

**Evaluierung der klinischen Ergebnisse nach extendierter
pelviner Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen
Prostatektomie**

eingereicht von

Martin Leonhard Schröckenfuchs

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Herbert Augustin

Dr. med. univ. Maximilian Seles

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 5. November 2018

Martin Leonhard Schröckenfuchs eh.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. med. univ. Herbert Augustin und Herrn Dr. med. univ. Maximilian Seles für ihre Hilfe und unglaubliche Geduld. Ohne die großartige Zusammenarbeit und deren hervorragendes Fachwissen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gilt meinen Eltern Renate und Peter. Ohne eure Unterstützung hätte ich es nie geschafft dieses Studium abzuschließen.

Erwähnt seien hier noch meine Großeltern Gertrude und Alfons, die leider viel zu früh von uns gegangen sind. Ihr habt mich als Kind zu dem erzogen der ich heute bin, dafür kann ich euch niemals genug danken.

Dank gilt auch meinen Freunden, die mich durch das Studium begleitet haben und mir während der schweren Zeiten Rückhalt gaben um schließlich mein Ziel zu erreichen.

Schließlich möchte ich noch sämtlichen Vortragenden der Medizinischen Universität Graz danken, die meine Kommilitonen und mich durch das Studium der Medizin geführt und bestmöglich ausgebildet haben.

Zusammenfassung

Zielsetzung: In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) und den Deutschen S3 Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms (PCa) wird eine extended pelvine Lymphadenektomie (LA) im Rahmen der radikalen Prostatektomie ab einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 5% für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen empfohlen. Dieses Vorgehen erhöht die Morbidität für den Preis eines adäquaten Stagings ohne bis jetzt erbrachten Vorteil des Überlebens. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung der klinischen Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie mit LA anhand mehrerer Parameter.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 337 Patienten, die sich an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen, analysiert. Diese wurden in drei Gruppen (keine LA, Standard LA und extended LA) eingeteilt und mittels SPSS Version 23 (IBM Corp., USA) analysiert.

Ergebnisse: Bei 20 von 337 Patienten (5,9%) konnten symptomatische Lymphocelen nachgewiesen werden, davon 5 bei Patienten mit Standard LA (4,9%) und 15 bei Patienten mit extended LA (15,6%) ($p < 0,01$). Patienten mit extended LA zeigten längere Operations- und Aufenthaltszeiten sowie Lymphorrhoe, wiesen jedoch eine signifikant höhere Menge an entfernten Lymphknoten (9,95 vs. 17,9) ($p < 0,01$) auf. Ein thromboembolisches Geschehen wurde bei 2 Patienten ohne LA und 4 Patienten mit extended LA beobachtet, jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,16$). Eine peritoneale Fensterung bei extended LA zeigte weder hinsichtlich der Rate an Lymphocelen noch der von Embolien signifikante Verbesserung ($p = 0,13$ bzw. $p = 0,60$).

Schlussfolgerung: Die extended LA stellt im Hinblick auf eine deutlich erhöhte Rate an Komplikationen bei bisher nicht eindeutig nachgewiesenen Vorteilen bezüglich des gesamten tumorspezifischen Überlebens der Patienten ein kontrovers diskutiertes Vorgehen dar. Somit sollte weiterhin der Einsatz dieses operativen Vorgehens eindringlich mit dem Patienten besprochen, sowie Vor- und Nachteile abgewogen werden.

Abstract

Objectives: Recent Guidelines published by the European Association of Urology (EAU) as well as German S3 Guidelines recommend performing extended lymph node dissection if there is a risk greater than 5% for the existence of lymph node metastases. However this procedure is raising the morbidity of patients for providing adequate staging of the tumor. This study aims to evaluate the clinical outcomes of patients who underwent radical retropubic prostatectomy with extended lymph node dissection on the basis of multiple clinical parameters.

Materials and Methods: In total 337 patients, who underwent radical retropubic prostatectomy at the LKH Graz were retrospectively included into this study and had clinical parameters compiled. Split in three groups (without lymph node dissection, with standard template and with extended template) those parameters were compared using SPSS V23 (IBM Corp., USA).

Results: 20 of 337 (5,9%) developed a symptomatic lymphocele postoperatively, of which 5 occurred in patients with a standard template (4,9%) and 15 with extended template (15,6%) ($p < 0,01$). Patients undergoing an extended lymph node dissection showed significantly longer operation time, lymphorrhea and longer hospitalisation than the other groups. However they showed a significantly higher amount of removed lymph nodes (9,95 vs. 17,9) ($p < 0,01$). Thromboembolic events were observed in 2 patients without any lymphnode dissection and 4 with extended template, however this proved not to be significant ($p = 0,16$). A peritoneal fenestration showed neither a significant benefit for occurrence rates of lymphoceles or thromboembolic events ($p = 0,13$ and $p = 0,60$ respectively).

Conclusion: Extended lymph node dissection is still a controversial discussed procedure, because of the considerably higher amount of complications and a still not proven benefit in terms of overall survival for patients, in spite of a significantly higher amount of removed lymph nodes. It is not possible to give a clear recommendation for or against this procedure, however using it has to be thought over carefully beforehand and be discussed with the patient.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 EINLEITUNG	14
1.1 GRUNDLAGEN DER PROSTATA.....	14
1.1.1 <i>Anatomie</i>	14
1.1.2 <i>Gefäßversorgung</i>	15
1.1.3 <i>Nervenversorgung</i>	16
1.1.4 <i>Histologischer Aufbau</i>	16
1.1.5 <i>Embryonale Entwicklung</i>	18
1.1.6 <i>Physiologie</i>	18
1.2 GRUNDLAGEN DES PROSTATAKARZINOMS	20
1.2.1 <i>Epidemiologie</i>	20
1.2.2 <i>Ätiologie</i>	22
1.2.3 <i>Pathologische Aspekte</i>	25
1.2.3.1 <i>Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)</i>	25
1.2.3.2 <i>Makropathologische Aspekte</i>	25
1.2.3.3 <i>Histopathologische Aspekte</i>	26
1.2.3.4 <i>Grading und Gleason Score</i>	26
1.2.3.5 <i>Klassifikationen</i>	28
1.2.4 <i>Klinische Symptome</i>	30
1.2.5 <i>Screening und Früherkennung</i>	30
1.2.6 <i>Diagnostische Methoden</i>	31
1.2.6.1 <i>Prostata-spezifisches Antigen</i>	31
1.2.6.1.1 <i>Andere PSA abhängige Parameter</i>	33
1.2.6.2 <i>Digital Rektale Untersuchung</i>	34
1.2.6.3 <i>Die transrektale ultraschallgezielte Stanzbiopsie</i>	34
1.2.6.4 <i>Bildgebende Verfahren</i>	36
1.2.6.4.1 <i>Transrektaler Ultraschall</i>	36
1.2.6.4.2 <i>Computertomographie</i>	36
1.2.6.4.3 <i>Magnetresonanztomographie</i>	36
1.2.6.4.4 <i>Knochenszintigraphie</i>	37

1.2.6.4.5	Positronen-Emissions-Tomographie	38
1.3	ACTIVE SURVEILLANCE.....	39
1.4	KURATIVE BEHANDLUNGSANSÄTZE DES PROSTATAKARZINOMS	40
1.4.1	<i>Strahlentherapie</i>	40
1.4.1.1	Perkutane Strahlentherapie	41
1.4.1.2	Brachytherapie.....	42
1.4.2	<i>Operative Therapie</i>	43
1.4.2.1	Die radikale retropubische Prostatektomie	44
1.4.2.1.1	Präoperative Vorbereitung	44
1.4.2.1.2	Offene Zugangswege	44
1.4.2.1.3	Operationsverlauf	45
1.4.2.2	Die laparoskopische Prostatektomie.....	48
1.4.3	<i>Komplikationen und Risiken</i>	49
1.4.4	<i>Die Lymphadenektomie</i>	50
1.4.4.1	Standard Lymphadenektomie	50
1.4.4.2	Extendierte Lymphadenektomie	50
1.4.4.3	Wertigkeit der Lymphadenektomie in der Behandlung des Prostatakarzinoms	51
1.4.5	<i>Grundlagen der Lymphocele</i>	52
1.4.5.1	Risikofaktoren für die Entstehung.....	53
1.4.5.2	Behandlungsmöglichkeiten	53
1.4.6	<i>Experimentelle Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms</i>	54
1.5	THERAPIE DES BIOCHEMISCHEN REZIDIVS	55
1.5.1	<i>Salvage Radiotherapie</i>	56
1.5.2	<i>Salvage Prostatektomie</i>	56
1.5.3	<i>Hormonelle Therapie</i>	57
1.6	PALLIATIVE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DES PROSTATAKARZINOMS	57
1.6.1	<i>Watchful Waiting</i>	57
1.6.2	<i>Hormontherapie</i>	58
1.6.2.1	Das kastrationsresistente Prostatakarzinom.....	59
1.6.3	<i>Strahlentherapie</i>	60
1.6.4	<i>Unterstützende Maßnahmen</i>	60
2	MATERIAL UND METHODEN	62
2.1	PATIENTENAUSWAHL UND INKLUSIONSKRITERIEN	62
2.2	METHODEN DER DATENBESCHAFFUNG	62
2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG DER DATEN	63
3	ERGEBNISSE	64
4	DISKUSSION	68
5	LITERATURVERZEICHNIS	76

Glossar und Abkürzungen

a.	arteria
a	Jahr(e)
aa.	arteriae
Abb.	Abbildung
AFS	Anteriores Fibromuskulöses Stroma
al.	alii
AS	Active Surveillance
BCR	Biochemisches Rezidiv
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CRPC	Castration Resistant Prostate Carcinoma
CT	Computertomographie
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
d	Tag(e)
dt.	deutsch
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	Digital Rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
engl.	englisch
ERSPC	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
FDG	Fluorodesoxyglucose
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
Ga	Gallium
gl.	glandula
gll.	glandulae

GnRH	Gonadotropine Releasing Hormone
gr.	griechisch
Gy	Gray
h	Stunde(n)
HGPIN	High-Grade-PIN
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
I	Iod
ISUP	International Society of Urological Pathology
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LA	Lymphadenektomie
lat.	lateinisch
LGPIN	Low-Grade-PIN
LH	Luteinisierendes Hormon
LKH	Landeskrankenhaus
LRP	Laparoskopische Radikale Prostatektomie
m.	musculus
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MHz	Megahertz
min.	Minute(n)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm.	musculi
MRT	Magnetresonanztomographie
n.	nervus
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
nn.	nervi
NVB	Neurovaskuläres Bündel

PAE	Pulmonalarterienembolie
PCa	Prostatakarzinom
Pd	Palladium
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSA%	PSA Ratio
PSAV	PSA Velocity
PSADT	PSA Doubling Time
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
py	pack years
RARP	roboterassistierte radikale Prostatektomie
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
SP	Salvage Prostatektomie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SRT	Salvage Radiotherapie
STD/STI	sexually transmitted disease/sexually transmitted infection
T	Tesla
Tc	Technetium
TRUS	Transrektaler Ultraschall
v.	vena
vs.	versus
vv.	venae
WW	Watchful Waiting

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Anatomische Lage der Prostata und der umgebenden Organe	15
Abb. 2 Histologischer Schnitt durch gesundes prostatishes Gewebe	17
Abb. 3 Schematische Darstellung der Zonen nach McNeal.....	18
Abb. 4 Verlauf der Inzidenz und Mortalitat des PCa in Österreich	20
Abb. 5 Weltweite Inzidenzraten des PCa	21
Abb. 6 Schematische Darstellung des Gleason Scores mit histologischen Beispielen	27
Abb. 7 Situs nach Entfernung der Prostata.....	48
Abb. 8 Situs nach extendierter LA	51
Abb. 9 Boxplot zum Vergleich der Gruppen.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gleason Score und ISUP Grade.....	28
Tabelle 2 Klassifizierung des Tumors mittels TNM System	29
Tabelle 3 Risikograde nach D'Amico	30
Tabelle 4 Altersgerechte Staffelung der PSA Grenzwerte	33
Tabelle 5 Errechnete Korrelationen der Kenngrößen zwischen den einzelnen Gruppen....	65
Tabelle 6 Vergleich der extendierten LA mit und ohne peritonealer Öffnung.	67

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Prostata

1.1.1 Anatomie

Die Prostata ist eine im Regelfall durchschnittlich 15g schwere, 2cm lange und hohe, sowie 4 cm breite, exokrine Drüse. Sie ähnelt in Aussehen und Größe einer Edelkastanie. Ihre Größe und ihr Gewicht können jedoch in Abhängigkeit des Alters und etwaiger Pathologien stark variieren. Sie liegt anatomisch kaudal der Harnblase sowie ventral des Rektums und gänzlich extraperitoneal (Abb. 1) (1–3).

Nach kranial liegt sie mit der Basis prostatae direkt an der Harnblase an, der Apex prostatae zeigt nach vorne und unten und projiziert sich so auf die Schambeinfuge (Symphysis ossis pubis) (1,3). Sie umfasst ringförmig die Harnröhre (Pars prostaticae urethrae) (3).

Die vordere Fläche der Prostata (Facies anterior) liegt ebenso gerichtet und ist durch das Ligamentum puboprostaticum sowie den Musculus puboprostaticus am knöchernen Becken fixiert (1,3).

Ihre dorsale Fläche (Facies dorsalis) liegt direkt dem Rektum an, wodurch es ermöglicht wird, die Prostata mittels digital rektaler Untersuchung (DRU) zu ertasten. Im kranialen Bereich der Facies dorsalis liegen die Samenbläschen (gll. seminalis) an. Dorsal wird die Prostata durch das Septum rectopubicum am Rektum fixiert (1).

Ihre laterale Aufhängung stellt der Musculus levator ani dar, über den sie auch in direkter Verbindung mit der darüber liegenden Fascia endopelvina steht. Die Prostata steht in keiner Verbindung zum Peritoneum urogenitale, im Gegensatz zu den gll. vesiculosae, deren Oberfläche oft noch davon bedeckt ist. Sie liegt somit vollständig im Spatium extraperitoneale pelvis (4).

Bedeckt wird sie durch die Fascia prostatica, welche an ihrer dorsalen Fläche einen Teil der Denovillier'schen Faszie (Fascia rectoprostatica) darstellt (1,3). An der Facies anterior ist die Faszie sehr dünn ausgeprägt, am Übergang zwischen Blase und Prostata, sowie am Apex ist sie nicht vorhanden. Kranial geht sie in die Fascia vesicalis und kaudal in die Fascia diaphragmatis pelvis superior über (3).

Die Prostata wird einerseits von einer feinen, aus Bindegewebe bestehenden Kapsel, andererseits von der wesentlich dickeren und auch Muskel- und elastischen Fasern beinhaltenden Fascia prostatae umhüllt. Diese stellt in weiterer Folge das viscerele Blatt

der endopelvinen Faszie dar (3,5). Die von ihr ausgehenden Septen unterteilen die Prostata in mehrere anatomische Lappen (Lobus dexter et sinister, Lobus medius). Der rechte und linke Seitenlappen stehen über den Isthmus prostatae miteinander in Verbindung. Diese anatomische Unterteilung der Prostata findet jedoch kaum Verwendung (1,3,5).

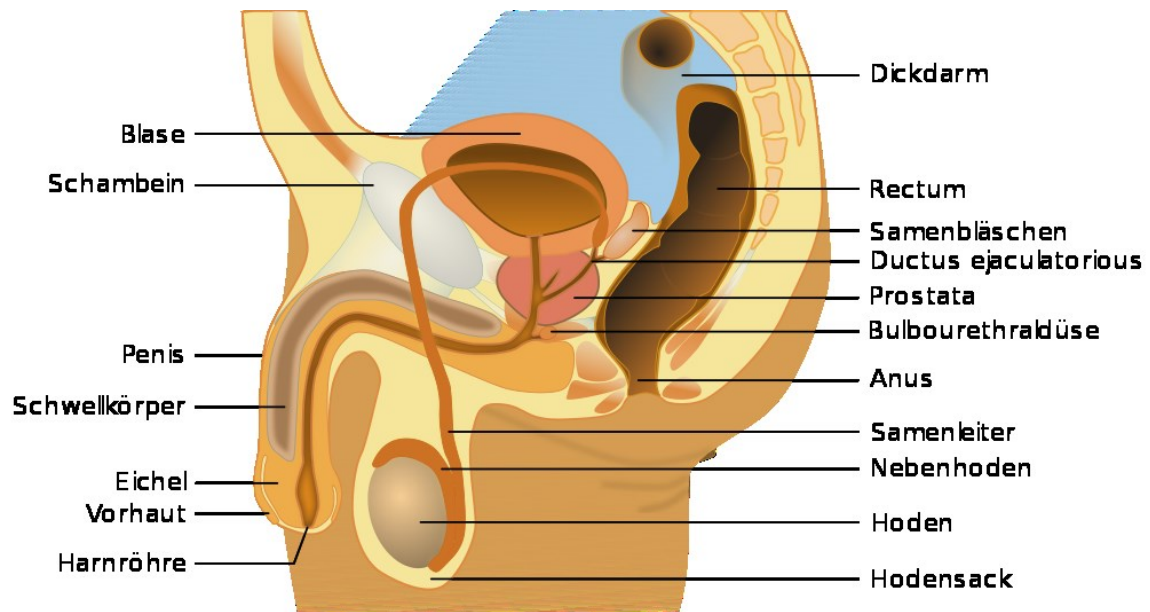


Abb. 1 Anatomische Lage der Prostata und der umgebenden Organe (6)

1.1.2 Gefäßversorgung

Die arterielle Blutversorgung der Prostata erfolgt über die aa. prostatae superior, medialis und inferior, präsentiert sich jedoch in ihrer Ausformung sehr variabel. Äste ihrer zulaufenden Arterien entspringen dabei meist aus der a. vesicalis inferior, a. vesicalis superior oder a. obturatoria und ziehen an der Basis prostatae über den sogenannten oberen Prostatapfeiler in diese hinein. Arterien, die über den Apex prostatae die Prostata über den unteren oder mittleren Prostatapfeiler versorgen, werden häufig aus der a. pudenda oder der a. haemorrhoidales gespeist (1,5). Allen gemein ist, dass sie aus der a. iliaca entspringen (1,3,5).

Der venöse Abfluss erfolgt über den weitreichend verzweigten Plexus venosus prostaticus, welcher auch als Plexus santorini, benannt nach dem italienischen Anatomen Giovanni Santorini, bezeichnet wird. Der Plexus selbst mündet in die v. iliaca interna. Er befindet sich zwischen der Kapsel der Prostata und dem aufliegenden Blatt der endopelvinen Faszie (1,3).

Der lymphatische Abfluss folgt grundsätzlich der vaskulären Versorgung und beschreibt im Regelfall etwa die Form eines umgedrehten Omegas. Die Drainage erfolgt zuerst über obturatorische Lymphknoten, welche später unter den Iliakalgefäßen hindurch in die iliakalen Lymphknoten münden (1,5).

1.1.3 Nervenversorgung

Die Innervation der Prostata ist untrennbar mit der Gefäßversorgung und dem Begriff „Gefäß-Nerven-Bündel“ verbunden. Sie wird nicht durch einen einzelnen Nerv, sondern durch ein neuronales Geflecht versorgt, welches die Kapsel der Prostata perforiert (1,5). Es wird aus den nn. cavernosi oder nn. erigentes gebildet, welche vom Plexus pelvicus zwischen endopelviner Faszie und Denovillier'scher Faszie entlang der Rückseite der Prostata in Richtung Hilum penis verlaufen. Die parasymphischen Fasern entstammen aus den Segmenten S2-S4 und sind für die Erektion verantwortlich, die sympathischen Fasern aus L1 – L3 für die Ejakulation und die Kontinenz (1,5).

1.1.4 Histologischer Aufbau

Histologisch lassen sich im Parenchym der Prostata drei verschiedene Haupttypen von Drüsen erkennen: muköse, submuköse und Hauptdrüsen (Abb. 2) (3). Diese sind in ein von glatten Muskelfasern durchzogenes, bindegewebiges Stroma eingebettet. Diese Fasern stellen sicher, dass das ausgeschiedene prostatistische Sekret in die Harnröhre gelangt (7). Die Hauptdrüsen bestehen aus ca. 30-50 verzweigten tubuloalveolären Einzeldrüsen, deren 15-30 Ausführungsgänge (Ductuli prostatici) zum größten Teil in das distale Segment der prostatistischen Harnröhre münden (3,7). Sie werden von einem zweireihigen Epithel bestehend aus Basalzellen und Hauptzellen ausgekleidet, die je nach Aktivität der Drüsen kubisch oder zylindrisch erscheinen können; außerdem finden sich im Epithel endokrine Zellen (7). Im Lumen der Alveolen oder größeren Lichtungen der Ausführungsgänge findet man häufig kugelige bis ovale Prostatasteine. Diese Corpora amylacea sind konzentrisch geschichtete Konkreme, die aus Bestandteilen des Sekretes sowie abgeschilfertem Epithel bestehen (3,7). Die wesentlich weniger in der Prostata vorhandenen mukösen Drüsen sind nur kurze Ausstülpungen des urethralen Epithels. Die submukösen Drüsen finden sich häufig seitlich und hinter der Urethra, wo sie den sogenannten Mittellappen bilden. Sie sind kleine, tubuloalveoläre Drüsen, welche durch glatte Muskelfaserzüge unvollständig von den Hauptdrüsen abgetrennt werden (3).

