJU Int*, Vol. 111, № 5, pp. 717-722, 2012.
- [322] T. P. Marien и H. Lepor, «Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy?,» *BJU Int*, Vol. 102, № 11, pp. 1581-4, 2008.
- [323] S. D. Kundu, K. A. Roehl, S. E. Eggener, J. A. Antenor, M. Han и W. J. Catalona, «Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies,» *J Urol*, Vol. 172, № 6 Pt 1, pp. 2227-31, 2004.
- [324] D. T. Tzou, B. L. Dalkion, B. A. Christopher и H. Cui, «The failure of a nerve sparing template to improve urinary continence after radical prostatectomy: attention to study design,» *Urol Oncol*, Vol. 27, № 4, pp. 358-62, 2009.
- [325] M. S. Choo, W. S. Choi, S. Y. Cho и J. H. Ku, «Impact of Prostate Volume on Oncological and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy: Robot-Assisted Laparoscopic Versus Open Retropubic,» *Korean J Urol*, Vol. 54, № 1, pp. 15-21, 2013.
- [326] G. B. Di Pierro, P. Baumeister, P. Stucki и J. Beatrice, «A Prospective Trial Comparing Consecutive Series of Open Retropubic and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in a Centre With a Limited Caseload,» *Eur Urol*, Vol. 59, № 1, pp. 1-6, 2011.
- [327] B. Rocco, D.-V. Matei, S. Melegari, J. C. Ospina и F. Mazzoleni, «Robotic vs Open Prostatectomy in a Laparoscopically Naive Centre: A Matched-Pair Analysis,» *BJU Int*, Vol. 104, № 7, pp. 991-5, 2009.
- [328] J. K. Lee, m. Assel, A. E. Thong, D. D. Sjoberg и J. P. Mulhall, «Unexpected Long-term Improvements in Urinary and Erectile Function in a Large Cohort of Men with Self-reported Outcomes Following Radical Prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 68, № 5, p. 899–905, 2015.
- [329] H. H. G. M. Isbarn H, «Ergebnisse der radikalen Prostatektomie beim neu diagnostizierten Prostatakarzinom,» *Dtsch Arztebl Int*, Vol. 110, № 29-30, pp. 497-503, 2013.
- [330] «Martini Klinik,» <https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/diagnose-und-therapie/besondere-mk-op-techniken/>.

- [331] T. Yasui, K. Tozawa, S. Kurokawa, A. Okada и K. Mizuno, «Impact of prostate weight on perioperative outcomes of robot-assisted laparoscopic prostatectomy with a posterior approach to the seminal vesicle,» *BMC Urol*, Vol. 14, № 6, 2014.
- [332] S. Yamamoto, J. Yonese, S. Kawakami, Y. Ohkubo и M. Tatokoro, «Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy,» *Eur Urol*, Vol. 52, № 3, pp. 696-701, 2007.
- [333] A. Briganti, A. Larcher, F. Abdollah, U. Capitanio и A. Gallina, «Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores,» *Eur Urol*, Vol. 61, № 3, p. 480–487, 2012.
- [334] J. B. Eifler, Z. Feng, B. M. Lin, M. Partin и E. B. Humphreys, «An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011,» *BJU Int.*, Vol. 111, № 1, pp. 22-9, 2013.
- [335] K. J. B. Bell, C. Del Mar, G. Wright, J. Dickonson и P. Glasziou, «Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies,» *Int J Cancer*, Vol. 137, № 7, p. 1749–1757, 2015.
- [336] L. Newcomer, B. Stanford, B. Blumenstein и M. Brawer, «Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994.,» *J Urol*, Vol. 158, № 4, pp. 1427-30, 1997.
- [337] A. Gallina, F. K.-H. Chun, N. Suardi, J. A. Eastham, P. Perrotte, M. Graefen, G. Hutterer, H. Huland, E. A. Klein, A. Reuther, F. Montorsi, A. Briganti, S. F. Shariat, C. G. Roehrborn, A. de la Taille, L. Salomon и P. I. Karakiewicz, «Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer,» *BJU Int*, Vol. 101, № 12, pp. 1513-8, 2008.
- [338] P. Tang, L. Sun, M. A. Uhlman, C. N. Robertson, T. Polascik, D. M. Albala, C. F. Donatucci и J. W. Moul, «Initial prostate specific antigen 1.5 ng/ml or greater in men 50 years old or younger predicts higher prostate cancer risk,» *J Urol*, Vol. 183, № 3, pp. 946-50, 2010.
- [339] C. C. Pritchard, J. Mateo, M. F. Walsh и N. De Sarkar, «Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer,» *N Engl J Med*, Vol. 375, № 5, pp. 443-53, 2016.
- [340] J. Y. Luh, S. E. Finkelstein, J. M. Michalski и H. Sandler, «Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials,» *Ann Intern Med*, Vol. 168, № 8, pp. 607-60, 2018.
- [341] P. C. Prorok и A. B. Miller, «Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials,» *Ann Intern Med*, Vol. 168, № 8, pp. 605-606, 2018.
- [342] H. J. Marcus, A. Hughes-Hallett, C. J. Payne, T. P. Cundy и D. Nandi, «Trends in the diffusion of robotic surgery: A retrospective observational study,» *Int J Med Robot*, Vol. 13, № 4, p. e1870, 2017.
- [343] P. C. Albertsen, D. F. Moore, S. Weichung и Y. Lin, «Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer,» *J Clin Oncol*, Vol. 29, № 10, p. 1335, 2011.