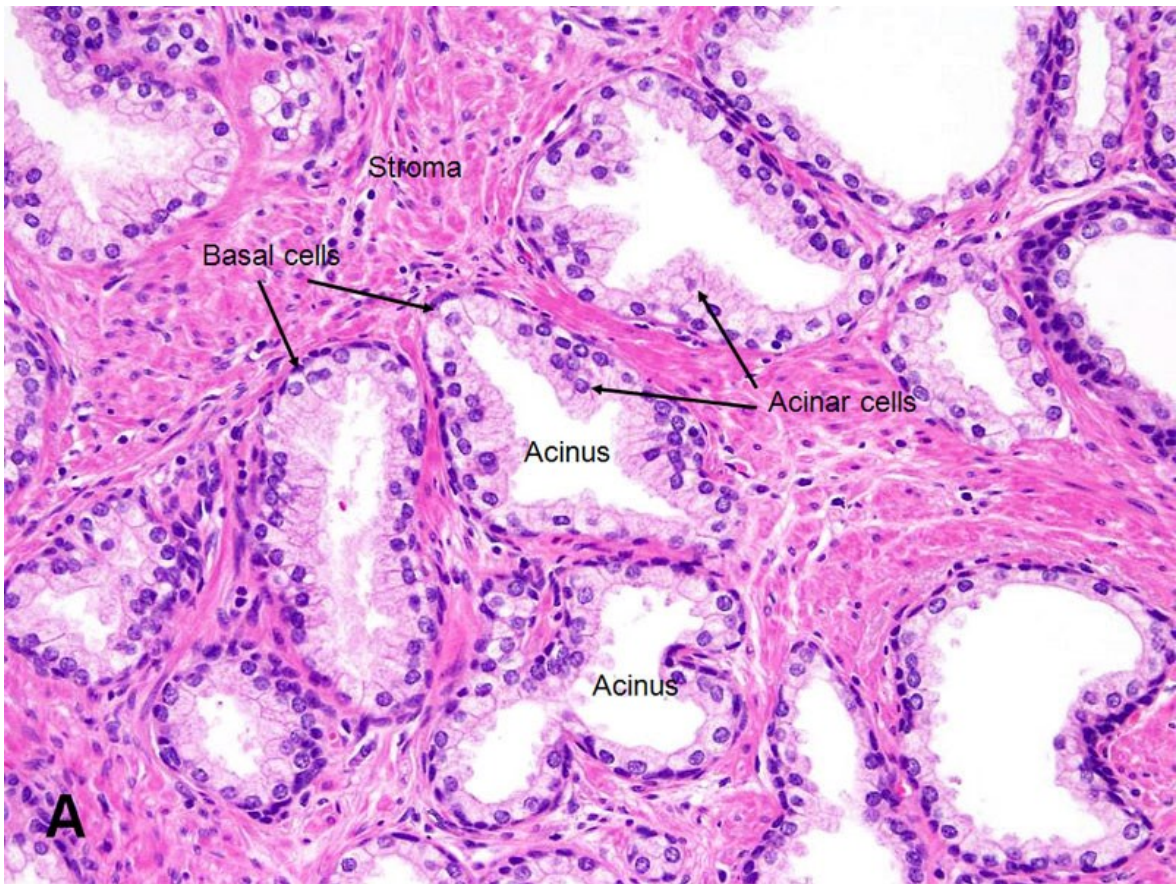


Abb. 2 Histologischer Schnitt durch gesundes prostatishes Gewebe (8)

Die bereits erwähnte anatomische Gliederung lässt sich in der histologischen Aufarbeitung der Prostata nicht wiedererkennen. Es hat sich daher eine Zoneneinteilung nach histologisch/histopathologischen Gesichtspunkten etabliert. In der Zoneneinteilung nach McNeal werden dabei die periphere Zone, die zentrale Zone, die Periurethralzone und die Transitionszone unterschieden (Abb. 3). Diese nun ubiquitär verwendete zonale Einteilung wurde im Jahr 1981 erstmals durch den amerikanischen Arzt John E. McNeal beschrieben (3,7,9).

Die periphere Zone bildet im Regelfall mit ca. 70% der Organmasse den größten Anteil der Prostata und besteht überwiegend aus den Hauptdrüsen. Sie ist der Ursprung von etwa 90% der Tumore der Prostata. Die Zentralzone (oder Innenzone) entspricht in etwa dem anatomischen Mittellappen, welcher ca. 25% der Organmasse ausmacht, und wird größtenteils von den Periurethraldrüsen (submuköse Drüsen) aufgebaut und darüber hinaus von den Ductus ejaculatorii durchsetzt. Die periurethrale (oder auch Mantel-) Zone ist eine schmale Manschette bestehend aus den mukösen Drüsen, die die Urethra umgeben. Die Transitionszone liegt lateral des proximalen Urethrasegments zwischen der Periurethralzone und der peripheren Zone. Sie stellt bei einem gesunden, jungen Mann im

Regelfall ca. 5-10% der Organmasse dar, kann jedoch im Alter stark zunehmen und zum klinischen Bild der benignen Prostat hyperplasie führen (1,3,7).

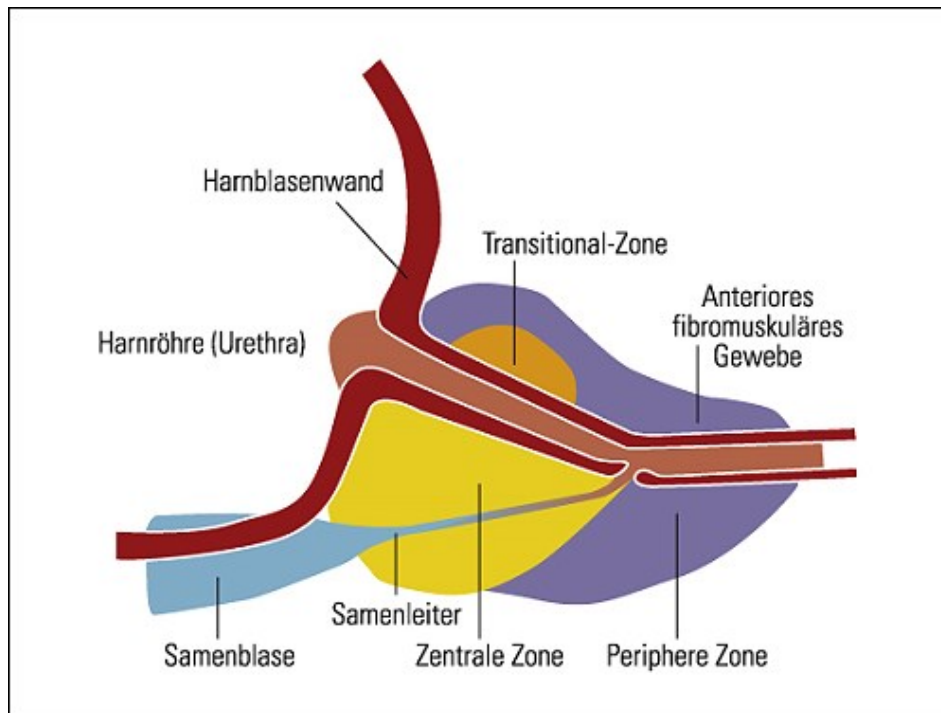


Abb. 3 Schematische Darstellung der Zonen nach McNeal (10)

1.1.5 Embryonale Entwicklung

Zwischen der 16. und 22. Schwangerschaftswoche entsteht die Prostata aus kleinen Verzweigungen im Einmündungsgebiet des Wolff'schen Ganges in den Sinus urogenitalis aus dem Epithel der späteren Harnröhre. Die glandulären Anteile entstehen aus Zellen endodermalen Ursprungs und die glatten Muskelzellen stammen von mesoblastischen Zellen. Unter dem Wolff'schen Gang wird eine embryonale Genitalanlage verstanden, die sowohl bei männlichen als auch weiblichen Embryos angelegt ist und vor den Vor- bzw. Urnieren nach kaudal zieht (1,11).

1.1.6 Physiologie

Ähnlich wie bei allen geschlechtsspezifischen Organen des Menschen werden auch das Wachstum, die Regulation und die Sekretion der Prostata durch bestimmte Hormone und Wachstumsfaktoren gesteuert. Das wichtigste Hormon dieser Gruppe ist das Testosteron. Dieses wird innerhalb der Prostata durch die 5-alpha-Reduktase in Dihydrotestosteron (DHT), welches eine im Gegensatz zu Testosteron zwei- bis zehnfach höhere Aktivität aufweist, umgebaut. Der Umbauprozess von Testosteron zu DHT ist irreversibel (2).

Die Bildung von Testosteron wird zentral durch die Ausschüttung des Gonadotropine Releasing Hormone (GnRH) im Hypothalamus gesteuert, welches seinerseits die Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH) sowie des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) bewirkt. LH regt die Leydig Zellen der Hoden zur Produktion von Testosteron an. Andere Organsysteme, die ebenfalls in der Lage sind Testosteron zu bilden, wie beispielsweise die Nebennieren, schütten jedoch wesentlich geringere Mengen dieses Hormons aus (2).

Die Prostata selbst bildet ein dünnflüssiges und leicht saures (pH 6,4) Sekret, welches ca. 20% des gesamten Samenvolumens ausmacht. Darin enthalten sind unter anderem Spermin (nötig für die Motilität der Spermien), Spermidin, Prostaglandine, Zink, Zitronensäure (diese dient als Puffer), Immunoglobuline, Phosphatasen und Proteasen (zur Verflüssigung des restlichen Sekretes) (2,3,12).

Außer ihrer Tätigkeit als exokrine Drüse dient die Prostata aufgrund ihrer Lage auch als wichtige Schaltstelle für den Harn- und Samenfluss. Bei Miktion erschlafft ihre glatte Muskulatur und gibt so den Harnblasenhals frei. Dies geschieht unter parasymphathischer Aktivität, bei gleichzeitig reduziertem sympathischem Tonus (12).

Darüber hinaus trägt sie maßgeblich zur Ejakulation bei. Bei ausreichender Stimulation des Sympathikus führt die Aktivierung der prostatistischen alpha-Rezeptoren zur Kontraktion der glatten Muskelzellen im Stroma sowie des Harnblasenhalses. Dies bewirkt einerseits das Austreiben des Sekretes aus den prostatistischen Hauptdrüsen, um dieses mit dem restlichen Sekret zu vermischen, andererseits ein Abdrücken der prostatistischen Harnröhre, um dadurch eine regelrechte Ejakulation zu ermöglichen und eine retrograde Ejakulation (das Zurückfließen des Spermas in die Harnblase) zu verhindern (12).

1.2 Grundlagen des Prostatakarzinoms

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt nach wie vor die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Österreich dar. Entsprechend der aktuellen Daten von Statistik Austria erkrankten in Österreich im Jahr 2015 insgesamt 4.854 Männer neu an Prostatakrebs - 23% aller gemeldeten Neudiagnosen eines Karzinoms. Im Jahr 2015 verstarben 1.128 Männer an einem PCa, dies entspricht in etwa 10% der gesamten Todesfälle in Zusammenhang mit einem prä mortal diagnostizierten Malignom (Abb. 4) (13).

Die Inzidenz, das gesamte Auftreten von Neudiagnosen eines PCa, sinkt im Vergleich in den letzten Jahren stetig nach einem Hoch im Jahr 2003 mit über 6.000 diagnostizierten Karzinomen. Dieser Rückgang lässt sich durch die Etablierung des PSA erklären. So wurden einige Jahre nach Einführung des PSA sowohl Patienten mit frühen als auch fortgeschrittenen Stadien erkannt. Nachdem der größte Teil an bereits länger erkrankten Patienten herausgefiltert worden war, zeigte die Inzidenz einen deutlichen Rückgang, da mehrheitlich Patienten mit frühen Stadien diagnostiziert wurden.

Die relative 1- und 5-Jahres-Überlebensrate stieg in den letzten Jahren stetig und lag zuletzt bei 96% (2015) beziehungsweise 92% (2008-2012). Dies liegt an der verbesserten Früherkennung und dem Fortschritt in der Behandlung (13).

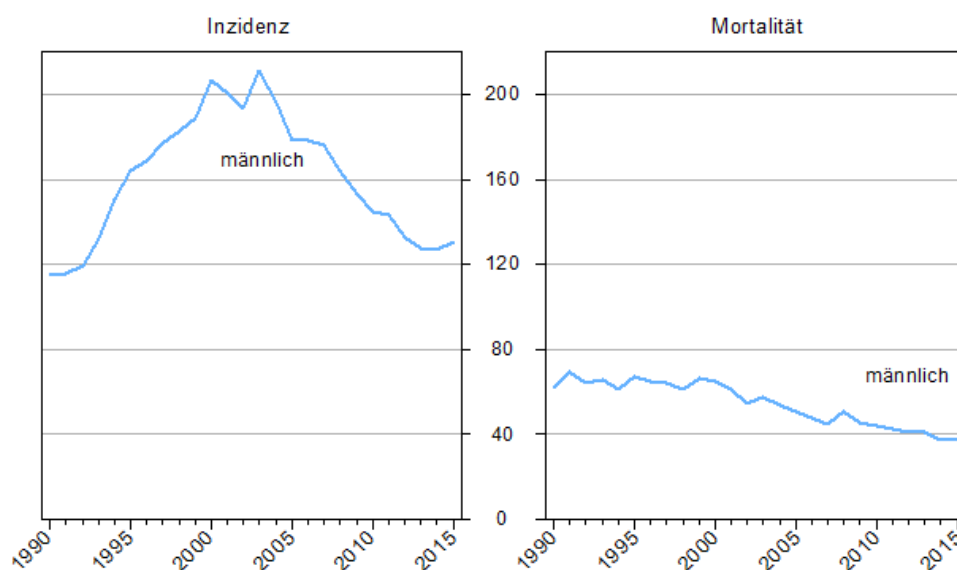


Abb. 4 Verlauf der Inzidenz und Mortalität des PCa in Österreich, erhoben durch Statistik Austria
(14)

Weltweit war das PCa im Jahr 2012 die 4. häufigste neoplastische Neuerkrankung im Hinblick auf beide Geschlechter, jedoch die zweithäufigste bei Männern. Insgesamt wurde eine entsprechende Neudiagnose rund 1,1 Millionen Mal gestellt, etwa 15% aller neu gefundenen Krebserkrankungen des Mannes. Rund 70% dieser Karzinome traten in höher entwickelten Regionen der Welt auf (Abb. 5). Diese erstaunlich hohen Raten lassen sich damit begründen, dass in vielen westlichen Ländern mit hohem Lebensstandard die Diagnostik zur Feststellung eines PCa gut verfügbar ist. Jedoch werden gewisse Risikofaktoren durch die Ethnie in der Literatur beschrieben.

Die höchste Inzidenzrate weltweit wiesen im Jahr 2012 Australien und Nordamerika (altersangepasste Inzidenzraten von 111,6 beziehungsweise 97,2 pro 100.000 Einwohner) auf. Im Vergleich dazu stellt diese neoplastische Erkrankung mit Raten von 10,5 bzw. 4,5 pro 100.000 Einwohner im asiatischen Raum eine geringere Problematik dar (15).

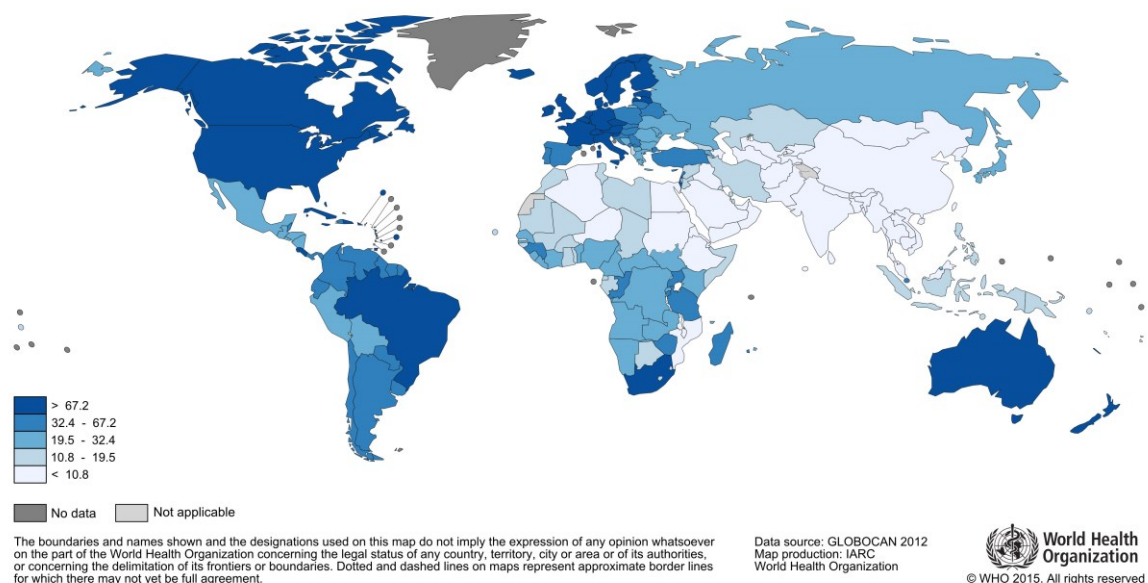


Abb. 5 Weltweite Inzidenzraten des PCa (15)

Die Anzahl der Männer, die zu einem gegebenen Zeitpunkt an einem PCa erkrankt sind oder waren, ist dabei weitaus höher. Studien, bei denen die Prostata post mortem entfernt und histopathologisch untersucht wurde, zeigten, dass bei 50-70% der über 80-jährigen Männer bereits eine prä-maligne oder maligne Formation in der Prostata erkennbar ist. (1,16).

1.2.2 Ätiologie

Als bedeutendster Hauptrisikofaktor des PCa gilt nach wie vor das Alter des Mannes. So zeigen Männer zwischen 70 und 74 Jahren das höchste Risiko an einem PCa zu erkranken, wobei beinahe 90% der Karzinome der Prostata erst bei Männern jenseits des 65. Lebensjahres festgestellt werden (2,5).

In 104 (von 188 untersuchten) Ländern zeigte sich das PCa im Jahr 2013 als jener Tumor mit der höchsten Inzidenz, diese variierte allerdings stark in Abhängigkeit von der geographischen Lage. So lag 2013 die altersstandardisierte Rate der Inzidenz in Südostasien bei 9,9 pro 100.000 Einwohner (verglichen mit Ostasien 13,99 und Zentralasien mit 25,57) am niedrigsten weltweit. Am Höchsten lag diese in Nordamerika (184,23), den Karibischen Inseln (154,97) und Australien und Ozeanien (144,81) (17). Innerhalb des Kollektivs der USA zeigte sich dabei allerdings eine große Diskrepanz der Inzidenzraten innerhalb der verschiedenen Ethnien. Männer mit afrikanischer Abstammung zeigten im Vergleich zu Kaukasiern oder Latinos eine wesentlich höhere Rate an Neoplasien der Prostata. Die Mortalität des PCa bei schwarzen US-Amerikanern zeigt sich ebenfalls um ein vielfaches höher als die weißer US-Bürger (5,18). Ein möglicher Ansatz für diesen Unterschied kann hierbei der Lebensstandard sein, da in Studien gezeigt wurde, dass die Sterblichkeitsrate des PCa bei schwarzen und weißen Männern äquivalent ist, sofern beide gleichwertigen Zugang zu einem Gesundheitssystem erhalten (19).

Genetische Faktoren beeinflussen dabei das Auftreten eines PCa ebenfalls maßgeblich. Obwohl bereits mehrere potentielle Gene in der Literatur diskutiert werden, welche eine Prädisposition für eine Erkrankung darstellen sollen, wurde jedoch bisher kein einziges davon zweifelsohne bestätigt. So besteht beispielsweise ein erhöhtes Risiko in Zusammenhang mit der Anzahl an einem PCa leidenden Verwandten – unter Berücksichtigung des Grades der Verwandtschaft und des Alters der Erstmanifestation. Männer, die eine familiäre Häufung von PCa aufweisen, erkranken meist bereits 10-20 Jahre früher als andere, zudem steigt das Erkrankungsrisiko um das 2-3 fache sofern ein Verwandter ersten oder zweiten Grades ebenfalls betroffen ist (1,2).

Neben den eben erwähnten existieren noch weitere, in der Literatur teils sehr kontrovers diskutierte Faktoren, die das Wachstum eines PCa hervorrufen bzw. begünstigen sollen.

Hormone, vorrangig das Sexualhormon Testosteron, haben einen wesentlichen Einfluss auf das Wachstum und die physiologische Funktion der Prostata. In der Literatur gilt als gesichert, dass Androgene einen maßgeblichen Einfluss auf die Wachstumsgeschwindigkeit des PCa ausüben. Ob ihre Rolle in der Pathogenese dabei nur für das Wachstum eines bereits bestehenden Karzinoms oder als ein Induktor für das Neuentstehen ist, wird derzeit noch diskutiert. Männer unter antiandrogener Therapie (hormonelle Kastration) zeigen ein wesentlich langsames Voranschreiten der Krankheit. Eunuchen, also Männer die vor der Pubertät kastriert werden, können nachweislich nicht an einem PCa erkranken. Eindeutige Ergebnisse, ob erhöhte Androgenspiegel im Blut als Risikofaktor zu werten sind, liegen derzeit nicht vor. Bis dato kann außerdem nicht bestätigt werden, ob andere Hormone, speziell Östrogene, eine fördernde oder kausale Wirkung auf die Entstehung des PCa ausüben (2,5,20).

Sozioökonomische Faktoren, wie beispielsweise die Ernährung und der gesamte Lebensstil der Männer, zählen ebenfalls zu den bis heute nicht gesicherten Faktoren für die Entstehung eines PCa.

Das Gewicht der Patienten bzw. das Gewicht im Verhältnis zur Körperoberfläche, der Body Mass Index ($BMI = \text{Gewicht (kg)} / (\text{Körpergröße (m)})^2$), gelten für einige maligne Erkrankungen als großer Risikofaktor, wie beispielsweise für Karzinome des Dickdarms, der Leber oder der Nieren (21). Einen gesicherten Zusammenhang für das PCa gibt es jedoch derzeit nicht. Österreich, sowie andere westliche Länder weisen im Gegensatz zu asiatischen Staaten eine deutlich höhere Rate an Übergewichtigen auf. So lag die Anzahl der übergewichtigen Männer ($25 < BMI \leq 30 \text{kg/m}^2$) 2014 in Österreich bei 39,5% der Bevölkerung, der Anteil der adipösen ($BMI > 30 \text{kg/m}^2$) sogar bei 15,7%. Im Vergleich dazu lagen diese Werte in Japan, einem Land mit einer niedrigeren Rate an PCa, nur bei 24,4% der männlichen Bevölkerung für Übergewicht und bei 3,2% für Adipositas (22–24). Obgleich es zu diesem Thema bereits Literatur gibt, zeigte sich in den meisten Studien bis dato kein eindeutiger Trend für oder wider des BMI als Risikofaktor (25).

Studien belegen, dass der BMI deutlich zu einer Erhöhung der Mortalität beiträgt, da Komorbiditäten wie Typ 2 Diabetes und arterielle Hypertonie oftmals kardiovaskuläre Komplikationen bewirken. Ein deutliches Risiko zeigte sich auch im Hinblick auf eine mögliche Operation. Übergewichtige oder adipöse Patienten zeigten in Studien eine höhere Rate an positiven Resektionsrändern, eine längere Operationsdauer, sowie eine höhere Menge an intraoperativ verlorenem Blut. Ob sich der BMI der Patienten negativ auf die

postoperative Wiedererlangung der Urinkontinenz sowie die erektile Funktion auswirkt, wird in der Literatur derzeit ebenfalls diskutiert (26–28).

Ein weiterer kontrovers diskutierter Risikofaktor ist das Rauchen von Tabak, das bei vielen Tumorentitäten, speziell Lungen- und Harnblasenkarzinomen, den größten Risikofaktor darstellt, und weiters beispielsweise die Entstehung von Magenkarzinomen fördert (29–31). In Österreich gaben im Jahr 2014 26,5% der männlichen Bevölkerung über 15 Jahren an, täglich zu Rauchen. Im Vergleich zu 2007 konnte so ein leichter Rückgang der rauchenden Männer von rund einem Prozentpunkt verzeichnet werden, gleichzeitig stieg jedoch der Anteil an Männern, die angaben nur gelegentlich Tabak zu rauchen (32). Rauchende, an einem PCa leidende Männer, zeigen eine im Durchschnitt 30% höhere Mortalitätsrate an ihrer Grunderkrankung (33). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten, die bereits seit 10 oder mehr Jahren aufgehört haben zu rauchen, oder jene die einen Konsum von weniger als 20 pack years (1 py = 1 Packung Zigaretten pro Tag über 1 Jahr) aufweisen, ähnliche Prognoseraten zeigten, wie jene, die ihr gesamtes Leben über nicht geraucht haben. Nichtraucher die seit weniger als 10 Jahren rauchfrei waren, jedoch mehr als 20 py verzeichnen konnten, zeigten eine ähnliche Progression wie Patienten die zum Behandlungszeitpunkt noch rauchten (34).

Hinsichtlich des Auftretens eines PCa zeigt das Rauchen einen inversen Effekt auf die Häufigkeit von gefundenen Low-Grade Karzinomen, jedoch eine Zusammenhanglosigkeit bei höheren Tumorstadien. Beziehungen zwischen der Menge an py der Raucher oder der gesamten Anzahl an Jahren, in denen der Patient Zigaretten rauchte mit einem PCa konnten bisher nicht eindeutig festgestellt werden, da eine genaue Interpretation der Daten aufgrund der Heterogenität der bisher veröffentlichten Studien nur schwer möglich ist (33,35).

Gewebe, in denen häufig akute, oder lange Zeit chronische Entzündungen vorkommen, weisen grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder maligne neoplastische Vorkommen auf. Die Entzündung des prostatistischen Gewebes, genannt Prostatitis, zeigte in Studien jedoch keinerlei Zusammenhang mit einem in Folge auftretenden PCa. Ebenso wurde vermutet, dass Entzündungen der Harnblase, genannt Zystitis, aufgrund der anatomischen Nähe zur prostatistischen Harnröhre einen Risikofaktor für das Entstehen eines PCa darstellen (36). Die Zystitis konnte jedoch in Studien als Risikofaktor ausgeschlossen werden, obgleich sich zeigen ließ, dass Patienten kurz vor der Erstdiagnose eines PCa

vermehrt an einer Blasenentzündung litten. Dies kann vor allem durch die mechanische Reizung der Harnblase aufgrund des Wachstums der Prostata gedeutet werden, ohne dabei einen kausalen Zusammenhang in der Entstehung eines Karzinoms zu sehen (37). Sexuell übertragbare Krankheiten (Sexually Transmitted Diseases, STD) zeigten in einer amerikanischen Studie ebenfalls keinerlei signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Malignomen, obwohl Syphilis und Gonorrhoe in Vorstudien eine Risikoerhöhung aufwiesen (36,38).

1.2.3 Pathologische Aspekte

1.2.3.1 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) ist von zytologisch atypischen Zellen gekennzeichnet, welche sich in strukturell intakten Ducti oder Acini der Drüsen unter dem Mikroskop feststellen lassen. Sie lässt sich in Low-Grade-PIN (LGPIN), welche histologisch kaum von normalem prostatistischem Gewebe unterscheidbar ist, und High-Grade-PIN (HGPIN) subtypisieren. Das Finden einer LGPIN bei einer transrektalen Stanze kann dabei mit einem benignen Befund gleichgesetzt werden und erfordert somit kein weiteres Procedere.

Bei Auffinden einer HGPIN in 4 oder mehr Stanzen einer Standard-12-fach Biopsie wird nach aktuellen Leitlinien eine Wiederholung der Biopsie nach 6 bis 12 Monaten empfohlen.

Eine (HG)PIN ist für die Entstehung eines PCa nicht unbedingt nötig; viele Low-Grade Karzinome der Transitionszone zeigen kaum Zusammenhänge mit einer PIN. Die HGPIN ist jedoch als fakultative Vorgängerläsion zu sehen und auch als solche mit adäquatem Follow-Up und Kontrollen zu behandeln (2).

1.2.3.2 Makropathologische Aspekte

Makroskopisch imponiert das PCa als derbes, graugelbes Gewebe mit in der Regel scharf begrenzten Herden; eine Multifokalität des Tumors ist dabei in mehr als 85% der Fälle feststellbar. Das Volumen des Tumors ist stark abhängig vom klinischen Stadium, wobei sich eine extraprostatistische Ausbreitung selten bei Tumoren mit einem Volumen unter 0,5cm³ findet. Tumore der Transitionszone zeigen größere Volumina als jene, deren Ursprung in der peripheren Zone liegt, da sie oftmals schlechter differenziert sind und

somit höhere Stadien aufweisen. Der Primärtumor findet seinen Ursprung in den meisten Fällen in der peripheren Zone und breitet sich von dort infiltrativ wachsend aus. Dabei werden oft die Samenbläschen bzw. das periprostatiche Fett- und Weichteilgewebe als erstes infiltriert (2,39).

1.2.3.3 Histopathologische Aspekte

In über 90% der gefundenen Karzinome zeigt sich unter dem Mikroskop das Bild eines azinären Adenokarzinoms, eines malignen Tumors, aufgebaut aus Drüsenepithelgewebe (1). In etwa 5% der pathologisch untersuchten PCa zeigt sich sowohl eine azinäre als auch eine duktale Differenzierung des Karzinoms. Ein rein squamöses Karzinom zeigt sich dabei selten und ist mit einer äußerst schlechten Prognose vergesellschaftet.

Mesenchymale Tumore, ausgehend vom Bindegewebe der Prostata, lassen sich in etwa 0,1-0,2% aller Fälle beschreiben. Rhabdomyosarkome, ausgehend von der Skelettmuskulatur, werden dabei häufiger bei Kindern, Leiomyosarkome häufiger bei Erwachsenen beschrieben (1,2,39,40).

Primäre Urothelkarzinome, welche ohne Involvierung der Harnblase entstehen, können in 1-4% aller entfernten PCa histologisch festgestellt werden. Aufgrund ihrer anatomischen Nähe zum Blasenhalss zeigen sie oftmals eine frühe Infiltration desselben, wodurch dieser Tumor nicht selten ein klinisches Stadium pT3 oder pT4 erreicht.

Histologisch imponieren azinäre Adenokarzinome der Prostata sehr divers. Kleine, klinisch nicht fortgeschrittene Tumore zeigen meist ein uniformes Bild mit hoher Differenzierung der Zellen (39,40).

Zur histopathologischen Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata müssen sich, wie bei anderen Malignomen auch, Kernatypien nachweisen lassen, zusätzlich ist allerdings auch die Auflösung der regelrechten Architektur des Prostatagewebes ein wichtiges Kriterium (40).

1.2.3.4 Grading und Gleason Score

Der Gleason Score wurde erstmals 1966 von D. F. Gleason publiziert und seitdem mehrmals überarbeitet. Dieser Score beschreibt aufgrund der variablen Ausprägungen des PCa nur dessen Auflösung der architektonischen Strukturen, nicht aber das Auftreten von Kern- oder Zellatypien (Abb. 6). Dieser Score folgt dabei einem einfachen Prinzip: Jedem Wachstumsmuster wird ein bestimmter Wert von 1 bis 5 zugeordnet. Die beiden häufigsten

vergebenen Muster werden im Anschluss addiert und ergeben einen Score zwischen 2 und 10 (5,39,40).

Gleason 1-2: Beschreibt ein hochdifferenziertes Adenokarzinom mit scharf begrenzten, rundlichen Drüsenzellen. Es zeigt sich keine Invasion in mesenchymales Gewebe.

Gleason 3: Kleinere Zellen als in den Graden 1-2, die in ihrer Form auch variieren können. Es zeigen sich erste Invasionen in das Stroma und die umliegenden, normalen Drüsen.

Gleason 4: Hier findet sich bereits das kribriforme (Drüsen in Drüsen) Wachstumsmuster. Die Drüsen verlieren weiter an Form, die Drüsenlichtungen sind nur mehr schwach ausgeprägt.

Gleason 5: Beschreibt ein komplett anaplastisches Wachstumsmuster mit kaum noch erkennbaren drüsigen Strukturen. Es zeigen sich teils Epithelstränge sowie zentrale Drüsennekrosen (39,41).

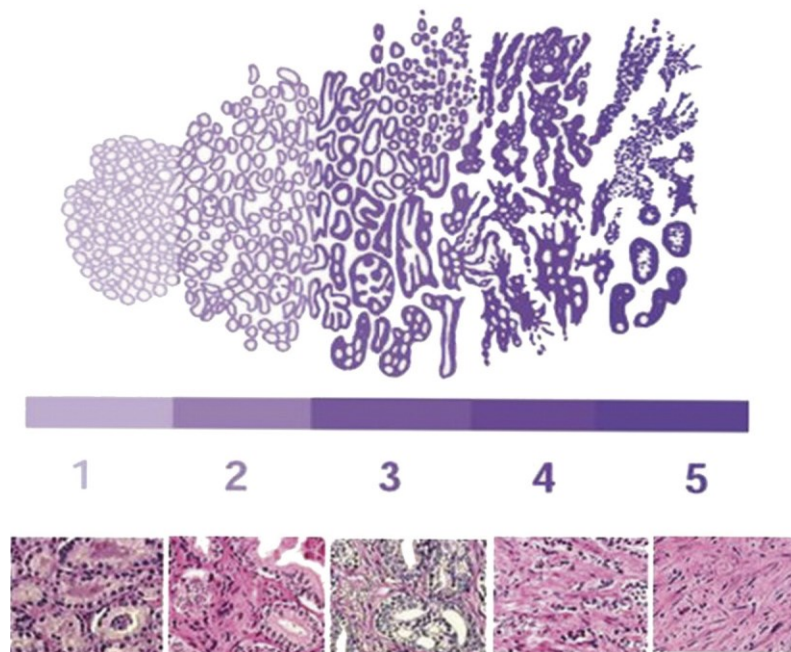


Abb. 6 Schematische Darstellung des Gleason Scores mit histologischen Beispielen (42)

2005 wurde von der Internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie (ISUP) eine zeitgemäße Graduierungsskala anhand des bisher gängigen Gleason Scores erstellt und 2014 nochmals überarbeitet (Tabelle 1). Diese erstreckt sich von 1 bis 5 um einerseits eine

Vergleichbarkeit mit anderen Tumorentitäten zu finden und andererseits auch weiterhin klar verschiedene Wachstumsmuster differenzieren zu können (43,44).

Gleason Score	ISUP Grad
2 - 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4; 3+5; 5+3)	4
9 - 10	5

Tabelle 1 Gleason Score und ISUP Grade

1.2.3.5 Klassifikationen

Die Einteilung der Patienten anhand der klinisch manifesten Erkrankung dient einerseits der Schaffung eines möglichst vergleichbaren, homogenen Kollektivs für Studien, andererseits aber auch um für eben diese Gruppen möglichst evidenzbasierte Guidelines zu kreieren (1,45).

Wie auch bei anderen bösartigen Tumoren wird beim PCa unter anderem die TNM-Klassifikation (Tabelle 2) verwendet. Mit dem Buchstaben „T“ wird der Tumor selbst, mit „N“ das Vorhandensein von Lymphknoten bzw. mit „M“ jenes organferner Metastasen beschrieben. Des Weiteren werden Präfixe vergeben um zu kennzeichnen, wie es zu dieser Klassifikation gekommen ist, „c“ steht hierbei für die Einteilung mittels rein klinischer Untersuchungen, „p“ für eine pathologisch gesicherte Diagnose und entsprechende Einteilung (1,45).

T – Primärtumor	
TX	Primärer Tumor kann nicht klassifiziert werden
T0	Kein Nachweis von Tumorgewebe möglich
T1	Klinisch unauffälliger Tumor, nicht palpabel T1a – histologisch weniger als 5% des resezierten Gewebes T1b – histologisch mehr als 5% des resezierten Gewebes T1c – Tumor mittels Feinnadelbiopsie festgestellt
T2	Tastbarer, auf die Prostata beschränkter Tumor T2a – auf einen halben Lappen oder weniger beschränkt T2b – mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen T2c – beide Lappen befallen
T3	Tumor durchbricht die prostatistische Kapsel T3a – Tumor außerhalb der Kapsel (ein- oder zweiseitig) sowie im Blasen Hals auffindbar T3b – Tumor infiltriert die Samenbläschen
T4	Der Tumor befällt andere Strukturen (Rektum, Sphinkter, Beckenwand, etc.)
N – regionale Lymphknoten	
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine befallenen regionalen Lymphknoten auffindbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M – organferne Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen M1a – Nicht regionale Lymphknoten M1b – Knochenmetastasen M1c – Befall anderer Organe

Tabelle 2 Klassifizierung des Tumors mittels TNM System

Die Patienten werden darüber hinaus nach Zusammenschau mehrerer Befunde in Risikogruppen nach D’Amico eingeteilt (Tabelle 3). Hierbei werden die Patienten nach ihrem Risiko gruppiert, nach einer radikalen Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv zu entwickeln (1,45).

Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	
PSA < 10ng/ml	PSA 10-20ng/ml	PSA > 20ng/ml	PSA unabhängig
Gleason < 7 ISUP Grad 1	Gleason 7 ISUP Grad 2-3	Gleason > 7 ISUP Grad 4-5	Gleason und ISUP Grad unabhängig
cT1-2a	cT2b	cT2c	cT3-4 oder cN+
lokalisiertes PCa			lokal fortgeschritten

Tabelle 3 Risikograde nach D'Amico

1.2.4 Klinische Symptome

Klinisch verhält sich ein PCa lange Zeit sehr still. Erste Symptome entstehen häufig erst bei Wachstum der Prostata im Rahmen einer fortschreitenden Erkrankung. Häufig zeigt sich eine Obstruktion oder Irritation der Harnröhre und die daraus resultierenden Beschwerden, wie Mikro/Makrohämaturie oder das Auftreten einer Hämatospermie (2). Allgemeinsymptome, als B-Symptomatik bezeichnet, wie Gewichtsverlust, Tumoranämie und Müdigkeit treten erst in späteren Stadien auf. Knochenschmerzen, von Patienten häufig als „Kreuzschmerzen“ interpretiert, können dabei schon Anzeichen einer metastasierenden Erkrankung sein.

1.2.5 Screening und Früherkennung

Der Vorgang des Screenings beschreibt die Untersuchung einer Population, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Symptome aufweisen. Nach den aktuellen Deutschen S3 Leitlinien sollen Patienten ab dem 45. Lebensjahr, bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, von einer Urologin bzw. einem Urologen aktiv auf die Möglichkeit einer PSA-Bestimmung angesprochen werden. Explizit wird jedoch darauf hingewiesen, dass dies nicht seitens einer Allgemeinmedizinerin bzw. eines Allgemeinmediziners erfolgen soll, sofern der Patient dies nicht selbst wünscht. Eine Kombination mit DRU zusätzlich zu den Laborparametern ist dabei möglich. Essentiell ist die Information des Patienten über die Aussagekraft und die möglichen Folgen dieser Untersuchung. Aufgrund dessen ist im österreichischen Vorsorgeprogramm derzeit das Screening auf Prostatakrebs nicht flächendeckend als Teil der Vorsorgeuntersuchung bei Hausärztinnen bzw. Hausärzten vorgesehen (46,47).

Der tatsächliche prädiktive Wert des PSA (mit oder ohne DRU) als Screeningparameter wird daher auch in der Literatur stark diskutiert. Derzeit befassen sich mehrere große, multizentrische Studien mit der Fragestellung, ob das Screening nach PCa einen Vorteil für Patienten bringt. Die ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer)-Studie (48) beschrieb 2014, dass während der Follow-Up Zeit von 13 Jahren ein feststellbarer Vorteil für die Screening-Gruppe entstanden ist. Es konnte gezeigt werden, dass nach 13 Jahren 1 Todesfall durch ein PCa pro 781 Männer, die ein Screening erhielten, abgewendet wurde, obwohl deren Gesamtmortalität gleich blieb. Verglichen mit Ergebnissen des Brustkrebs-Screenings zeigt sich dieser Wert durchaus gering, da hierbei knapp 2.000 Frauen untersucht werden müssen um einen Tod durch die Neoplasie zu verhindern. Insgesamt wurde jedoch weiterhin eine Rate von 40% von überdiagnostizierten Patienten, Patienten mit einem PCa unter Gleason 3+3=6, und subsequent übertherapierten Patienten beschrieben, die so zwar ein vergleichsweise längeres Überleben zeigten, welches jedoch aufgrund der Therapien weniger Lebensqualität aufzeigte.

Das Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) (49) Screening Trial aus den USA behandelt dieselbe Thematik. In der rezenten Publikation wurden die Daten nach 13 Jahren Follow-Up der Patienten evaluiert. Wie zu erwarten, zeigte sich in der Screening-Gruppe eine signifikant höhere Inzidenz von PCa, jedoch im Gegensatz zur ERSPC Studie konnten keine statistisch signifikanten Vorteile für Patienten hinsichtlich der PCa-spezifischen Mortalität gefunden werden. Dieser drastische Unterschied kann seinen Ursprung sowohl im zugrundeliegenden Studiendesign, aber auch in der Behandlung von Patienten, bei denen ein PCa festgestellt wurde, haben. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Unterschiede und Ähnlichkeiten der Studien sowie unbekannter einflussnehmender Variablen wurden seitens der Autoren bereits empfohlen.

Konsens beider Studien bleibt jedoch, dass die Information und Beratung des Patienten von essenziellem Wert vor der Bestimmung des PSA ist (48,49).

1.2.6 Diagnostische Methoden

1.2.6.1 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) wurde erstmals 1971 in menschlichem Plasma entdeckt und ist ein 33kDa schweres Glycoprotein, welches von den Drüsenzellen der Prostata sezerniert wird. Aufgrund seiner hauptsächlichlichen Bildung in prostatischem Gewebe, sei es benigne oder maligne, wird es als prostataspezifisch bezeichnet, obwohl es

in geringsten, klinisch unbedeutenden Mengen auch in der Mamma, dem Endometrium und Tumoren der Nieren und Nebennieren gefunden werden kann. Es dient physiologisch der Verflüssigung des Ejakulates. Es ist somit in geringen Mengen im Blut gesunder Männer, unabhängig von deren Alter, nachzuweisen (50).

Die laborchemischen Grenzwerte des PSA unterliegen jedoch altersbedingten Schwankungen, wodurch einige Institutionen die Grenzwerte, nach den beschriebenen Grenzwerten (Tabelle 4) von Oesterling et al. (51) staffeln, um dadurch eine möglichst gute Interpretation des PSA zu ermöglichen. Die Vorteile dieses Vorgehens sind jedoch bisher nicht eindeutig nachgewiesen worden.

Eine Erhöhung dieses Markers ist aber noch keinesfalls mit einem Karzinomnachweis gleichzusetzen. Eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder Manipulationen am Urogenitaltrakt reichen bereits aus um einen nachweisbaren Anstieg zu erreichen. Eine allfällige Reduktion des Prostatagewebes, beispielsweise durch eine transurethrale Resektion der Prostata, kann einen entsprechenden Abfall des Wertes nach erfolgtem Eingriff verursachen und ein mögliches Karzinom maskieren. Ähnlich dessen führt eine Androgenmanipulation, medikamentös oder chirurgisch, zu einem Abfall des PSA, da dessen Bildung androgenabhängig ist (1,2,52).

Derzeit wird in der klinischen Routine ein PSA von mehr als 4ng/ml nach zweimaliger Bestimmung im Abstand von 5 Tagen als pathologisch angesehen. Patienten, die diesen Wert überschreiten, sollte eine Probepunktion der Prostata, eventuell mit vorheriger Durchführung eines multiparametrischen MR, empfohlen werden, um mögliche Läsionen zu detektieren. Dabei werden allerdings häufig Männer mit kleineren, bereits bestehenden Karzinomen übersehen, wodurch ein Cut-Off Wert von 2,6ng/ml in der Literatur diskutiert wird (53).

Die Rolle des PSA in der Feststellung des klinischen Stadiums ist dabei ähnlich unglücklich. So lässt sich zwar ein Zusammenhang zwischen höherem PSA und fortgeschrittenem klinischen Stadium aufzeigen, es lassen sich jedoch zwischen den Stadien ausgesprochen überlappende Ergebnisse feststellen. Eine zuverlässige Einteilung der Stadien anhand des PSA ist daher nicht zielführend (50).

Die sinnvollste Anwendung findet das PSA weiterhin in der Verlaufskontrolle von Patienten und zum Nachweis eines möglichen biochemischen Rezidivs nach primär kurativer Behandlung des Patienten im Rahmen der Tumornachsorge (2).

Alter	PSA
40 – 49 Jahre	0 – 2,5ng/ml
50 – 59 Jahre	0 – 3,5ng/ml
60 – 69 Jahre	0 – 4,5ng/ml
70 – 79 Jahre	0 – 6,5ng/ml

Tabelle 4 Altersgerechte Staffelung der PSA Grenzwerte

1.2.6.1.1 Andere PSA abhängige Parameter

Aufgrund der Unzuverlässigkeit und Schwankungen des PSA wurde versucht andere, auf PSA beruhende Parameter klinisch zu etablieren, um genauere Aussagen hinsichtlich der Erkrankung treffen zu können.

Die PSA Velocity (PSAV) beschreibt die Entwicklung des PSA im Zeitverlauf. Ein schneller, starker Anstieg des PSA kann dabei einen starken Hinweis auf das Vorliegen eines malignen Prozesses innerhalb des prostatistischen Gewebes geben. Eine Änderung von mehr als 0,35ng/ml pro Jahr sollte hierbei als suspekt angesehen werden, sofern alle Arten äußerer Manipulation ausgeschlossen werden können (2). Patienten mit einer PSAV von mehr als 2ng/ml pro Jahr kurz vor Diagnosestellung zeigten höhere Raten an Behandlungen und Mortalität. Vickers et al. zeigten in einer Meta-Analyse allerdings, dass die PSAV keinerlei Mehrwert hinsichtlich diagnostischer Information enthält als die Höhe des PSA allein und somit im klinischen Alltag kaum Information hinsichtlich Karzinomen in frühen Stadien zur Verfügung stellt (54,55).

Physiologisch befinden sich 5-45% des PSA als inaktives, freies PSA im Plasma. Die PSA Ratio (PSA%) soll den Unterschied zwischen dem freien und komplexgebundenen PSA innerhalb des Serums aufzeigen, da PSA von malignen Zellen häufiger in gebundener Form in das Plasma übergeht. Der Quotient aus freiem und gesamtem PSA kann dabei die Unterscheidung der beiden Krankheiten ermöglichen. Den größten Nutzen scheinen Patienten mit einem PSA unter 10ng/ml zu haben. Eindeutige Grenzwerte ließen sich allerdings noch nicht etablieren, die meisten bisher veröffentlichten Studien geben einen Bereich von 15-25% an, um adäquate Aussagen treffen zu können (2).