[344] T. J. Wilt, K. M. Jones, M. Barry, G. L. Andriole и D. Culkin, «Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer,» *N England J Med*, Vol. 377, № 2, p. 132, 2017.

Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Retrospektive Bewertung der radikalen offen-retropubischen Prostatektomie des Krankenhauses St.-Marienstift unter Qualitätskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)“ im Krankenhaus St. Marienstift GmbH mit Unterstützung durch PD Dr. M. Porsch und CA Dr. M. Ludwig ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dortaufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 20.06.2024

Ort, Datum



Unterschrift

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, 20.06.2024

Ort, Datum

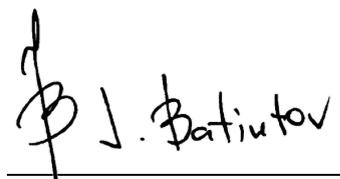

Unterschrift

Bildungsweg

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Magdeburg, 20.06.2024

Ort, Datum


Unterschrift

Anlagen

ICIQ-Summen-Score-Fragebogen

Aufnahme-Nr.	Geburtsdatum
Name, Vorname	

Datum:

Lieber Patient,

mit diesem Fragebogen möchten wir ermitteln, ob Sie unter Inkontinenz leiden und wie stark diese ausgeprägt ist. Bitte beantworten Sie die Fragen wahrheitsgetreu. Wenn Sie Fragen dazu haben, zögern Sie nicht uns anzusprechen.

1. Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

- | | | |
|--------------------------|-----------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Nie | 0 |
| <input type="checkbox"/> | 1 x pro Woche oder seltener | 1 |
| <input type="checkbox"/> | 2 bis 3 x pro Woche | 2 |
| <input type="checkbox"/> | 1 x täglich | 3 |
| <input type="checkbox"/> | mehrmals täglich | 4 |
| <input type="checkbox"/> | ständig | 5 |

2. Wie hoch ist der Urinverlust?

- | | | |
|--------------------------|------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | kein Urinverlust | 0 |
| <input type="checkbox"/> | eine geringe Menge | 2 |
| <input type="checkbox"/> | eine mittelgroße Menge | 4 |
| <input type="checkbox"/> | eine große Menge | 6 |

3. Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?

- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
gar nicht stark

ICIQ-Summen-Score (1+2+3)*:

--

Maximale Punktzahl:	21
keine Inkontinenz	0
Leichte Inkontinenz	1 – 5
Mäßige Inkontinenz	6 – 10
Starke Inkontinenz	11

Anlage 1 ICIQ-Summen-Score-Fragebogen