Die Annahme, dass maligne Prozesse der Prostata mehr PSA im Verhältnis zu ihrem Volumen abgeben als Adenome, begründet die PSA Dichte. Dabei wird mithilfe des TRUS

die Prostata vermessen, und das zuvor ermittelte PSA durch deren Volumen dividiert. Quotienten von $0,15(\text{ng/ml})/\text{cm}^3$ oder mehr werden bei initialem PSA von 4-10ng/ml und unauffälliger DRU als malignomsuspekt angesehen. Die Aussagekraft dieses Wertes ist allerdings bis heute klinisch sehr kontrovers und findet nur selten Verwendung (2,56).

1.2.6.2 Digital Rektale Untersuchung

Die DRU ist die älteste Methode, ein PCa zu diagnostizieren und war vor Entdeckung des PSA die wichtigste Diagnosemöglichkeit. Mithilfe des Fingers kann bei dieser Untersuchung die dorsale, dem Rektum zugewandte Seite palpatorisch beurteilt werden. Um eine hohe Detektions- und Reproduktionsrate erhalten zu können ist die Erfahrung der/des Untersuchenden von entscheidender Wichtigkeit. Aufgrund dessen werden häufig Tumore unter einem Volumen von 0,2ml kaum erkannt, obwohl diese bereits laborchemisch in Erscheinung treten können (1,2).

Es wird empfohlen jedwede Verhärtung, Änderung der Oberflächenstruktur oder tastbare Knoten sofort als malignomsuspekt zu werten und mit weiterführenden Methoden abklären zu lassen (2,5,57).

1.2.6.3 Die transrektale ultraschallgezielte Stanzbiopsie

Die transrektale ultraschallgezielte Stanzbiopsie zählt neben dem PSA und der DRU zur Basisdiagnostik auf der Suche nach einem PCa. Ihre Durchführung wird nach den Deutschen S3 Leitlinien ab einem PSA von mindestens 4ng/ml, einem suspekten palpatorischen Befund der Prostata oder bei deutlichem Anstieg des PSA empfohlen (47).

Unter lokaler, infiltrativer Anästhesie sowie adäquater antibiotischer Abschirmung des Patienten, meist mittels Gyrasehemmer oder Cephalosporine der 3. Generation, werden ultraschallgezielt 10-12 Stanzzyylinder aus der Prostata entnommen. Eine Palpation der Prostata vor Durchführung wird dabei empfohlen um suspekte Areale zu identifizieren und gezielt mehrfach biopsieren zu können. Dies wird häufig transrektal vollzogen, kann jedoch auch von perineal aus erfolgen. Eine korrekte Klassifikation mittels Gleason- und ISUP-Scores ist das Hauptziel einer Biopsie (2,5).

Eine Re-Biopsie wird in der Regel 6-12 Monate nach erfolgter Biopsie veranlasst, sofern bei der vorherigen entweder eine high grade PIN in mehr als 4 Stanzen bzw. eine atypische Proliferation festgestellt wurde. Liegt ein negatives biopsisches Ergebnis vor, das PSA

allerdings weiterhin in einem suspekten Bereich, muss ebenfalls eine Re-Biopsie vorgenommen werden (5).

Weitere Methoden stellen die MR-Fusionsgezielte oder MRT-in-bore Biopsie dar. Hierbei wird primär ein MR der Prostata angefertigt, um malignomsuspekte Areale zu identifizieren und somit engmaschiger biopsieren zu können bzw. es wird direkt während des MR eine Biopsie durchgeführt (58).

Bei persistierendem Verdacht und negativen Biopsieergebnissen kann eine Saturationsbiopsie durchgeführt werden. Hierbei werden anstatt der üblichen 10-12 Stanzzyylinder in der Regel 24 oder mehr entnommen. Somit kann die Prostata nicht nur feinmaschiger abgedeckt werden, es können auch zusätzliche Proben, beispielweise aus der Transitionszone, entnommen werden, da dies bei der Erstbiopsie in der Regel nicht geschieht. In etwa 30% der Fälle, in denen eine Saturationsbiopsie nach einer initialen Biopsie durchgeführt wurde, war ein PCa nachweisbar.

Komplikationen nach einer ultraschallgezielten transrektalen Biopsie sind äußerst häufig. Blutungen stellen den größten Anteil dar, wobei bei 10-84% der Patienten in Studien eine Hämaturie nachgewiesen werden konnte. In weniger als 1% der Fälle wurde allerdings eine weitere Intervention nötig. Das ungewöhnlich große Intervall resultiert aus den verschiedenen Definitionen einer Hämaturie, beispielsweise wurde in einigen Studien bereits eine Mikrohämaturie inkludiert. Rektale Blutungen werden in 1,3-45% aller Patienten beschrieben, ähnlich einer Hämaturie zeigt diese jedoch kaum klinische Relevanz. Massive Blutungen erfordern schnelle Intervention, da beachtlicher rektaler Blutverlust potentiell lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Einnahme von Antikoagulantien erhöht das Auftreten von Blutungen beträchtlich (59).

Infektionen, die in Folge eine Hospitalisierung des Patienten auslösten, traten in der Literatur in 0-6,3% aller Fälle auf. Adäquate antibiotische Abschirmung stellt die effektivste Art der Prävention von Infektionen dar, neu auftretende Resistenzen der Bakterienstämme führten allerdings zu einem Aufleben von postinterventionellen Infektionen (1,59).

Postinterventioneller Harnverhalt, beobachtet bei 0,2-1,7% der Patienten, stellt eine seltene und meist selbstlimitierende Komplikation dar (59).

1.2.6.4 Bildgebende Verfahren

Anders als bei vielen Tumorentitäten stellen bildgebende Verfahren im klinischen Alltag nicht die Grundlage für die Diagnosestellung eines PCa dar. Vielmehr dienen sie zum ergänzenden Staging, sollte ein Verdacht auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen oder bisherige Stanzbiopsien negativ verlaufen sein (5).

1.2.6.4.1 Transrektaler Ultraschall

Die Durchführung eines Transrektalen Ultraschalls (TRUS) ohne gleichzeitige Entnahme von Stanzzyllindern ist eine heutzutage kaum durchgeführte Untersuchung, da ihre Ergebnisse zumeist keinen Mehrwert im Vergleich zu einer DRU bringen. Eine kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung oder die Elastographie der Prostata zählen im kontemporären klinischen Setting als wenig verlässlich und werden laut Leitlinien aufgrund unzureichender Datenqualität nicht empfohlen (5,47,60).

1.2.6.4.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT), nativ oder mit Kontrastmittel (KM), wird aufgrund des lokal sehr geringen Weichteilkontrastes der Prostata in der Diagnostik und dem Staging des PCa kaum eingesetzt. Lediglich sehr große, kapselüberschreitende Tumore können teilweise in einer CT Untersuchung erkannt werden. Nur im Lymphknotenstaging und in der Sicherung von organfernen Metastasen hat die CT Stellenwert (5).

1.2.6.4.3 Magnetresonanztomographie

Seit der Verfügbarkeit von hochauflösenden Magnetresonanztomographen (MRT) mit einer Feldstärke von 3T gewinnt diese Untersuchungsmethode immer höheren Stellenwert in der weiterführenden Diagnostik des PCa. Die Untersuchungsdauer ist hierbei mit ca. 45min. nur für die Prostata um ein Vielfaches länger als bei einer CT Untersuchung, sie zeigt aber einen wesentlich besseren Weichteilkontrast um Läsionen abzugrenzen (2,5).

Eine Untersuchung mittels MR umfasst dabei mehrere sich einander ergänzende Messungen, genannt Sequenzen, welche einzelne Gewebearten differenziert darstellen. Eine multiparametrische MR Untersuchung umfasst dabei die Routinesequenz T2, sowie mehrere diffusionsgewichtete und kontrastmittelverstärkte Sequenzen. T2 Sequenzen dienen dabei hauptsächlich dazu, eine Vorstellung der individuellen Anatomie des

Patienten zu erhalten. Diffusionsgewichtete Sequenzen dagegen charakterisieren die suspekte Läsion, während eine dynamische Kontrastmittelsequenz eine hohe Sensitivität in der Detektion einer malignen Läsion aufweisen (61).

In der Diagnostik des PCa erweisen sich besonders die T2 und kontrastmittelverstärkten Sequenzen als nützlich. Ein PCa zeigt sich in T2 Aufnahmen als signalarmes Areal, welches in frühen KM T1 Aufnahmen das KM rasch aufnimmt und in Folge dessen auch schnell wieder abgibt (Wash-Out Phänomen) (5).

Die standardisierte Angabe der Befunde erfolgt mittels PI-RADS, welches stark an das beim Mammakarzinom verwendete BI-RADS angelehnt ist. Dabei werden zur Erlangung eines Scores mehrere klinische Parameter betrachtet und schließlich angegeben. Verwendet wird dabei eine Likert-ähnliche 5 Punkte Skala, 1 zeigt dabei eine sehr geringe Chance, dass eine Läsion präsent ist, 5 dagegen eine sehr hohe. Jeder Läsion wird zusätzlich ein eigener Score zugeordnet, um deren Chance anzugeben eine klinisch relevante maligne Formation zu sein (62).

In der Diagnosefindung kann dieses Verfahren einerseits den Tumor, sowie eine mögliche Beteiligung der Lymphknoten, nur durch die Bildgebung alleine nachweisen, andererseits auch die Ergebnisse der MR Untersuchung mit der TRUS kombinieren, um somit suspekte Areale MR-gezielt biopsieren zu können. Dies ist von besonderer Bedeutung bei Patienten, die bereits eine erfolglose Stanzbiopsie erhalten haben. Bei derartigem Vorgehen muss jedoch eine Frist von mindestens 6 Wochen verstreichen, da sonst mögliche inflammatorische Veränderungen der Prostata das Ergebnis beeinflussen können (2,5).

Limitationen eines MR der Prostata sind gleich denen anderer Organe. So können Patienten mit MR-untauglichen Schrittmachern nicht untersucht werden, ebenso wie Patienten mit magnetisierbaren Implantaten oder starker Klaustrophobie (5).

1.2.6.4.4 Knochenszintigraphie

Das Skelett stellt den häufigsten Ort organferner Metastasen des PCa dar. Die Skelett- oder Knochenszintigraphie weist für diese Art von Läsionen eine sehr hohe Sensitivität, wenngleich auch eine geringe Spezifität auf (2,5).

Bei der Untersuchung werden dem Patienten osteotrope Tracer (radioaktiv markierte Substanzen), welche speziell Knochen aufsuchen und daran binden, verabreicht, welche in Folge im skelettalen System akkumulieren. Seit mehr als 40 Jahren werden mit Technetium 99 (^{99m}Tc) markierte Diphosphonate dafür verwendet. In der Spätphase, etwa

2h nach der parenteralen Applikation des Tracers, können erste Schnittbilder mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) angefertigt und Unterschiede in der Anreicherung der Tracer beobachtet werden. Unterschieden werden hierbei eine vermehrte (Hot-Spots) und verminderte (Cold-Spots) Aufnahme des Tracers. Die für das PCa typischen, primär osteoblastischen Läsionen können somit gut detektiert werden (5).

Diese Untersuchung weist jedoch eine vergleichsweise geringe Spezifität für ein PCa auf. Die verwendeten Tracer zeigen gleichermaßen eine vermehrte Affinität zu osteoblastischen Metastasen und inflammatorischen Prozessen, wodurch bei meist älteren Patienten eine genaue Differenzierung und Interpretation der auffälligen Areale nötig ist. Sehr häufig ist eine weitere radiologische Abklärung mittels CT notwendig, um die Läsionen genauer spezifizieren zu können. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Bilder werden heutzutage bei SPECT/CT Geräten beide Untersuchungen simultan durchgeführt. Der Einsatz einer Knochenszintigraphie wird erst bei Patienten mit einem PSA von mehr als 20ng/ml oder einem Gleason Score von mindestens 8 empfohlen (5,63).

1.2.6.4.5 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist, ähnlich der Szintigraphie, ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren. Hierbei werden die detektierten Zerfallsprodukte allerdings nicht in einer zweidimensionalen Ebene verarbeitet, sondern zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt. Zusätzlich wird in den meisten Fällen ein ergänzendes CT angefertigt und somit vom PET-CT gesprochen (5).

Als Tracer wird in der Regel ein radioaktiv markierter Zucker (Fluordesoxyglucose, FDG) verwendet. Bei einem PCa werden allerdings aufgrund des in der Regel niedrigen tumoreigenen Glucoseumsatzes bevorzugt andere Tracer, im klinischen Alltag meist Gallium 68 (⁶⁸Ga) PSMA, verwendet. Eine Mehranreicherung dieser Tracer im Gewebe kann durch ihre Zerfallsprodukte detektiert und im Vergleich zum umgebenden Gewebe interpretiert werden (5,64).

Die Indikation zu einer PET-CT Untersuchung ist zumeist die Abklärung hinsichtlich des Vorhandenseins möglicher Lymphknoten- bzw. organferner Metastasen sowie die Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie. Seltener kann ein PET-CT auch zur genaueren Bestimmung der Dignität eines suspekten Herdes eingesetzt werden, dies findet in der Diagnostik des PCa jedoch kaum Verwendung (5).

Ähnlich der Szintigraphie werden auch bei einer PET-Untersuchung Gewebe mit physiologisch hohem Umsatz der Tracer als speichernd dargestellt. Bei der am häufigsten verwendeten Untersuchung mittels ^{68}Ga PSMA lässt sich eine physiologische Anreicherung in den Speichel- und Tränendrüsen, sowie den harnableitenden Organen feststellen. Bei anderen Tracern kann dieses physiologische Verteilungsmuster abweichen (2,5).

Obwohl in Studien die hohe Spezifität und Sensitivität des Cholin PET-CT hinsichtlich der Detektion von Läsionen bewiesen wurde, genießt weder das PET mittels Cholin Tracer, noch mittels PSMA Tracer derzeit einen hohen Stellenwert bezüglich der Primärdiagnostik in den Deutschen S3 Leitlinien (47,64).

1.3 Active Surveillance

Active Surveillance (AS, dt. aktive Überwachung) ist ein Behandlungskonzept, bei dem der Patient initial keinerlei Behandlung erhält. Vielmehr wird in kurzen Kontrollintervallen der Tumor mittels klinischer Hilfsmittel wie dem PSA, bildgebenden Verfahren und Stanzen überwacht und bei einer Progression sofort eine kurative Therapie eingeleitet (2,5). Dieses Vorgehen wird für den Patienten vor allem dann profitabel, wenn ein Low-Risk Tumor vorliegt und er von einem radikalen operativen Vorgehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht profitieren würde. So zeigte sich in Studien, dass bei niedrigem Risiko der Tumore eine tumorspezifische Überlebensrate von über 95% detektiert wurde, sofern Patienten adäquat inkludiert, engmaschig überwacht und bei Progredienz der Symptome leitliniengerecht behandelt wurden (65,66).

Die Einschlusskriterien für dieses Konzept müssen sehr streng gewählt werden, um sicherzugehen, diese Therapieoption nur Patienten anzubieten deren PCa ein geringes Risiko zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in sich birgt.

So sehen die Deutschen S3 Leitlinien sowie die Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) vor, dass Männer folgende Kriterien erfüllen müssen (47,67):

- klinisch bestätigtes PCa im Stadium T1 oder T2
- Gleason Score maximal 3+3=6
- PSA unter 10ng/ml
- nicht mehr als 2-3 positive Stanzzyylinder bei leitliniengerechter Entnahme
- weniger als 50% der positiven Stanzzyylinder sind tumorinfiltriert

Individuelle Beratung betroffener Männer und das Abwägen des Nutzens und des Risikos sind kritische Punkte dieses Konzeptes (2,66).

Ein Übergang in ein palliatives Watchful Waiting (WW) mit weniger intensiven Kontrollen bei fortschreitendem Lebensalter ist jederzeit möglich (2,5).

1.4 Kurative Behandlungsansätze des Prostatakarzinoms

Die kurative Therapie zielt darauf ab den Patienten von seiner Krankheit vollständig zu heilen und seinen vorherigen Gesundheitszustand möglichst wiederherzustellen. Dieser Behandlungsansatz kann jedoch in der Regel nur bei lokal begrenzten, nicht metastasierten Tumoren angewendet werden. Die wichtigsten Konzepte hierbei sind die Strahlentherapie mit oder ohne zusätzlicher medikamentöser Therapie, sowie die chirurgische Entfernung der Prostata – die radikale Prostatektomie (2,5,47).

Eine Hormontherapie für die kurative Behandlung des PCa existiert derzeit noch nicht und wird daher im Folgenden nicht explizit erwähnt. Anwendung in kurativen Szenarien findet sie einzig als (neo-) adjuvante Kombination zu einem anderen Behandlungsansatz. (2,68).

1.4.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie beschreibt eine Behandlung mittels ionisierender Strahlung. Sie hat in den letzten Jahren vor allem durch den technischen Fortschritt mehr und mehr an Bedeutung in der Behandlung maligner Erkrankungen erlangt, während die Nebenwirkungen und Risiken stetig zurückgehen. Sie wird meist als alleinige kurative Therapie bei Patienten mit lokalisiertem PCa eingesetzt, die einen zu schlechten Allgemeinzustand für eine Operation aufweisen. Die Applikation der Strahlung kann dabei entweder perkutan oder mithilfe von Implantaten erfolgen.

Eine adjuvante Strahlentherapie wird nach den gängigen Leitlinien derzeit beim lokal fortgeschrittenen Karzinom (pT3) mit positivem Resektionsrand und/oder Infiltration der Samenbläschen (pT3b) empfohlen. Bei Patienten mit befallenen Lymphknoten (pN1) wird eine kombinierte adjuvante Strahlentherapie mit androgenprivierender Medikation empfohlen um sowohl lokal als auch systemisch therapieren zu können (69,70).

1.4.1.1 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie ist eine weit verbreitete Therapiemöglichkeit, wie sie auch bei einer Vielzahl von anderen Tumoren zum Einsatz kommt. Mittels verschiedener radioonkologischer Methoden wird der Tumor, sowie je nach Fortschritt der Erkrankung auch umliegendes Gewebe, beispielsweise Samenblasen, in mehreren Sitzungen über 4-9 Wochen, abhängig von Technik und Tumorstadium, mit bis zu 80 Gy bestrahlt.

Das Zielvolumen wird mittels CT oder MR Bildern für jeden Patienten individuell ausgemessen, um anfällige Regionen wie das Rektum zu schonen und so möglichen Schäden vorzubeugen. Bei Intermediate- und High-Risk Karzinomen, sowie bei lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadien soll diese Therapie auch mit androgendeprivierenden Medikamenten kombiniert werden. Patienten mit einem Intermediate-Risk Tumor sollte somit eine adjuvante, androgendeprivierende Therapie von 6-12 Monaten angeboten werden, wobei ein Teil dieser Therapie neoadjuvant erfolgen sollte. Bei High-Risk Karzinomen dagegen wird eine 24-36 Monate andauernde adjuvante Therapie (davon 6 Monate neoadjuvant) in den Leitlinien empfohlen (2,5,69,71).

Nebenwirkungen sind jedoch, insbesondere bei hohen Strahlungsdosen, häufig und werden in frühe und späte gegliedert. Frühe Nebenwirkungen treten in der Regel kurz nach einer erfolgten Therapiesitzung auf, sie betreffen hochproliferative Gewebsarten und richten sich in ihrer Intensität nach der erhaltenen Strahlungsdosis. Zu ihnen zählen unter anderem Miktionsbeschwerden, Blähungen und Darmkrämpfe, welche für gewöhnlich selbstlimitierend verlaufen. Ihre Therapie sollte rein symptomatisch erfolgen, da nur in ca. 10% der Fälle Probleme chronifizieren. Späte Nebenwirkungen treten laut Definition frühestens 3 Monate nach der initialen Therapie auf, ihre erstmalige Manifestation kann jedoch in seltenen Fällen auch erst Jahre später erfolgen. Sie verlaufen in der Regel nicht selbstlimitierend und basieren auf der chronischen Schädigung von Gefäßen, Organstrukturen sowie des Bindegewebes. Einzig die Prophylaxe durch den Schutz der umgebenden Strukturen kann diese Komplikationen verhindern (2,5,69).

Zu den besonders gefährdeten Organsystemen gehört aufgrund seiner anatomischen Nähe der Darm, insbesondere das Rektum. Häufig werden hier sowohl frühe, als auch späte Nebenwirkungen beschrieben, in bis zu 5% der Fälle sogar schwerwiegende Komplikationen wie Fisteln oder Nekrosen. Sorgfältige Planung zum Schutz des Rektums ist somit essenziell. Eine entstehende erektile Dysfunktion entwickelt sich in der Regel innerhalb weniger Jahre zurück, bei 50% der Männer bereits nach 2, bei 80-90% allerdings

erst nach 10 Jahren. Bereits vorbestehende Risikofaktoren limitieren diese Chancen jedoch beträchtlich. Durch die entstehende Streudosis ist eine Infertilität von jungen Patienten wahrscheinlich. Es wird daher trotz der Möglichkeit der Erholung der physiologischen Spermatogenese eine Kryokonservierung der Spermien empfohlen, sollte noch ein Kinderwunsch nach Abschluss der Therapie bestehen. Um eine Befruchtung durch ein geschädigtes Spermium zu verhindern, muss für einige Monate nach erfolgter Therapie eine konsequente Verhütung erfolgen.

Müdigkeit sowie Abgeschlagenheit stellen während der Therapie, teils auch mehrere Wochen danach, weitere häufige Nebenwirkungen dar, welche durch eine gleichzeitige antiandrogene Therapie verstärkt werden können. Die Behandlung hierfür sollte symptomorientiert erfolgen, gestaltet sich ob des heterogenen Krankheitsbildes allerdings in der Regel schwierig.

Die Induktion eines weiteren Karzinoms durch die Strahlenschäden kann mit einer Latenzzeit von mehr als 5 Jahren auftreten. In etwa einer von 70 Langzeitüberlebenden eines PCa mit Radiotherapie entwickelt ein weiteres Karzinom. Tumore des Harntraktes zeigen hier eine geringfügig erhöhte Inzidenz, insgesamt gesehen wird sie durch eine Radiotherapie jedoch nur um weniger als 1% erhöht (2,5).

1.4.1.2 Brachytherapie

Bei der interstitiellen Brachytherapie werden dem Patienten kleine radioaktive Strahlzylinder in die Prostata eingeführt. Dadurch können lokal hohe Strahlungswerte unter gleichzeitiger Schonung des umgebenden Gewebes erreicht werden. Eine Kombination mit zusätzlicher extrakorporaler Strahlentherapie wird bei Patienten empfohlen, deren Tumor als Intermediate-Risk klassifiziert wurde. Es können weiters zwei Arten der Brachytherapie zur Behandlung eines PCa unterschieden werden: Die permanente und die temporäre Brachytherapie.

Bei der zuerst genannten Therapiemethode werden mehrere kleine radioaktive Metallstücke, sogenannte Seeds, von perineal ultraschallgezielt in die Prostata implantiert. Diese meist aus Iod 125 (^{125}I ; Halbwertszeit 60d) oder Palladium 103 (^{103}Pd ; Halbwertszeit 17d) bestehenden Seeds werden in der gesamten Prostata verteilt um dadurch überall eine optimale Strahlendosis zu erreichen. Sie eignet sich als kurative Einzeltherapie für frühe, lokal begrenzte Tumore (T1/T2a N0 M0) am besten. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann auch eine Kombination mit konventioneller perkutaner Bestrahlung sowie medikamentöser

antiandrogener Therapie in Betracht gezogen werden. Die Vorteile der permanenten Brachytherapie liegen nicht nur im kurzen, minimalinvasiven Behandlungsvorgang, sondern auch in der Schonung des umliegenden Gewebes. Nachteilig ist die obligate Narkose, sowie ein nicht unerhebliches Blutungs- und Infektionsrisiko zu nennen (5,72).

Bei der temporären, ähnlich der permanenten, Brachytherapie werden Applikatoren in die Prostata eingesetzt, die bei Implantation noch nicht radioaktiv sind. Erst nach einem speziellen Verfahren, dem Afterloading, entfalten sie eine therapeutische Wirkung. Diese Art der Brachytherapie ist derzeit nur in Kombination mit anderen Radiotherapiemethoden, fallweise mit ergänzender antiandrogener Therapie, bei fortgeschrittenen Tumoren zugelassen (2,69).

1.4.2 Operative Therapie

Die radikale Prostatektomie stellt die weitverbreitetste Methode zur dauerhaften Heilung des lokalisierten PCa dar. Hierbei werden mittels offenem oder laparoskopischem Zugang die Prostata, die Samenblasen und abhängig vom Tumorstadium auch die umliegenden Lymphknoten entfernt. Aufgrund des typischerweise langsamen Wachstums des Tumors sollte eine radikale Prostatektomie erst bei einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren angewandt werden (73).

Die wichtigsten Ziele der Operation sind eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors und in weiterer Folge die Erhaltung der Urinkontinenz sowie der erektilen Funktion. Heute liegt die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate nach erfolgreicher Prostatektomie bei über 90%.

Die operative Therapie durchlebte in den letzten Jahren wesentliche Veränderungen. Neben der traditionellen, offenen Prostatektomie fanden laparoskopische und roboterassistierte Eingriffe ihren Weg in den chirurgischen Alltag. Obgleich alle Vorgehensweisen spezifische Vorteile aufweisen, laparoskopische Eingriffe zeigen wesentlich geringeren Blutverlust, offene dagegen bessere Sicht und Freiheit der Resektionsränder, so scheint letztendlich die Erfahrung der Operateurin bzw. des Operateurs der maßgebliche Faktor zu sein, der das Ergebnis der Operation bestimmt (73).

Die Tumorfreiheit hängt ebenfalls sehr von der Erfahrung der Chirurgin bzw. des Chirurgen ab. In Studien wurde bei den Erfahrensten eine Rezidivfreiheit von knapp 100% gezeigt, sofern der Tumor auf das Organ beschränkt war (2).

Bei Befall der umliegenden Lymphknoten ist eine alleinige Operation nicht ausreichend um die Chance auf Heilung für den Patienten zu maximieren. Daher sollte nach erfolgreicher Entfernung des Primärtumors noch eine adjuvante Hormon- und/oder Strahlentherapie erfolgen, da in Studien zumindest einige Patienten davon profitierten (2,5).

1.4.2.1 Die radikale retropubische Prostatektomie

1.4.2.1.1 Präoperative Vorbereitung

Präoperativ muss die komplette internistische, chirurgische und anästhesiologische Vorgeschichte des Patienten erhoben werden, um bereits im Vorfeld mögliche Komplikationen während der Operation auszuschließen. Besonderes Augenmerk sollte auf mögliche kardiale Zwischenfälle, wie Arrhythmien oder Myokardinfarkte gelegt werden. Ein Routine- sowie Gerinnungslabor und eine Blutgruppen- als auch Antikörperbestimmung sollten präoperativ unbedingt erfolgen, um im Falle einer größeren Blutung verlorenes Volumen adäquat substituieren zu können.

Eine vollständige Anamnese sollte darüber hinaus Informationen über bereits erfolgte Eingriffe im Abdominalraum sowie vorhergegangene Strahlentherapien enthalten, um bereits im Vorfeld mögliche Schwierigkeiten durch die veränderte Anatomie identifizieren zu können; ein nicht unerhebliches Risiko diesbezüglich stellen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen dar (2).

1.4.2.1.2 Offene Zugangswege

Um optimale Sichtverhältnisse während und bestmögliches Patientenbefinden nach der Operation zu ermöglichen haben sich zwei unterschiedliche Zugänge zur offenen Entfernung der Prostata im Laufe der Zeit entwickelt (2).

Der historisch erstgenutzte Zugangsweg ist der perineale, hierbei wird der Schnitt zwischen Skrotum und Anus, dem Perineum, gesetzt, über welchen die gesamte Präparation und schlussendlich auch Entfernung der Prostata erfolgt. Diese Technik wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals verwendet, und findet auch noch 100 Jahre später durchaus Anwendung in der chirurgischen Urologie. Vorteile dieses Weges sind der geringere Blutverlust, bei einer gleichzeitig geringeren Operationsdauer sowie einer schnelleren postoperativen Genesung und Wiedererlangung der Kontinenz. Allerdings

bringt die anatomische Nähe zu Sphinkter und Rektum auch das Risiko von Verletzungen, bis hin zur Stuhlinkontinenz mit sich. Darüber hinaus ist es nicht möglich die iliakalen Lymphknoten zu entfernen (2,74,75).

Der retropubische Zugang gelangte erst in den 80er-Jahren zu Popularität, als diverse Modifikationen sowie die Möglichkeit der Nervenschonung erstmals beschrieben wurden. Seitdem ist dieser der häufigste gewählte offene Zugangsweg weltweit. Der Schnitt verläuft hierbei zwischen Symphyse und Bauchnabel, wodurch der/die Operierende während des gesamten Eingriffs das Peritoneum nicht eröffnet. Populär wurde diese Art des Zugangs durch die gewohnte anatomische Umgebung für die Chirurgen bzw. den Chirurgen, einer geringeren Rate an Stuhlinkontinenz, Erhaltung des neurovaskulären Bündels (NVB) sowie der Möglichkeit einer Lymphadenektomie (LA) (2,74).

Studien legen nahe, dass beide Zugangswege ähnlich gute onkologische Ergebnisse erzielen, sodass die Wahl des Zugangsweges durch die/den Operierende/n in der Regel anhand ihrer/seiner Erfahrung und der anatomischen Gegebenheiten frei erfolgen kann (2,74,75).

1.4.2.1.3 Operationsverlauf

Im Weiteren wird der Verlauf der radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP) erklärt, da es sich um die derzeit am häufigsten genutzte Operationsart handelt. Das nachfolgend erörterte Vorgehen stellt nur eines von einer Vielzahl an möglichen Vorgehensweisen dar – oftmals wird von den Operierenden jedoch ein leicht angepasstes Procedere verwendet. Die in dieser Arbeit beschriebene Ausführung soll somit nur zur Vorstellung des Operationsverlaufs dienen und keinesfalls als ubiquitär angesehen werden.

Vor dem Setzen der Inzision muss ein Katheter in die Harnblase eingeführt werden, dies dient einerseits dem Abfluss des Harns während der Operation, andererseits auch der leichteren Handhabung der Pars prostatica der Urethra im weiteren Operationsverlauf.

Nach sterilem Waschen und Abdecken wird die Inzision auf Höhe der Symphysis ossis pubis angesetzt und bis zum Nabel geführt. Durch Trennen des m. rectus und der Fascia transversalis eröffnet sich das Cavum retzii. Das Peritoneum wird vorsichtig von den Iliakalgefäßen abpräpariert. Sollte aufgrund der präoperativen Risikostratifizierung eine LA indiziert sein, so wird diese nun, vor Präparation der Prostata, durchgeführt.

Mittels Spatel wird das Peritoneum nach kranial und die Harnblase nach posterior gehalten, um Sicht auf die anteriore Fläche der Prostata zu erhalten. Das auf ihr liegende Fett- und Bindegewebe wird sorgfältig abpräpariert um die pelvine Faszie, die puboprostatistischen Bänder und die oberflächlichen dorsalen Venen freizulegen. Die Faszie wird inzidiert und der Schnitt anteromedial zu den Bändern geführt. Etwaige Blutungen müssen hierbei mit Clips anstatt der üblicherweise verwendeten elektrischen Koagulation gestillt werden, um mögliche thermische Schäden des n. pudendus zu vermeiden. Nach weiterer Präparation werden die puboprostatistischen Bänder durchtrennt.

Um eine möglichst gute Chance auf postoperative Potenserhaltung zu erreichen, werden nun eventuell vorhandene akzessorische Äste der a. pudenda identifiziert und mittels Vessel-Loops angeschlossen, um eine versehentliche Durchtrennung zu verhindern.

Die Präparation des dorsalen Venenkomplexes, des Plexus santorini, stellt hierbei einen der schwierigsten Schritte dar. Um starke intraoperative Blutungen zu vermeiden, muss der Plexus vor der Durchtrennung exakt abgebunden werden, ohne dabei Schäden am urethralen Sphinkter zu verursachen. Dafür muss zuerst die Prostata mithilfe eines eingespannten Tupfers nach posterior mobilisiert werden. Anschließend wird, etwas distal des Apex, ein Faden durch den Plexus gestochen, die Nadel reversiert und zurück durch das Perichondrium der Symphyse geführt. Nach dem Knüpfen der Naht zeigt sich eine gut einsehbare Fläche. Aufgrund der anatomischen Variation in Größe und Form der Prostata, sowie der Nähe des NVB darf das Durchtrennen des Venenkomplexes nur unter vollständiger Sicht und unter höchster Sorgfalt erfolgen. Hierbei können die Resektionsränder sowohl distal als auch proximal zusätzlich übernäht werden, um eine bestmögliche Blutstillung zu erreichen.

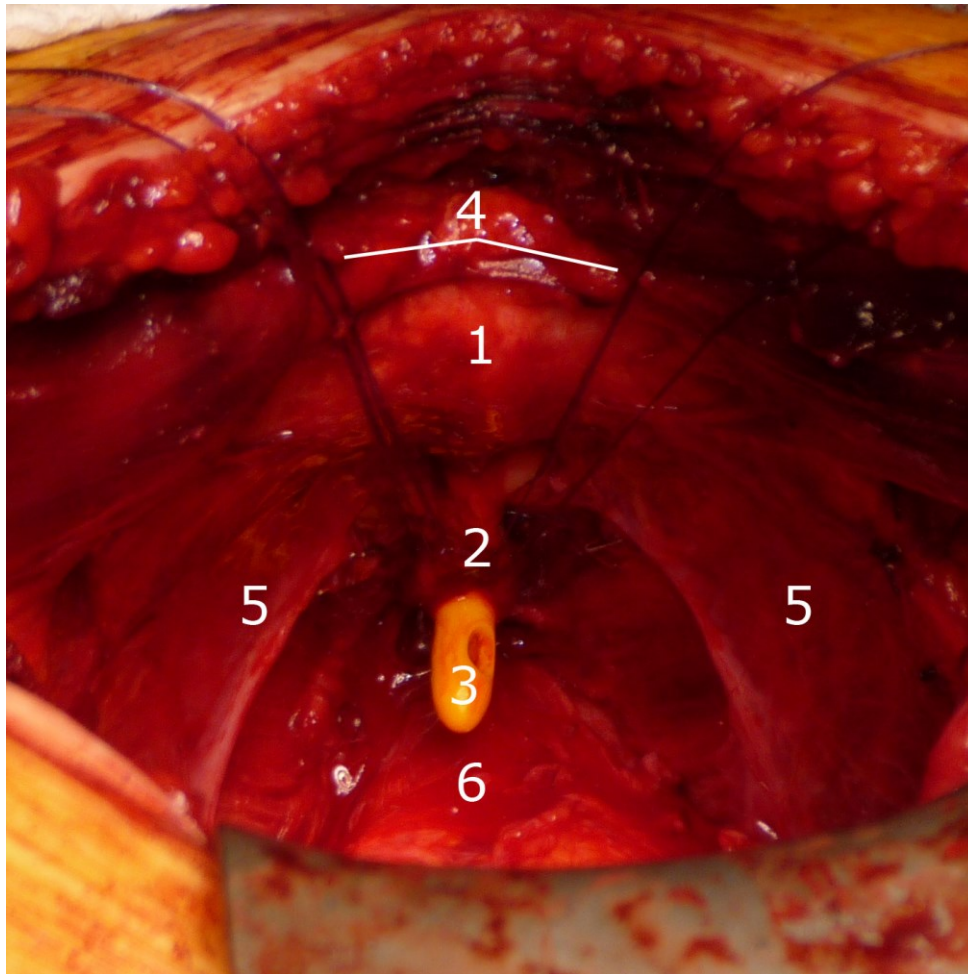
Mittels Stieltupfer wird anschließend der Übergang zwischen Prostata und Harnblase dargestellt. Eine Winkelklemme wird weitestmöglich hinter die Urethra bis zum Apex der Prostata vorgeschoben. Diese Vorgehensweise ermöglicht einerseits den Erhalt der maximalen Länge der Urethra und andererseits dient das Instrument gleichzeitig als Schutz für das dorsal verlaufende NVB. Sie wird nun zu etwa zwei Drittel inzidiert, hierbei ist darauf zu achten den Katheter nicht zu beschädigen. Die Fäden für den dorsalen Anteil der Anastomose, gestochen durch die urethrale Mucosa und Submucosa, jedoch nicht durch die glatte Muskulatur, werden nun vorgelegt. Nach Elevation und Zurückziehen des Katheters können die restlichen Fäden vorgelegt und der dorsale, verbleibende Teil der Urethra durchtrennt werden. Der posteriore Komplex des urethralen Sphinkters ist nun gut

einschbar. Dieser wird nach genauer Identifikation der Anatomie seitengetreunt, unter Schienung mithilfe einer Winkelklemme, durchtrennt um das NVB zu schützen.

Das bilaterale Nerve-Sparing ist der nächste Schritt. Dieser kann, variierend nach Indikation und Stadium der Erkrankung, ähnlich einer LA ausgelassen werden, stellt aber einen entscheidenden Schritt in der Erhaltung der Potenz des Patienten dar. Dafür wird zunächst die Levatorfaszie identifiziert und beginnend beim Blasenhalsh bis zum Apex der Prostata mittels einer Winkelklemme gelöst. Bei vollständiger Darstellung lässt sich nun das NVB als Einkerbung an der posterolateralen Wand erkennen. Während des stumpfen Präparierens des NVB sind am Apex meist deutlich Nerven und Blutgefäße, welche in die Prostata ziehen, ersichtlich. Diese müssen geclippt und durchtrennt werden. Eventuelle Blutungen während dieses Schrittes werden mithilfe von Clips unter Kontrolle gebracht, um thermische Schäden durch Koagulation am NVB zu vermeiden. Auf Höhe der Samenbläschen zeigt sich in der Regel ein starkes, arterielles Gefäß, welches zur Basis der Prostata zieht. Nachdem dieses ligiert und durchtrennt wurde, fällt das NVB, aufgrund der fehlenden Verbindung zur Prostata, nach posterior aus dem Operationsgebiet.

Nachdem entweder das uni/bilaterale Nerve-Sparing bzw. eine komplette Exzision durchgeführt wurde und die Prostata bis zu den Samenbläschen mobilisiert ist, kann der Katheter wieder in die Harnblase eingeführt werden. Unter leichtem Zug am Katheter kann der laterale Pedikel schichtweise durchtrennt werden.

Am prostatovesikulären Übergang wird anschließend ein Schnitt gesetzt, welcher durch die Mucosa entlang der anatomischen Grenzen zieht. Der Katheter wird, um die Prostata bewegen zu können aus der Harnblase gezogen und mit einer Klemme fixiert. Die anteriore Fläche der Samenbläschen wird sichtbar. Um den posterioren Blasenhalsh oder die Uretermündungen nicht zu verletzen muss die Präparation mithilfe einer Schere langsam erfolgen. Nach vollständigem Ablösen der Prostata werden die Vasa deferentia geclippt und durchtrennt. Die Prostata liegt nun vollständig frei und kann geborgen werden (Abb. 7).



**Abb. 7 Situs nach Entfernung der Prostata: 1 - Symphysis ossis pubis; 2 - Stumpf der Urethra
3 - Katheter; 4 - vorgelegte Anastomosennähte; 5 - pelvine Faszie; 6 - leere Prostataloge**

Mittels fortlaufender oder einzelner Nähte wird der Blasenhalss rekonstruiert, beginnend medial posterior in der Form eines Tennisschlägers, bis schließlich die Öffnung einen ähnlichen Durchmesser aufweist wie die Urethra. Ein neuer Katheter wird eingeführt bevor die Anastomose mithilfe der bereits vorgelegten Nähte geknüpft wird. Nachfolgend wird der Katheter nochmals bewegt um sicherzustellen, dass er nicht von einer der Nähte durchstochen und angenäht wurde. Das Operationsgebiet wird erneut inspiziert, etwaige Blutungen gestillt und mit Kochsalzlösung gespült. Abschließend wird ein Drain in das Operationsgebiet gelegt und die Operationswunde schichtweise verschlossen (2,76).

1.4.2.2 Die laparoskopische Prostatektomie

Die laparoskopische Prostatektomie (LRP) kann entweder konventionell oder unter Zuhilfenahme eines Operationsroboters erfolgen. Gleich, welche Methode verwendet wird, sind grundsätzlich zwei Zugangswege zu unterscheiden: Der transperitoneale und der

extraperitoneale Zugang. Die Trokare können grundsätzlich nach Konfiguration des Roboters oder Vorlieben der/des Operierenden gewählt werden. In der Regel werden für eine roboterassistierte Prostatektomie (RARP) insgesamt 6 Trokare benötigt, für eine konventionelle laparoskopische lediglich 5 (2).

Der transperitoneale stellt den häufiger verwendeten Weg dar. Hierbei wird direkt nach dem Anlegen des Pneumoperitoneums in das Cavum retzii eingegangen und die Prostata von anterior reseziert (2).

In der extraperitonealen Vorgehensweise wird das Peritoneum nicht eröffnet, es wird eine ca. 1,5cm lange Inzision knapp unterhalb des Nabels gesetzt und stumpf eine Höhle präpariert. Durch einen auf einem Trokar befestigten Ballondilatator wird dieser Raum weiter in Mittellinie bis zum Os pubis präpariert. Mittels einer kleinen Kamera wird somit das Cavum retzii unter direkter Sicht eröffnet.

Die Wahl des Zugangsweges obliegt der Chirurgin bzw. dem Chirurgen, da sich in Studien kein signifikanter Vorteil zu Gunsten eines bestimmten Wegs ergab. Die laparoskopische Resektion verläuft nach denselben Prinzipien wie die bereits besprochene offene Resektion (2,77).

1.4.3 Komplikationen und Risiken

Die intraoperative Mortalität wurde von der EAU 2013 mit 0-2,1% angegeben. Zu typischen perioperativen Komplikationen (Häufigkeit nach Leitlinien der EAU 2013) zählen: große bis massive Blutungen (1-11,5%), Verletzungen des Rektums (0-5,4%), tiefe Beinvenenthrombosen (0-8,3%) und Lungenembolien (0,8-7,7%). Schwerwiegende Komplikationen nehmen allerdings deutlich mit der Erfahrung der/des Operierenden sowie dem Behandlungsvolumen der Klinik ab. Unmittelbar postoperative, lebensbedrohliche Nachblutungen, definiert durch die Notwendigkeit einer Bluttransfusion, sind selten.

Spätkomplikationen umfassen die Bildung von Lymphocelen (1-3%), Stenosen der gesetzten Anastomose (0,5-14,6%), Urinextravasate sowie Fistelbildungen (0,3-15,4%), Harnleiterobstruktionen (0-0,7%) und Harnröhrenstrikturen (2-9%). Direkte postoperative Komplikationen schließen die Harninkontinenz sowie Impotenz ein.

Die Wiedererlangung der Kontinenz ist in der Literatur, bis auf einige Ausnahmen, mit Raten bis zu 100% angegeben. Nur in etwa 1% der Fälle besteht nach radikaler Prostatektomie die Notwendigkeit der Implantation eines artifiziellen Sphinkters.

Bei bilateralem Nerve-Sparing kann bei über 50% der Männer eine Erholung der sexuellen Potenz, entsprechend der Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr ohne Hilfsmittel, beobachtet werden; mithilfe von Phosphodiesterasehemmern sogar bis zu 90%. Diese Rate sinkt deutlich bei älteren Patienten, sowie bei jenen mit nur unilateralem oder nicht vorgenommenem Nerve-Sparing (2,5,69).

1.4.4 Die Lymphadenektomie

Die LA beschreibt das Entfernen von Fettgewebe und der darin eingebetteten Lymphknoten.

Diese können post- oder intraoperativ mittels Schnellschnittdiagnostik begutachtet werden um eine akkurate Beschreibung des Krankheitsstadiums sicher zu stellen. In der Regel wird die LA vor der eigentlichen Prostatektomie durchgeführt und an der ipsilateralen Seite des Tumors begonnen.

Die Art der LA, welche bei einer radikalen Prostatektomie eingesetzt wird, variiert je nach dem mit klinischen Hilfsmitteln festgestellten Krankheitsstadium. Beide Templates der LA stehen jedoch in Verdacht das Risiko für die Bildung eines flüssigkeitsgefüllten Hohlraums, einer Lymphocele, zu begünstigen.

Das genaue Ausmaß der Resektion kann sich je nach Chirurgin bzw. Chirurg und deren/dessen Erfahrungen unterscheiden. Die folgenden Erläuterungen beschreiben die Operationsfelder in groben Zügen (2).

1.4.4.1 Standard Lymphadenektomie

Die Standard LA beschreibt das kleinste Operationsfeld. Hierbei wird das Fettgewebe im Gebiet entlang des n. obturatorius bis zur Gabelung der a. iliaca communis sowie der Fossa obturatoria ausgeräumt (78).

1.4.4.2 Extendierte Lymphadenektomie

Die extendierte LA umfasst ein wesentlich größeres Gebiet als die Standard LA. Hierbei wird im ersten Schritt das Fettgewebe auf sowie unter der v. iliaca externa bis zum n. genitofemoralis entfernt. Danach wird ausgehend von diesem Punkt das gesamte Fett bis zur Bifurkation der a. iliaca communis ausgeräumt. Hier wird bis zum Einsehen der aa. hypogastricae weiterpräpariert. Anschließend werden, ähnlich der Standard LA, die

obturatorischen Lymphknoten vorsichtig, um Schäden am Nerven zu verhindern, entfernt. Weiteres Gewebe wird bis zum Freilegen der vv. hypogastricae abpräpariert (Abb. 8). Bei manchen Vorgehensweisen kann ein Teil der a. iliaca communis bis zu Ureterkreuzung, sowie der gesamte Verlauf der inneren Iliakalgefäße skelettiert werden, um weiteres Gewebe zu gewinnen (2,78).

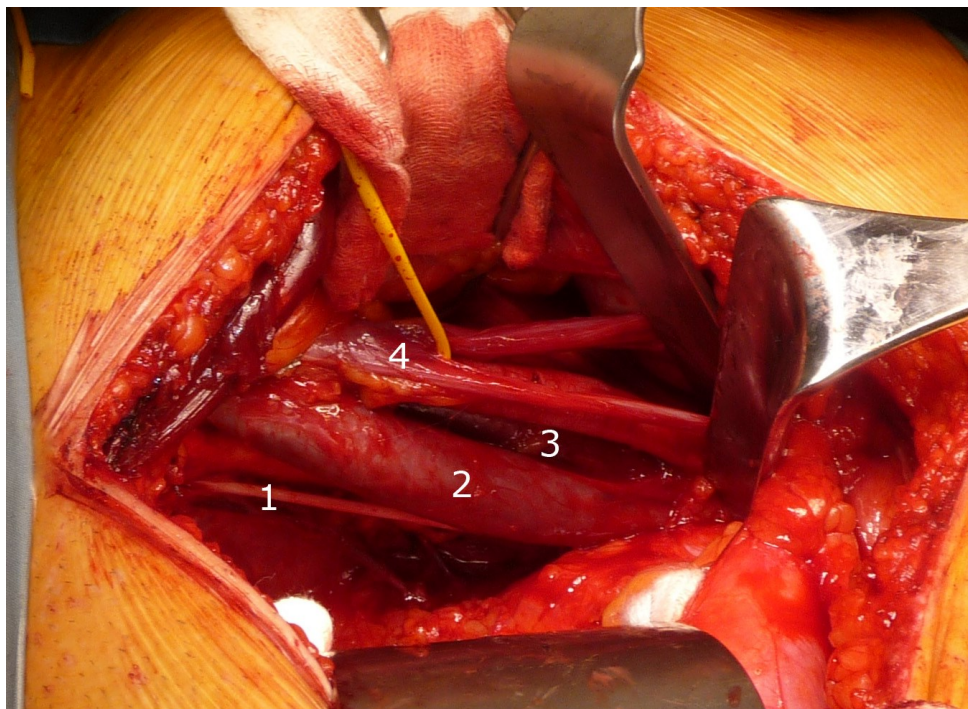


Abb. 8 Situs nach extendierter LA: 1 – n. obturatorius; 2 – a. iliaca externa; 3 – v. iliaca externa; 4 – Vasa testicularia (mittels Vessel Loop angeschlungen)

1.4.4.3 Wertigkeit der Lymphadenektomie in der Behandlung des Prostatakarzinoms

Die Durchführung jedweder Art der LA ist umstritten. Die Vorteile, die die Entfernung einer ausreichenden Menge an Lymphknoten hinsichtlich des richtigen Stagings des PCa bringen, stehen nicht unwesentlich erhöhten Raten an Komplikationen gegenüber.

Studien zeigten, dass eine extendierte LA die Morbidität während der Behandlung deutlich erhöhte. Ein Vergleich der beiden Vorgehensweisen zeigte in Studien ein bedeutend höheres Komplikationsrisiko für Patienten, die eine extendierte LA erhielten – wobei sowohl symptomatische als auch asymptomatische Lymphocelen die häufigsten Komplikationen darstellen.

Nach den aktuellen Richtlinien der EAU sollte eine LA bei Low-Risk Karzinomen überhaupt nicht vorgenommen werden, bei Intermediate-Risk hingegen erst ab einer

Wahrscheinlichkeit von mehr als 5% für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (Nomogramm). Im Gegenzug dazu ist jedoch bei High-Risk Karzinomen sowie lokal fortgeschrittenen Krankheitsbildern in jedem Fall eine LA durchzuführen (2,78,79).

1.4.5 Grundlagen der Lymphocele

Das Wort Lymphe leitet sich vom lateinischen Wort „Lympha“, einer römischen Göttin für frisches, klares Wasser, ab. Die Lymphe selbst besteht aus interstitieller Flüssigkeit, die in ihrer Zusammensetzung dem Blutplasma ähnelt, teilweise aber auch Gerinnungsfaktoren, weiße Blutkörperchen oder im Fall des Chylus auch Triglyceride enthalten kann – dies variiert je nach Lymphgefäß. Diese Gefäße transportieren ihren Inhalt bis zur v. subclavia sinistra um dann die gesamte Flüssigkeit wieder in den Blutkreislauf abzugeben. Bakterien bzw. Viren werden ebenfalls über diesen Weg in die Lymphknoten transportiert, wo sie durch Lymphozyten unschädlich gemacht und schlussendlich abgebaut werden. Ein invasiv wachsender, maligner Tumor kann sich dieses Netzwerk zu Nutze machen um seine Zellen zu verteilen und so Lymphknoten- oder Fernmetastasen verursachen (80).

Die Lymphocele wurde erstmals im Jahr 1955 von Mori et al. beschrieben und dort als Ansammlung von lymphatischer Flüssigkeit ohne erkennbares Epithel, dem Kennzeichen einer Zyste, bezeichnet (81).

Während der radikalen Prostatektomie werden unweigerlich Lymphgefäße geschädigt und durchtrennt. Eine nicht adäquate Unterbindung bzw. Clippung der Gefäße kann bis zu 2 Tage nach erfolgter Operation zu einer Wiedereröffnung der Lymphbahnen führen. Die austretende Lymphe kann eine Pseudozyste innerhalb eines Hohlraumes, wie beispielsweise dem Becken, bilden.

Die Bildung von Lymphocelen an sich stellt in den meisten Fällen keine Indikation für eine weitere Therapie dar. Nur ein geringer Anteil der Lymphocelen führt zu klinischen Symptomen. In der Literatur wird die Häufigkeit von Lymphocelen nach einer radikalen Prostatektomie zwischen 1,1-9,1% angegeben. Die tatsächliche Inzidenz liegt wahrscheinlich deutlich höher, da viele Lymphocelen einen klinisch stummen sowie selbstlimitierenden Verlauf aufweisen und somit nicht diagnostiziert werden können (82,83).

Häufig treten diese erst durch weitere Symptome klinisch in Erscheinung. So kann sich einerseits eine Beinschwellung, einhergehend mit Schmerzen oder tiefer Beinvenenthrombose zeigen. Andererseits kann die Manifestation einer Lymphocele im

kleinen Becken Grund für Obstipation, Ileus, abdominelle Schmerzen oder Pollakisurie sein. Eine simple Infektion der Lymphocele stellt die häufigste beobachtete Komplikation dar (80,82,83).

1.4.5.1 Risikofaktoren für die Entstehung

Derzeit sind nur wenige Risikofaktoren für die postoperative Bildung von Lymphocelen gesichert. Offensichtlich scheint hierbei die Ausdehnung und die Menge der entfernten Lymphknoten eine Rolle zu spielen. Je mehr Lymphgefäße zerstört und Lymphknoten entnommen werden, umso höher ist entsprechend das Risiko für die Bildung von Lymphocelen. Der zweite gesicherte Risikofaktor ist das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt (80).

Der gewählte operative Zugangsweg – trans- oder extraperitoneal – zeigte bisher keine aussagekräftigen Ergebnisse, hinsichtlich des Risikos der Lymphocelenbildung. Einige klinische Studien gehen allerdings davon aus, dass sich ein transperitoneales Vorgehen vorteilhaft auf die Entstehung von Lymphocelen auswirken kann, da aufgrund der Kommunikation mit dem Peritoneum die austretende Lymphflüssigkeit wieder resorbiert werden kann. Die Schlussfolgerung, dass daher auch eine peritoneale Fensterung nach erfolgreicher RRP mit extendierter LA zu besseren Ergebnissen führt, wurde bereits in einigen Studien untersucht, wobei sich leichte, aber schlussendlich nicht eindeutige Vorteile für die Patienten identifizieren ließen (84,85).

Das zu frühe Entfernen des Drains scheint ebenfalls auf die Pathogenese Einfluss zu nehmen. Danuser et al. untersuchten in ihrer Studie die Unterschiede in der Liegedauer der Drains und zeigten, dass trotz gemindertem Komfort der Patienten und potentiell erhöhten Kosten für das Krankenhaus die Erscheinungsrates von Lymphocelen deutlich zurückging (80,84).

Ferner zeigten Musch et al. in ihrer Studie, dass die Erfahrung der/des Operierenden ebenfalls Einfluss auf die Entstehung von Lymphocelen nimmt (86).

1.4.5.2 Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung von Lymphocelen gestaltet sich äußerst divers. Eine asymptotische zählt nach der Calvien-Dindo Klassifikation als Komplikation des Grades I, eine symptomatische allerdings bereits als Klasse III (80).

Eine perkutane Punktion und Drainage stellt die häufigste durchgeführte Therapie dar. Die Lymphocelen werden dabei entweder ultraschall- oder CT-gezielt punktiert und anschließend drainiert (80,87). Das Einsetzen eines dauerhaften Drains stellt hierbei eine Option zur längerfristigen Entlastung der umliegenden Strukturen dar und kann einer möglichen Thrombose, entstehend durch die Kompression der umliegenden venösen Strukturen, vorbeugen. Bei ausreichendem Rückgang der Lymphorrhoe kann dieser jederzeit wieder entfernt werden.

Sollte sich der gewünschte Effekt nicht einstellen, besteht die Möglichkeit der Installation eines sklerosierenden Wirkstoffes um den Hohlraum zu verschließen. Bei therapierefraktären oder rezidivierenden Lymphocelen kann als letzte Möglichkeit eine operative Obliteration der Lymphgefäße oder eine Fensterung der Lymphocelle vorgenommen werden (82).

1.4.6 Experimentelle Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms

Eine bereits länger beschriebene, jedoch als experimentell angesehene Therapie ist die Kryotherapie (gr. Kryo – Kälte). Bei dieser Therapie werden ultraschallgezielt Nadeln transperineal in die Prostata gestochen, in deren Spitzen während der Behandlung hochkomprimiertes Edelgas, meist Argon, expandiert. Dadurch wird umliegendes Gewebe rapide abgekühlt. Temperaturfühler zur Überwachung werden in die Prostata, bevorzugt an Stellen mit vorherigen positiven Biopsien sowie in den Denovillier'schen Raum gesetzt. Ein zuvor gelegter Blasenkatheter wird dabei zum Zirkulieren warmer Flüssigkeit genutzt um Urethra und Blasen Hals zu schützen. Die Behandlung besteht in der Regel aus 1-2 Zyklen, bei denen die Prostata auf -30°C abgekühlt und mehrere Minuten auf dieser Temperatur belassen wird (2,88).

Die Ergebnisse nach einer primäreren Kryoablation der Prostata zeigen ähnliche Raten des rezidivfreien Überlebens wie eine primäre Strahlentherapie. Cohen et al. zeigten, dass 80% der Patienten mit Low-Risk bzw. 45% der Patienten mit High-Risk Karzinomen ein rezidivfreies Überleben aufweisen. Nebenwirkungen, ähnlich jenen einer Strahlentherapie, werden bei der Kryotherapie nur selten beschrieben. So zeigte sich in einer Studie von Witzsch et al. lediglich bei 2-4% der Patienten eine dauerhafte Inkontinenz sowie bei weniger als 1% eine rektale Fistelbildung. Aufgrund der Nähe des NVB zeigten beinahe alle Männer einen Verlust ihrer Erektionsfähigkeit. Die Rückbildungsrate variierte dabei

sehr stark, wobei nur etwa ein Drittel der zuvor potenten Männer wieder ihre erektile Funktion zurückgewinnen konnte (88,89).

Einen minimalinvasiven, derzeit ebenfalls noch experimentellen Ansatz stellt die HIFU (High Intensity Focused Ultrasound – dt. Fokussierter Ultraschall mit hoher Intensität) dar. Unter Ultraschallwellen versteht man mechanische Schwingungen, deren Frequenz oberhalb der menschlichen Hörschwelle von ca. 16kHz liegen, welche aber dennoch mit menschlichem Gewebe interagieren können. Diagnostischer Ultraschall besitzt meist eine Frequenz von 1-20 MHz um die Wechselwirkungen mit dem umliegenden Gewebe niedrig zu halten. Bei einer HIFU Behandlung hingegen kommen wesentlich kleinere Wellenlängen, und somit ein höherer Energieeintrag, zum Einsatz. Die Schallwellen werden dabei durch eine akustische Linse gebündelt und durch das Gewebe geleitet, um in einem kleinen Volumen ihre Energie abzugeben. Es können somit bis zu 80°C erreicht werden – wesentlich über dem Grenzwert von 56°C, ab welchem ein sofortiger Zelltod auftritt. Um größere Bereiche behandeln zu können müssen die jeweils bestrahlten Einzelvolumina aneinandergereiht werden (2).

In Studien zeigten sich krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 61-95%, bei 8 Jahren ohne Krankheit sank sie jedoch auf 69-84%. Ähnliche Komplikationen wie bei anderen kurativen Ansätzen werden auch bei der HIFU beobachtet. Beobachtete Raten an Harnverhalt variierten von <1-34%, Harninkontinenz von <1-34% und Infektionen des unteren Harntrakts von 1,8-48%. Erektile Dysfunktion wurde als häufigste Komplikation in 20- >80% der Fälle beobachtet (90).

1.5 Therapie des biochemischen Rezidivs

Obwohl die radikale Prostatektomie, sowie andere kurative Ansätze durch Früherkennung und aufgeklärte Patienten stetig mehr zum Einsatz kommen, ihre Techniken und Vorgehensweisen kontinuierlich optimiert werden, zeigen eine große Menge an Männern selbst Jahre nach initialer Behandlung einen wiederkehrenden Anstieg des PSA über 0,2ng/ml. Dies wird als biochemisches Rezidiv bezeichnet. Studien legen nahe, dass 25-41% der Patienten, welche sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, ca. 10 Jahre nach erfolgreichem Eingriff ein Rezidiv aufweisen. Das präoperative PSA, der Gleason Score sowie das pathologische Stadium des Tumors zeigen einen deutlichen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs (2,91).

Die Mortalität jener Männer variiert ausgesprochen stark. So scheinen Patienten, die innerhalb von 3 Jahren nach erfolgter Operation ein biochemisches Rezidiv entwickeln, statistisch eine wesentlich höhere Mortalität aufzuweisen als andere. Ebenso scheint die Verdoppelungszeit des PSA (PSA Doubling Time, PSADT) und der initiale Gleason Score einen starken Einfluss darauf zu nehmen. Freedland et al. zeigten, dass das biochemische Rezidiv im Median 3 Jahre nach erfolgtem Eingriff entsteht. Sie stellten 5, 10 und 15 Jahre PCa-spezifische Überlebensraten des biochemischen Rezidivs von 93%, 73% und 55% fest. Pound et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass im Schnitt 8 Jahre zwischen erster Diagnose eines biochemischen Rezidivs und der Manifestation organferner Metastasen vergehen, sowie weitere 5 Jahre bis diese Metastasierung einen letalen Ausgang zeigt (92,93).

1.5.1 Salvage Radiotherapie

Die Salvage Radiotherapie (SRT), wenn richtig indiziert, stellt die bestmögliche Behandlung für das biochemische Rezidiv dar, wenn zuvor eine operative Entfernung der Prostata vorgenommen wurde. In Studien konnte ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 35-46% nachgewiesen werden, der direkte Einfluss auf die karzinombedingte Mortalität ist bisher allerdings nur unzureichend nachgewiesen. Die typischen Nebenwirkungen einer Strahlentherapie sind während dieser Behandlung nicht auszuschließen (2).

1.5.2 Salvage Prostatektomie

Vice Versa stellt die Salvage Prostatektomie (SP) eine operative Therapie des biochemischen Rezidivs dar, falls bei Patienten initial eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. So wurden bei bis zu 70% nach primärer Strahlentherapie bei Begutachtung des Gewebes noch Residuen des Karzinoms festgestellt. Ein BCR konnte bei 30-50% der Männer nach erfolgter Strahlentherapie gefunden werden. Das Ergebnis der Operation hängt dabei von ähnlichen Faktoren wie bei einer primären radikalen Prostatektomie ab: Gleason Score, PSA und Tumorstadium; jedoch kann eine kurz- bis mittelfristige Rezidivfreiheit bei 70% der Männer erreicht werden. Im Vergleich zu sofortiger Prostatektomie zeigt sich allerdings, bedingt durch Fibrose und andere Strahlenschäden, ein wesentlich höheres peri- und postoperatives Risiko Komplikationen zu erleiden. Beschrieben werden Inkontinenzraten von bis zu 32%, sowie massive Komplikationen wie die Verletzung des Rektums oder einer Anastomoseninsuffizienz in 15-32% der Fälle. Der

Einsatz einer erfahrenen Chirurgin bzw. eines erfahrenen Chirurgen sowie eine strenge Selektion der Patienten wird ausdrücklich empfohlen um ein unnötig hohes Risiko zu vermeiden (94,95).

1.5.3 Hormonelle Therapie

Der Einsatz einer hormonellen Therapie bei der Behandlung eines BCR zeigt in der Literatur durchwachsene Ergebnisse. So wurde in einigen Studien beschrieben, dass eine antiandrogene Therapie lediglich bei jenen Patienten erfolgreich ist, die eine PSADT von weniger als 12 Monaten aufwiesen – speziell wurde hier die Zeitspanne bis Auftreten organferner Metastasen beschrieben. Andere Studien hingegen wiesen sämtliche suspeziierten Vorteile als statistisch nicht signifikant zurück (94).

Aufgrund der für gewöhnlich langen Dauer bis zum Auftreten von Metastasen eines BCR wird die hormonelle Therapie aufgrund ihrer ausgeprägten Nebenwirkungen stark diskutiert (94,96).

1.6 Palliative Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakarzinoms

Ein palliatives Behandlungskonzept (lat. palliare – schützen, verbergen) zielt in erster Linie nicht darauf ab den Patienten zu heilen, sondern die mit der Krankheit verbundenen Symptome zu lindern oder deren Fortschreiten zu verlangsamen. Häufig wird dieses Konzept in unheilbaren, systemischen Stadien von malignen Erkrankungen eingesetzt oder wenn die Komorbiditäten eines Patienten schlicht keinen kurativen Heilungsversuch sinnvoll erscheinen lassen.

1.6.1 Watchful Waiting

Streng genommen ist das WW keine palliative Behandlung, sondern darunter wird vielmehr das Abwarten bis zu einem eventuell eintretenden klinischen Progress der Krankheit verstanden. Bei Auftreten neuer Symptome werden diese behandelt.

Durch den langsamen Verlauf gut differenzierter, lokal begrenzter Tumore sowie das oftmals hohe Alter der Patienten, in Kombination mit deren Komorbiditäten, stellt dieses Behandlungskonzept eine Alternative zur aktiven Therapie dar.

Ein Wechsel von diesem defensiven Regime zu einem aktiven ist natürlich zu jedem Zeitpunkt möglich und sollte je nach Progress und Zustand des Patienten individuell gewählt werden (5,79).

1.6.2 Hormontherapie

Die Zellen der Prostata sind in ihrer Funktion und Proliferation abhängig von Androgenen; das körpereigene Testosteron fördert somit Wachstum und Progression des PCa. Eine Blockade dieser führt zu einer Verlangsamung oder auch zu einem (vorübergehenden) Stopp des Fortschreitens der Erkrankung (2,5).

Physiologisch wird Testosteron zu rund 90% in den Leydigzellen der Hoden gebildet. Ihre Stimulation erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysenachse. Hierbei regt zuerst das Hormon GnRH die Hypophyse zur Ausschüttung von LH an, wodurch die Testosteronbildung gefördert wird (1,2).

Obwohl eine Hormontherapie eine äußerst wirkungsvolle Möglichkeit darstellt, die Progression eines PCa zu unterdrücken, so geht diese durch den Mangel an Hormonen oftmals mit vielfältigen Nebenwirkungen einher. Um Missverständnissen vorzubeugen müssen die Patienten über den nicht kurativen Ansatz dieser Therapie im Vorfeld aufgeklärt werden (47).

Grundsätzlich gibt es in der Antihormontherapie zwei Wirkprinzipien: Die Hemmung der Ausschüttung von Testosteron sowie die Blockade der Zielzellen (5).

Die älteste Methode der Hemmung der Androgenausschüttung bildet die chirurgische Kastration. Durch die bilaterale Orchiectomie, also der operativen Entfernung des Hodengewebes, wird eine schnelle, effektive und auch kostengünstige Methode der Androgendeprivation erreicht. Vorteilhaft zeigen sich hier die niedrige Morbidität des Eingriffs, sowie eine verringerte Menge an Nachsorgeuntersuchungen im Vergleich zur medikamentösen Therapie. Allerdings handelt es sich um einen irreversiblen Eingriff, der jüngeren Männern häufig, zusätzlich zu den hormonellen Nebenwirkungen, psychische Probleme bereiten kann (1,2).

Den heutigen Standard der medikamentösen Therapie bildet die Gabe von GnRH Analoga (z.B.: Leuprorelin, Goserelin) bzw GnRH Antagonisten (Degarelix). Erstere besetzen die Rezeptoren innerhalb der Hypophyse und führen somit zu einem initialen LH und folgendem Testosteronanstieg („Flare-Phänomen“). Anschließend haben sie allerdings einen langfristigen Abfall des Testosteronspiegels zur Folge. Zu Beginn empfiehlt sich eine Kombination mit einem Androgenrezeptorblocker über wenige Wochen. GnRH

Analoga werden normalerweise in Intervallen von 1, 3 oder 6 Monaten, abhängig vom Wirkstoff, parenteral verabreicht.

Weiters findet der GnRH Antagonist Degarelix Verwendung im klinischen Alltag. Nach der Initialdosis muss das Medikament in regelmäßigen Abständen monatlich subkutan verabreicht werden. Bei GnRH Antagonisten wird kein Flare-Phänomen beobachtet (2,5,70,97).

Antiandrogene (z.B.: Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid) wirken im Gegensatz dazu direkt an der Zelle und blockieren mittels kompetitiver Hemmung Androgenrezeptoren. In der Monotherapie werden sie ausschließlich für die Behandlung des lokal begrenzten PCa eingesetzt, in Kombination aber, als sogenannte maximale Androgenblockade, auch bei metastasiertem PCa. Im Vergleich mit einer Monotherapie zeigte dieses Therapieregime in Studien einen kleinen Überlebensvorteil, der jedoch mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht (5,70).

Steroidale Antiandrogene (Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat) finden wegen ihrer teils toxischen, teils nicht hinreichend gesicherten Wirkung kaum mehr Verwendung im klinischen Alltag (97).

Aufgrund des Testosteronmangels treten mehrere für den Patienten sehr belastende Nebenwirkungen, wie beispielsweise Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Libidoverlust oder Hitzewallungen auf. Diese sind meist nur mithilfe weiterer medikamentöser Therapie oder Bestrahlung behandelbar (5).

1.6.2.1 Das kastrationsresistente Prostatakarzinom

Obwohl die meisten Patienten initial meist sehr gut auf die antiandrogene Therapie ansprechen, zeigt sich häufig im weiteren Verlauf, meist nach etwa 20 bis 30 Monaten, eine Tumorprogression – zu Beginn durch einen Anstieg des PSA im Blut. Dies führte zur Annahme, dass das Karzinom im Verlauf der Therapie eine Resistenz entwickeln kann und zumindest teilweise seine Abhängigkeit von Androgenen verliert. Um von einem CRPC (Castration Resistant Prostate Cancer) ausgehen zu können muss nach aktuellen EAU Richtlinien der Testosteronspiegel im Kastrationsbereich (<50ng/ml bzw. 1,7nmol/l) liegen, während das PSA, unter mindestens 4 wöchiger Therapie, in 3 Messungen weiter steigt oder eine Progredienz der Metastasen vorliegt (70,98).

Durch die verstärkte Forschung der letzten Jahre auf diesem Gebiet gestaltet sich die aktuelle Therapie des CRPC ausgesprochen schwierig. Spezifische Therapien für

Subgruppen der erkrankten Patienten fanden Einzug in den klinischen Alltag. Im Folgenden werden nur einige der möglichen Wirkstoffe erklärt, da eine ausführliche Behandlung dieser Erkrankung nicht Thema dieser Arbeit ist.

So können Chemotherapeutika wie Docetaxel oder Cabazitaxel bei der Behandlung des CRCP eingesetzt werden, aber auch Medikamente die, die Androgensynthese blockieren können. Hier kommen beispielsweise der CYP17 Inhibitor Abiraterone und der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zur Anwendung. Weiters kann auch ²²³Radium-Dichlorid verwendet werden.

Diese Liste erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit und soll nur zum Überblick über die große Auswahl an Medikamentenklassen geben, die in der Behandlung des CRCP verwendet werden, dienen. Es ist somit essenziell, die Therapie genau auf die Beschwerden des Patienten anzupassen um eine möglichst gute Chance auf Heilung, oder zumindest Beschwerdefreiheit, erreichen zu können (47,70,99).

1.6.3 Strahlentherapie

Eine palliative, perkutane Strahlentherapie stellt für Patienten mit metastasiertem PCa oftmals eine gut tolerierbare, wenig schmerzhaft Behandlung dar. Indikation zu einer akuten Strahlentherapie ist eine Querschnittslähmung, welche durch Myelokompression infolge von Knochenmetastasen entstehen kann. Weiters besteht eine dringende Indikation, wenn es aufgrund von Metastasen der Wirbelsäule oder anderen tragenden Knochen zu starken bis unkontrollierbaren Schmerzen kommt.

Eine direkte Bestrahlung des Primärtumors wird selten in Erwägung gezogen, sollte aber dennoch durchgeführt werden wenn es zu rezidivierenden starken Blutungen oder einer drohenden Okklusion der Ureteren bzw. des Darmes kommt. Dieses Vorgehen stellt jedoch aufgrund seiner mäßig guten Ergebnisse nur einen letzten Ausweg dar. (5,79).

1.6.4 Unterstützende Maßnahmen

Zusätzlich zu den oben genannten Therapieoptionen ist eine adäquate Behandlung der Schmerzproblematik, unter anderem ausgelöst durch Skelettmetastasen, essenziell.

Aufgrund des meist hohen Alters der Patienten empfiehlt sich eine osteoprotektive Therapie mittels Vitamin D und Kalzium, meist in Kombination mit Bisphosphonaten (Zolderonsäure) oder dem monoklonalen Antikörper Denosumab. Diese wirken einerseits

gegen den physiologischen, durch das Alter bedingten Abbau und andererseits auch gegen maligne, destruktive Prozesse der Knochen (5,47).

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Anämie werden häufig beobachtet und sollten entsprechend ihres Auftretens mit diätetischen oder medikamentösen Methoden behandelt werden. Eine psychologische Betreuung durch Fachpersonal bei Einsetzen von Depressionen oder Angstzuständen wird ebenfalls empfohlen.

Weiters können auch operative Maßnahmen zur Unterstützung des Patienten angeboten werden. Bei Kompression und folgendem Verschluss eines Harnleiters kann so eine Harnleiterschienung oder als letzte Möglichkeit die Anlage eines Nephrostoma erfolgen. Ähnlich kann bei drohender Okklusion des Darms ein Darmstoma angelegt werden um einen Darmverschluss zu verhindern.

Regelmäßige Kontrollen und Re-Evaluation zählen zu den Kernelementen einer korrekten supportiven Behandlung (47,70).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Inklusionskriterien

In diese Studie wurden Patienten inkludiert, welche sich im Zeitraum von 26.11.2013 bis 9.3.2017 einer RRP an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz unterzogen haben und an einem bioptisch gesicherten PCa erkrankt waren. Exkludiert wurden einzig Patienten, bei denen ein Tumor entfernt wurde, dessen Ursprung nicht in prostatichem Gewebe lag.

Bei Patienten mit LA wurden eine Standard- und extendierte Variante der LA unterschieden und wie folgt definiert: Die Standard LA als die Ausräumung des Gebietes entlang des n. obturatorius bis zur Gabelung der a. iliaca communis sowie der gesamten Fossa obturatoria. Bei extendierter LA erfolgt zusätzlich die Präparation bis zum Freilegen der vv. hypogastricae und Skelettierung der a. iliaca communis bis auf die Höhe der Ureterkreuzung, gemeinsam mit dem gesamten Verlauf der inneren Iliakalgefäße. Eine breite Eröffnung des Peritoneums wurde in einigen Fällen bei extendierter LA durchgeführt um eine Verbesserung des Lymphabflusses zu ermöglichen.

Die Überstellung der Präparate erfolge nach ihrer Größe und Lage entweder en-bloc oder in einzelnen kleineren Teilen an das hauseigene Institut für Pathologie. Diese wurden fixiert, in Paraffin eingebettet und mithilfe einer Hämatoxylin-Eosin Färbung in adäquater Schnittdicke histopathologisch analysiert.

2.2 Methoden der Datenbeschaffung

Insgesamt wurden 337 Patienten in die Studie inkludiert und deren Daten retrospektiv analysiert. Die erforderlichen Patientendaten wurden aus dem EDV-System „Medocs“ des LKH Graz entnommen und in die Prostatakrebs-Datenbank der Universitätsklinik für Urologie eingepflegt.

Die erhobenen Werte umfassten: Alter, Gewicht, operationsspezifische Daten (Operationszeit, Datum, Operateur/in und Art der Operation), klinische Angaben zum Krankheitsstadium (TNM-Stadium, Gleason Score, PSA, Biopsieergebnisse) sowie pathologisch gesicherte Diagnosen (TNM-Stadium, Anzahl entfernter Lymphknoten, Anzahl positive Lymphknoten).

Der postoperative Verlauf wurde anhand späterer stationärer Aufnahmen in Krankenhäusern der KAGes innerhalb eines Jahres verfolgt. Somit konnten Komplikationen Grad III (punktionswürdige, symptomatische Lymphozele) und Grad IV nach Clavien-Dindo (Pulmonalarterienembolie, PAE) erhoben werden.

2.3 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Statistical Package for the Social Science (SPSS, Version 23.0 IBM, USA).

Mithilfe der deskriptiven Datenanalyse wurde die erhobene Population untersucht und mithilfe statistischer Kennzahlen charakterisiert.

Die weitere Datenanalyse erfolgte mittels bivariater Korrelationsanalysen. Hierbei wurde einerseits der Zusammenhang der Vorgehensweise der LA mit den erhobenen Kenngrößen (Alter, BMI, Operationszeit, Jackson-Drain Liegedauer, Anzahl entfernter Lymphknoten sowie Anzahl positiver Lymphknoten) untersucht.

Anschließend wurde das Auftreten von erhobenen Komplikationen in Zusammenhang mit dem Ausmaß der LA mithilfe von Kreuztabellen analysiert.

Final wurde die Kohorte, welche eine extendierte LA erhalten hatte, nochmals in 2 Subgruppen aufgespalten: Patienten deren Peritoneum eröffnet wurde und Patienten, bei denen dies nicht geschah. Diese Subgruppe wurde anhand der gleichen Gesichtspunkte wie oben erläutert untersucht.

Ergebnisse mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha < 0.05$ gleichbedeutend mit dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurden in dieser Arbeit als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 337 Patienten untersucht, deren durchschnittliches Alter bei 62 Jahren (95% KI: 60,32 - 61,68) lag. Bei 140 Patienten (41,5%) wurde keine LA durchgeführt, bei 101 (30%) eine Standard LA und bei 96 Patienten (28,5%) eine extendierte LA. Es wurde bei 36 Patienten mit extendierter LA zusätzlich eine breite Öffnung des Peritoneums im Sinne einer sogenannten Fensterung durchgeführt.

Bei 20 der 337 Patienten (5,9%) wurde im Follow-Up eine Lymphozele (Komplikation Grad III nach Clavien-Dindo) nachgewiesen. Davon trat bei 17 (85%) Patienten eine einseitige, bei 3 (15%) Patienten eine beidseitige Lymphozele auf.

Sämtliche festgestellten Lymphocelen wurden im Verlauf punktiert. Dabei fanden 5 der Punktionen ultraschall- und 3 CT-gezielt statt. Bei den verbleibenden 12 Patienten wurde keine Angabe zur Art der Punktion dokumentiert.

Bei 4 Patienten (1,2%) wurde ein behandlungspflichtiger Infekt der Lymphozele im Verlauf ersichtlich, welcher eine stationäre Wiederaufnahme erforderte. Bei einem Mann (0,3%) trat postoperativ eine Schwellung des Beins auf.

Ein postoperatives thromboembolisches Geschehen (Komplikation Grad IV nach Clavien-Dindo) während des Follow-Up Zeitraumes konnte bei insgesamt 6 der 337 Patienten (1,8%) nachgewiesen werden, wobei allerdings keiner der Patienten an dieser Komplikation verstarb.

Nachfolgend werden die bereits erwähnten Kenngrößen getrennt nach Gruppen evaluiert: Gruppe 1 bestand aus Patienten ohne LA und umfasste 140 Patienten (41,5%), Gruppe 2 bestand aus Patienten mit Standard LA (101 Patienten, 30%), und Gruppe 3 aus Männern bei denen eine extendierte LA durchgeführt wurde (96 Patienten, 38,5%).

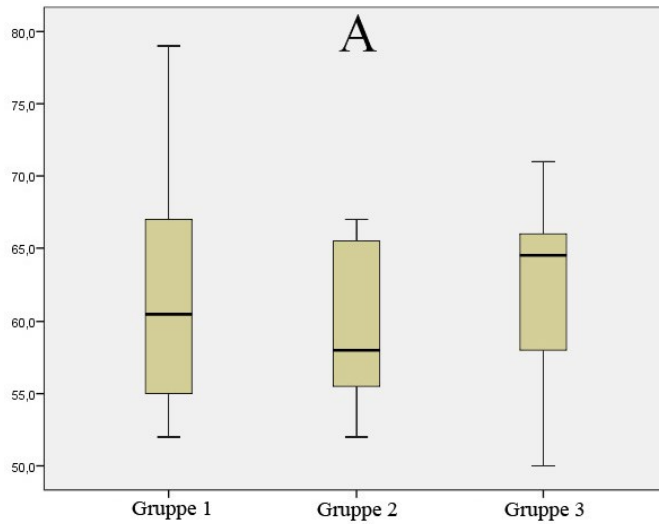
Der Vergleich der prä- und postoperativen Parameter wird in Tabelle 5 mithilfe der arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt; einige maßgebliche Parameter werden gesondert in Abb. 9 gezeigt.

Lymphocelen konnten bei Patienten ohne LA nicht beobachtet werden, nach Standard LA traten jedoch im Follow-Up 5 Lymphocelen und bei jenen mit extendierter LA 15 auf – allesamt als behandlungspflichtig eingestuft ($p < 0,01$).

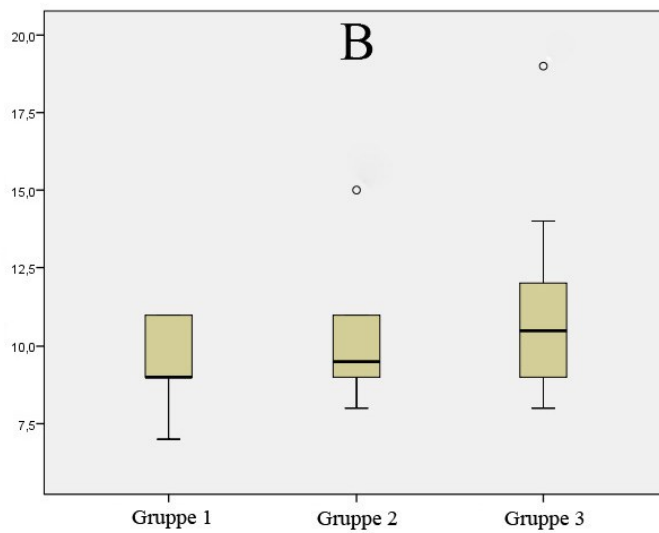
Die Zahl der entfernten Lymphknoten wird bei Männern der Gruppe 1 nicht erwähnt, da kein Gewebe gezielt entfernt wurde und sie zufällig im umgebenden Fettgewebe der Prostata gefunden wurden. In Gruppe 2 und 3 wurden durchschnittlich 9,95 bzw. 17,9 ($p<0,01$) Lymphknoten entfernt. In Gruppe 1 traten bei keinem der Männer histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen auf, in Gruppe 2 hingegen bei 4 (3,9%) und in Gruppe 3 bei 18 (18,8%).

	Keine LA n=140	Standard LA n=101	Extendierte LA n=96	Alpha
	Angabe in Mittelwert (Standardabweichung)			
Alter (in Jahren)	60,9 (6,1)	62,3 (6,4)	62,9 (6,6)	$p<0,05$
Gleason Score (Median)	7	7	8	$p<0,01$
PSA (in ng/ml)	6,5 (2,5)	6,9 (4,4)	11,7 (21,8)	$p<0,01$
Postoperativer Aufenthalt (in d)	10,1 (1,6)	10,6 (3,6)	10,8 (2,8)	$p<0,05$
BMI (in kg/m ²)	27,1(3,3)	27,4 (3,4)	27,7 (3,2)	$p=0,19$
Liegedauer der Drainage (in d)	4,0 (1,9)	6,6 (6,0)	8,4 (8,9)	$p<0,01$
Operationszeit (in min.)	160 (47)	165 (36)	217 (78)	$p<0,01$
Entfernte Lymphknoten	Nicht anwendbar	9,95 (5,9)	17,9 (7,8)	$p<0,01$
	Angabe als absolutes Auftreten			
Lymphocelen	0	5	15	$p<0,01$
komplizierte Lymphocelen	0	0	4	$p<0,01$
Embolien	2	0	4	$p=0,16$

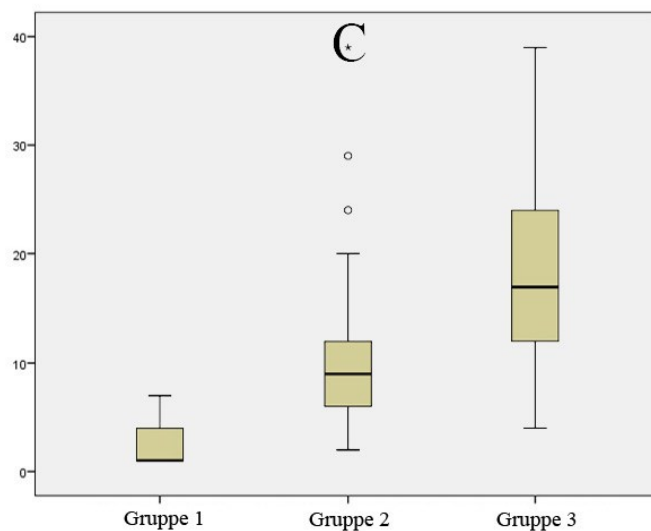
Tabelle 5 Errechnete Korrelationen der Kenngrößen zwischen den einzelnen Gruppen



$p < 0,05$



$p < 0,05$



$p < 0,01$

Abb. 9 Boxplot zum Vergleich der Gruppen: 1 (keine LA), 2 (Standard LA) und 3 (extendede LA)
A) Alter; **B)** Postoperativer stationärer Aufenthalt; **C)** Anzahl der entfernten Lymphknoten

Beim Vergleich der extendierten LA mit und ohne peritonealer Eröffnung (Tabelle 6) zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten der peritonealen Fensterung. Unter anderem hinsichtlich der Lymphorrhoeedauer (9,8d vs. 5,9d) sowie dem postoperativen Aufenthalt (11,5d vs. 9,5d).

	Keine Fensterung (n=60)	Fensterung des Peritoneum (n=36)	Alpha
	Angabe in Mittelwert (Standardabweichung)		
Alter (in Jahren)	62,9 (7,1)	63,0 (5,8)	p>0,9
PSA (in ng/ml)	11,1 (11,89)	12,7 (32,34)	p>0,7
Gleason Score	7,8	7,9	p>0,25
Liegedauer der Drainage (in d)	9,8 (10,8)	5,9d (2,7)	p<0,05
Operationsdauer (in min.)	227 (78)	200 (76,5)	p=0,13
Postoperativer Aufenthalt (in d)	11,5 (2,9)	9,5 (1,8)	p<0,01
Entfernte Lymphknoten	15,8 (7,8)	21,3 (7,1)	p<0,01
	Angabe als absolutes Auftreten		
Lymphocelen	12	3	p=0,13
Komplizierte Lymphocelen	2	2	p>0,60
Embolien	3	1	p>0,60

Tabelle 6 Vergleich der extendierten LA mit und ohne peritonealer Öffnung.

Das Auftreten von symptomatischen Lymphocelen zeigte keinerlei signifikanten Zusammenhang mit den Variablen Alter (p=0,76), BMI (p=0,94), präoperativem PSA (p=0,23), pathologisch festgestelltem Tumorstadium (p=0,22), Gleason Score (p=0,65) oder Dauer der Operation (p=0,11). Ein Zusammenhang mit der Menge an entfernten Lymphknoten zeigte lediglich einen Trend auf (p=0,08). Ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Auftreten von Lymphocelen zeigte sich einzig hinsichtlich der Art der LA (p<0,01).

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen und der Operationsmethode (Standard LA bzw. extendierte LA) kann nicht bestätigt werden (p<0,16); die peritoneale Fensterung wies ebenfalls keine Vorteile auf (p<0,6). Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem thromboembolischen Ereignis mit der Anzahl an entfernten Lymphknoten (p=0,02) sowie dem Auftreten von symptomatischen Lymphocelen (p<0,01).

4 Diskussion

Die radikale Prostatektomie ist derzeit die am häufigsten verwendete kurative Behandlungsmethode des lokalisierten PCa. Die einzige derzeit verlässliche Methode des korrekten Lymphknotenstagings ist die Entfernung der Lymphknoten im Abflussgebiet der Prostata. Der LA wird dabei in den gängigen Leitlinien, unter anderem jenen der EAU und der DGU, ein hoher Stellenwert beigemessen, sofern gewisse Voraussetzungen erfüllt sind. Die Indikation zur Durchführung einer Standard- bzw. extended LA variiert jedoch hierbei in den Leitlinien. So empfehlen die Deutschen S3 Leitlinien eine extended LA erst bei einem High-Risk, die EAU jedoch bereits ab einem Intermediate-Risk Karzinom mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 5% für Lymphknotenmetastasen. Der Grund hierfür liegt im vermehrten Auftreten postoperativer Komplikationen, wie beispielsweise Lymphocelen.

Die extended LA steht besonders im Verdacht verstärkt Lymphabflussstörungen zu verursachen – bei gleichzeitiger reger Diskussion, ob dadurch ein Vorteil bezüglich der Menge entfernter Lymphknoten oder des gesamten Überlebens entsteht.

In der vorliegenden Studie wurde daher die Häufigkeit der klinisch in Erscheinung getretenen Komplikationen, insbesondere Lymphocelen und thromboembolische Ereignisse, bei Patienten nach RRP untersucht. Gleichzeitig wurde jedoch auch die Menge und Dignität der entfernten Lymphknoten erhoben um sowohl das Risiko als auch den Nutzen einer Standard bzw. extended LA vergleichen zu können.

Im Folgenden werden auch Studien diskutiert, deren Grundlage nicht die RRP, sondern eine laparoskopische Variation der radikalen Prostatektomie ist. Die Vergleichbarkeit wurde hierbei in einer Studie von Polcari et al. nachgewiesen, welche die Anzahl entfernter Lymphknoten sowie das Patientenkollektiv bei einer RRP und RARP gegenüberstellte und keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellte (100).

Heers et al. untersuchten das Auftreten und die Risikofaktoren von Lymphocelen bei einer LA nach RRP (82). Das Alter mit durchschnittlich 66 Jahren sowie die Kohortengröße von 454 Patienten bilden eine gute Vergleichsbasis mit der vorliegenden Studie. Es zeigte sich mit 2,6% (n=12) des gesamten Patientenkollektives eine etwas geringere Rate an

interventionsbedürftigen Lymphocelen, verglichen mit den hier festgestellten 5,9% (n=20). Im Gegensatz zu dieser Studie führte die Arbeitsgruppe um Heers allerdings Screenings durch, wobei bei 15,4% aller Patienten eine Flüssigkeitsansammlung detektiert wurde. Ähnlich der Studie von Heers et al. wiesen klinische Risikofaktoren wie Alter, Operationszeit und BMI in dieser Studie ebenfalls keinerlei signifikanten Zusammenhang mit der Bildung postoperativer Lymphocelen auf.

Analog zur Studie von Heers et al. zeigte sich ebenso kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an entfernten Lymphknoten und der Bildung von Lymphocelen. Zu beachten ist jedoch, dass eine deutliche Differenz der entfernten Lymphknoten zwischen den beiden Studien vorliegt. Heers et al. beschreiben bei Auftreten von Lymphocelen durchschnittlich 10 entfernte Lymphknoten, im Gegensatz zu im Mittel 9 entfernten bei Nichtauftreten. Im hier untersuchten Kollektiv wurden bei Patienten mit LA ohne Lymphocelenbildung durchschnittlich 13, bei Patienten mit symptomatischen Lymphocelen im Mittel 17,5 Lymphknoten entfernt. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Differenz liegt darin, dass in der vorher erwähnten Studie nicht zwischen Standard und extendierter LA unterschieden wurde. Wird ausschließlich die Patientengruppe mit Standard LA zur Auswertung herangezogen, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie sie von der Arbeitsgruppe um Heers beschrieben wurden. Um möglicherweise dennoch vorhandene Zusammenhänge aufzudecken empfiehlt sich daher die Durchführung weiterer Studien mit größeren Kohorten – die Differenzierung der Art der LA könnte hierbei essenziell sein.

Ferner zeigen beide Kollektive, dass das Auftreten von Lymphocelen häufig mit einer längeren postoperativen Hospitalisierung vergesellschaftet ist.

In einer im Jahr 2006 publizierten Studie von Briganti et al. wurde ebenfalls eine kontinuierliche Kohorte von Patienten hinsichtlich der Komplikationsrate nach RRP untersucht. Diese zeigte, dass die Bildung von Lymphocelen mit zunehmender Ausdehnung der LA steigt. Bei Patienten mit extendierter LA wurden in 10,3% der Fälle, verglichen mit 4,6% der Patienten nach Standard LA, Lymphocelen festgestellt. Diese Werte können mit den hier erhobenen Daten sehr gut verglichen und auch bestätigt werden. In der hiesigen Population fielen bei insgesamt 15,6% (15) der Patienten aus Gruppe 3 Lymphocelen auf, während es in Gruppe 2 lediglich 4,9% (5 Patienten) waren. Briganti et al. stellten fest, dass sich das Risiko Lymphocelen zu entwickeln verdreifacht

wenn eine extendierte LA vorgenommen wurde. Insgesamt ergab sich eine Lymphocelenrate bei Patienten mit LA von 9,1%, welche durchaus mit der Rate (10,1%) dieser Studie vergleichbar ist (101).

Die Operationsdauer wurde nach Briganti et al. für beide LA Varianten mit durchschnittlich 134min. bzw. 133min. als konstant angegeben; dies ließ sich in dieser Studie nicht bestätigen. Vielmehr zeigte sich mit 165min. bzw. 216min. ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt darin, dass in dieser Studie die Daten von insgesamt 9 unterschiedlichen Operierenden inkludiert wurden, wogegen Briganti et al. diesbezüglich keine Angaben machten. Es ist naheliegend, dass in einem heterogenen Kollektiv von Operierenden die Operationszeiten deutlich stärker schwanken als in einem möglicherweise wesentlich kleinerem.

Ein weiterer beachtenswerter Unterschied der beiden Studien liegt im postoperativen Aufenthalt der Patienten, dieser unterscheidet sich in der vorliegenden Studie zwischen Gruppe 2 und 3 kaum. Briganti et al. wiesen bei Patienten mit extendierter LA, verglichen zu jenen mit Standard LA, eine im Mittel 1,5d längere Hospitalisierung, nach. Hierbei zeigten sie allerdings grundsätzlich einen kürzeren stationären Aufenthalt von 9,9d bzw. 8,2d – verglichen mit einer in dieser Studie festgestellten durchschnittlichen Hospitalisierung von 10,6d bzw. 10,8d. Diese Abweichung legt die Vermutung nahe, dass die grundsätzlich längere Aufenthaltsdauer von Patienten in dieser Studie einen möglichen Zusammenhang, ähnlich jenem von Briganti et al., verschleiern könnte. Ein weiterer Erklärungsansatz liegt in einer übermäßig langen Hospitalisierung der Patienten mit Standard LA, eine Entlassung könnte möglicherweise früher erfolgen. Allerdings wurden Patienten in unserer Studie bereits einen Tag vor geplanter Operation stationär aufgenommen, wogegen dies in anderen Krankenanstalten bzw. Ländern meist am selben Tag geschieht.

Die erhobenen Komplikationen Grad IV nach Clavien-Dindo, PAE und tiefe Beinvenenthrombose, zeigten in beiden Studien keinerlei signifikanten Zusammenhang mit der Art der LA.

Erwähnenswert ist allerdings, dass Briganti et al. eine LA als „extendiert“ definierten, sobald den Patienten mehr als 10 Lymphknoten entfernt wurden. In der hier durchgeführten, retrospektiven Analyse wurde die LA jedoch über ihr operatives Template definiert. Vergleiche müssen daher kritisch betrachtet werden, da in dieser Studie bei zahlreichen Patienten mehr als 10 Lymphknoten während einer Standard LA entfernt wurden.

Entsprechend der bisher diskutierten Häufung von Lymphocelen, augenscheinlich durch die Menge an entferntem und geschädigtem Gewebe begünstigt, steigt somit auch die Notwendigkeit einer postoperativen perkutanen Drainage der Lymphe. Im Durchschnitt dauert diese bei Patienten mit entfernten Lymphknoten um 2,5d (Gruppe 2) bzw. 4,5d (Gruppe 3) länger als bei jenen ohne LA. Das Erfordernis für eine ausreichend lange Liegedauer der perkutanen Drainage wurde hierbei von einer Arbeitsgruppe um Danuser bestätigt. Sie zeigten, dass eine kurzzeitige, weniger als 7 Tage dauernde Drainage das Risiko, Lymphocelen zu entwickeln deutlich steigerte (84). In der hier vorliegenden Studie konnte eine deutlich verlängerte Liegedauer der Drainage bei Patienten mit LA nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Liegedauer und dem Auftreten von Lymphocelen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dies ist damit begründbar dass in der untersuchten Kohorte das Drain deutlich länger als von Danuser et al. empfohlen belassen wurde und somit bereits eine ausreichende Drainagedauer erreicht werden konnte. Erwähnenswert ist dennoch, dass die Arbeitsgruppe um Danuser bei Patienten nach einer RARP kein erhöhtes Risiko für die Bildung von Lymphocelen beschrieb – selbst wenn postoperativ kein Drain eingesetzt wurde.

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt somit der Vergleich der offenen Prostatektomie mit ihrer laparoskopischen Variante dar. Obwohl beide Operationen als gleichwertig angesehen werden, scheint sich in der Literatur ein Vorteil hinsichtlich der Lymphocelenbildung zugunsten der LRP zu zeigen. Wie bereits erwähnt zeigte die Studie von Danuser et al., dass Patienten nach LARP ohne eingelegtem Drain weniger Lymphocelen entwickelten als ein vergleichbares Kollektiv nach RRP mit Drainage (84). Ferner konnte eine Arbeit von Manferrari et al. mithilfe einer Singlecenter-Studie zeigen, dass lediglich rund 1% ihres Patientenkollektives nach LARP Lymphocelen entwickelten. Eine Arbeitsgruppe um Hruza zeigte in einer, beinahe 2.200 Patienten inkludierenden Studie, ähnliche Ergebnisse. So entwickelten sich lediglich bei 0,55% ihres Kollektivs Lymphocelen; dieser ausgesprochen geringe Anteil trat ausschließlich nach einer extraperitonealen Variation der LRP auf. Nach eingehender Betrachtung weisen diese Studien allerdings eine durchwegs schlechte Vergleichbarkeit mit vorliegender auf, da das Auftreten von Lymphocelen lediglich kurz als Komplikation abgehandelt und oftmals nicht ausreichend behandelt wird (102).

Darüber hinaus gestaltet es sich schwierig rezente Literatur zu finden, die einen hinreichenden Vergleich beider Modalitäten bezüglich der Auftrittswahrscheinlichkeit von Lymphocelen gibt, um zu einem konklusiven Schluss zu gelangen. Die Art der LA findet nur in seltenen Fällen Erwähnung in Arbeiten, welche Komplikationen nach radikaler Prostatektomie behandeln. Es besteht somit die Notwendigkeit, weitere Forschungen auf diesem Gebiet anzustellen um die beiden Operationsmethoden näher zu vergleichen, mögliche Vorteile klar benennen und in Folge im klinischen Alltag nutzbar zu machen.

Das Auftreten schwerwiegender Komplikationen Grad IV nach Clavien-Dindo, PAE oder tiefe Beinvenenthrombose, stellt in Zusammenhang mit Lymphocelen ein rege diskutiertes Thema dar. Es wird angenommen, dass Lymphocelen, aufgrund ihrer anatomischen Nähe zu Gefäßen, diese komprimieren und in weiterer Folge zu thromboembolischen Ereignissen führen können. Mehrere Arbeitsgruppen konnten dabei keinerlei Zusammenhang zwischen der Art der LA und dem Auftreten eines solchen Geschehens nachweisen (101,103). Diese Studie zeigte hingegen eine Korrelation zwischen dem Auffinden von Lymphocelen und dem Eintreten von thromboembolischen Ereignissen; eine Auffälligkeit, welche bereits von Heinzer et al. im Jahr 1998 beschrieben wurde (104). Patienten erhielten im LKH Graz bis zum 28. postoperativen Tag eine subkutan verabreichten Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularem Heparin – in der Regel Enoxaparin. Ein möglicher Nutzen der Fortführung dieser Antikoagulation bei Auftreten von Lymphocelen ist nicht erforscht.

Eine peritoneale, bilaterale Fensterung, erstmals beschrieben von Stolzenburg et al. steht im Verdacht, die Rate an Lymphocelen zu senken, da das Extravasat durch das Peritoneum resorbiert werden kann (85); diese Annahme konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden ($p=0,13$), obwohl das untersuchte Kollektiv wesentlich größer als jenes der Erstbeschreibung war. Aufgrund des derzeitigen Mangels an weiterführender Fachliteratur gestaltet sich die Diskussion dieser widersprüchlichen Ergebnisse sehr schwierig. Somit kann ohne weitere Studien mit größeren Kohorten keine eindeutige Empfehlung bezüglich dieses Vorgehens abgegeben werden.

Die zweite Hauptzielgröße dieser Studie lag in der Evaluation der Menge an entfernten Lymphknoten, sowie des Anteils an festgestellten Lymphknotenmetastasen. Weingärtner et al. beschrieben in einer post mortem Studie die Notwendigkeit mindestens 20

Lymphknoten zu entfernen, um eine ausreichend gesicherte Aussage hinsichtlich der Metastasenfreiheit geben zu können (105). Die Anzahl der in dieser Studie histologisch gesicherten Lymphknoten lag dabei für Gruppe 2 mit durchschnittlich 9,9 weit unter diesem empfohlenen Wert; bei Gruppe 3 hingegen näherte sich die Anzahl an entfernten Lymphknoten mit im Schnitt 17,9 deutlich weiter an oben beschriebenen Wert an. Im Vergleich mit anderen Arbeiten fügen sich diese Ergebnisse gut in den internationalen Schnitt ein (82,103,106). Ferner wiesen Fossati et al. in einer kürzlich publizierten Studie nach, dass Patienten mit einer größeren Anzahl an entfernten Lymphknoten nach einer RRP mit LA seltener eine SRT benötigten (107).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenso bei der Anzahl positiver Lymphknoten. Bei insgesamt 22 Patienten (6,5%) wurde mindestens 1 befallener Lymphknoten entfernt. Von diesen befinden sich 4 in Gruppe 2 (3,9%) und 18 in Gruppe 3 (18,8%). Dieser massive Unterschied zwischen dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen ist jedoch nicht zwingend durch die Überlegenheit einer Technik begründbar. Entsprechend den Guidelines der EAU wurde eine extendierte LA ausschließlich bei Patienten mit einem Risiko von mehr als 5% für das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase durchgeführt (79). Die erhobenen Daten deuten dabei darauf hin, dass bei einer extendierten LA bei Intermediate-, und High-Risk Karzinomen deutlich öfter Lymphknotenmetastasen entfernt werden als bei einer Standard LA und somit ein korrektes Staging ermöglicht wird. Eine Auswirkung der extendierten LA auf das gesamte Überleben der Patienten wurde dagegen bisher nicht bestätigt.

Kim et al. zeigten in den Jahren 2013 und 2014 in 2 verschiedenen Artikeln, welche in ihrem Aufbau und Studiendesign dem hier verwendeten durchaus ähnlich sind, ebenfalls einen statistischen Zusammenhang zwischen der Art der LA und der Menge an entfernten Lymphknoten bzw. deren Dignität (108,109). Die Arbeitsgruppe beschrieb eine signifikant höhere Anzahl an entfernten Lymphknoten: 12 bei Standard LA bzw. 21 bei extendierter LA. Der Grund für diesen Unterschied lässt sich jedoch nicht eindeutig erklären. Einen möglichen Ansatz stellt hierbei die verschiedene Deutungs- und Interpretationsmöglichkeit für das Vorhandensein von Lymphknoten im Präparat während der histopathologischen Aufarbeitung dar. Ebenso müssen die verschiedenen Arbeitsweisen der Pathologinnen und Pathologen an unterschiedlichen Instituten in Betracht gezogen werden.

Im Hinblick auf das Auftreten von Metastasen weisen die Daten von Kim et al. ebenfalls in dieselbe Richtung wie die hier erhobenen. Bei beiden Gruppen, an denen lediglich eine

Standard LA durchgeführt wurde, zeigten sich wesentlich weniger Lymphknotenmetastasen als bei den Vergleichsgruppen mit extendierter LA. Die Rate an Metastasen ist dabei in beiden Studien sehr ähnlich: Bei Männern mit Standard LA wurden in 3,4% bzw. 3,9%, bei Patienten mit extendierter LA dagegen in 13,5% bzw. 18,75% der Fälle mindestens ein positiver Lymphknoten gefunden. Die Arbeitsgruppe um Kim beschrieb darüber hinaus, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung der histopathologischen Tumorstadien gab – die extendierte LA wurde daher als vielfach genaueres Vorgehen interpretiert.

Die untersuchten postoperativen Komplikationen zeigen jedoch einen deutlichen Unterschied zwischen den Studien. In den Kohorten von Kim et al. wurden bei Standard LA lediglich 1 (0,3%), bei extendierter LA 4 Lymphocelen (2,4%) detektiert. Verglichen mit den festgestellten Werten von 3,9% und 15,6% zeigt sich in der hier vorliegenden Studie eine deutlich höhere Rate an Komplikationen. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt darin, dass die Studie von Kim et al. die LA im Rahmen einer RARP untersuchte und nicht die RRP zur Grundlage nahm. Ein Unterschied in der Wahl des Operationsmodus kann sich möglicherweise vorteilhaft auf die Entstehung von Komplikationen auswirken. Weiters besteht ebenso die Möglichkeit, dass die zwingend durchgeführte peritoneale Öffnung bei einer RARP eine positive Auswirkung auf den Lymphabfluss nimmt – ähnlich Stolzenburg et al. (85).

Die Limitationen dieser Studie liegen zum einen in der vergleichsweise kleinen Kohorte, speziell in der Gruppe von Patienten mit peritonealer Fensterung. Von den 337 analysierten Patienten erhielten lediglich 101 bzw. 96 eine LA. Die letztere Gruppe wurde im Sinne der Studie nochmals in eine 60 bzw. 36 Patienten große Subgruppe aufgeteilt, wodurch deren Aussagekraft erneut gemindert wird.

Zum anderen wurde in der Auswertung keine Unterscheidung hinsichtlich der Operierenden vorgenommen. Andere Studien zeigten, dass Erfahrung und Gewohnheiten der Operateurin bzw. des Operateurs großen Einfluss auf die Entstehung von Komplikationen nehmen. Nur wenige Arbeiten wiesen allerdings einen Einfluss auf die Bildung von Lymphocelen oder die Menge an entfernten Lymphknoten nach. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass wichtige Zusammenhänge übersehen werden.

Zusammenfassend gestaltet sich aufgrund der durchwachsenen Ergebnisse eine Schlussfolgerung schwierig. Einerseits kann mit dieser Studie gezeigt werden, dass die

extendierte LA Vorteile hinsichtlich der Menge an entfernten Lymphknoten aufweist, jedoch eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen mit sich bringt.

Eine deutliche Empfehlung für oder wider dieses Vorgehen scheint nur in Zusammenhang mit einer Änderung des gesamten tumorspezifischen Überlebens sinnvoll. Allerdings ist die derzeitige Datenlage zu diesem Thema ausgesprochen karg. Somit lässt sich die klare Empfehlung aussprechen noch weitere Studien in diesem Bereich speziell im Hinblick auf die Komplikationsrate sowie das Gesamtüberleben der Patienten anzustellen. Daher scheint es nötig zu sein die extendierte LA mitsamt ihren möglichen Komplikationen in Kauf zu nehmen und daraus resultierende Langzeitschäden zu behandeln, da derzeit keine bessere Möglichkeit eines Lymphknotenstagings verfügbar ist.

Weiterer Forschungsbedarf besteht in jedem Fall im standardisierten Vergleich der Operationsmethoden, da mögliche Einflüsse auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen noch kaum erforscht sind. Es besteht die Notwendigkeit diese noch unbekannt Faktoren zu identifizieren und den einzelnen Operationsmethoden zuzuordnen. Ziel soll eine klare Empfehlung hinsichtlich der Operationsmodalität sein um ein möglichst langes tumorfreies Überleben des Patienten bei gleichzeitiger Reduktion der Komplikationsrate zu ermöglichen. Darauf basierend kann für die Betroffenen das bestmögliche Outcome erreicht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Hautmann R, Geschwend JE. Urologie. 5. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer - Verlag; 2014. 6, 19ff, 216ff
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 11. Editio. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2393ff, 2543ff
3. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19. Berlin; Boston: De Gruyter; 2012. 684ff
4. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Innere Organe. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 328ff
5. Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP. Die Urologie. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2016. 1121ff, 1191ff, 1301ff
6. Male_anatomy_de [Internet]. [cited 2018 Sep 6]. Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/9d/Male_anatomy_de.SVG/1024px-Male_anatomy_de.SVG.png
7. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 504ff
8. Gladell P. Prostate Histology [Internet]. American Urological Association. 2012 [cited 2018 Sep 12]. Available from: <http://www.auanet.org/education/auauniversity/education-products-and-resources/pathology-for-urologists/normal-histology-and-important-histo-anatomic-structures/prostate>
9. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35–49.
10. Armbruster M. Zonen der Prostata [Internet]. [cited 2018 Sep 12]. Available from: <https://www.vasweb.org/wp-content/uploads/2015/12/blasezw.jpg>
11. Sadler TW. Medizinische Embryologie. 11. Auflag. Stuttgart: Thieme; 2008. 320 p.
12. Manski D. Physiologie der Prostata und akzessorischen Geschlechtsdrüsen [Internet]. Urologielehrbuch. 2018 [cited 2018 Sep 12]. Available from: https://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie_02.html
13. Statistik Austria. Prostata (C61) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 [Internet]. Bundesanstalt Statistik Österreich. 2018 [cited 2018 Sep 12]. Available from:

- http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html
14. Statistik Austria. Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf [Internet]. Bundesanstalt Statistik Österreich. 2018 [cited 2018 May 23]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html
 15. International Agency for Research on Cancer. Fact Sheet Prostate Cancer [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2018 Sep 12]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
 16. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: Cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1050–8.
 17. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505–27.
 18. Brawley OW, Jani AB, Master V. Prostate Cancer and Race. *Curr Probl Cancer.* 2007;31(3):211–25.
 19. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J. “Race” and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *Am J Med.* 2013;126(12):1084–8.
 20. Morgentaler A. Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. *Eur Urol.* 2006;50(5):935–9.
 21. Song X, Pukkala E, Dyba T, Tuomilehto J, Moltchanov V, Männistö S, et al. Body mass index and cancer incidence: The FINRISK study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(7):477–87.
 22. Statistik Austria. Verteilung des Body Mass Index (BMI) nach Geschlecht im Vergleich der Jahre 2006/07 und 2014 [Internet]. Wien. Bundesanstalt für Statistik. 2015 [cited 2017 May 18]. Available from: [https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/025420.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/025420.html)
 23. World Health Organization. Prevalence of obesity, age-standardized [Internet]. 2017 [cited 2017 May 18]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.BMIOBESITYA>
 24. World Health Organization. Prevalence of overweight, age-standardized [Internet]. 2017. [cited 2017 May 18]. Available from:

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.BMIOVERWEIGHTA>

25. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*. 2015;26(11):1603–16.
26. Khoder WY, Trottmann M, Stuber A, Stief CG, Becker AJ. Early incontinence after radical prostatectomy: A community based retrospective analysis in 911 men and implications for preoperative counseling. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2013;31(7):1006–11.
27. Moskovic DJ, Lavery HJ, Rehman J, Nabizada-Pace F, Brajtbord J, Samadi DB. High body mass index does not affect outcomes following robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol*. 2010;17(4):5291–8.
28. Mandel P, Kretschmer A, Chandrasekar T, Nguyen HG, Buchner A, Stief CG, et al. The effect of BMI on clinicopathologic and functional outcomes after open radical prostatectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2014;32(3):297–302.
29. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234–41.
30. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605–44.
31. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer. *Epidemiology and Risk Factors*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):219–40.
32. Statistik Austria. Aktueller Rauchstatus 2014 [Internet]. Wien. Bundesanstalt für Statistik. 2015 [cited 2018 Sep 12]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html
33. Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-De-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjønneland A, et al. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2013;108(3):708–14.
34. Chan JM, Van Blarigan EL, Kenfield SA. What should we tell prostate cancer patients about (secondary) prevention? *Curr Opin Urol*. 2014;24(3):318–23.
35. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective

- cohort studies. Vol. 66, *European Urology*. 2014. p. 1054–64.
36. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78–83.
 37. Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Genital and urinary tract diseases and prostate cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(3):254–7.
 38. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: The California men's health study. *PLoS One*. 2010;5(1):1–9.
 39. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie*. 4. Auflage. München: Elsevier; 2008. 921ff
 40. Manski D. Pathologie des Prostatakarzinom [Internet]. *Urologielehrbuch*. 2018 [cited 2018 Sep 12]. Available from: https://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom_02.html
 41. Gleason D. Classification of prostatic carcinoma. *Chemother Rep*. 1966;50:125–8.
 42. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 May;8(5):411–9.
 43. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228–42.
 44. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
 45. European Association of Urology. Classification and Staging Systems [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 27]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#4>
 46. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. Zusatzuntersuchungen zur Vorsorge [Internet]. 2018 [cited 2018 May 21]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/gesundheitsvorsorge/vorsorgeuntersuchung/zusatzuntersuchungen-zur-vorsorge>
 47. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Wolff J, et al.

- Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. *Therapie*. 2009;(043):1–620.
48. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027–35.
 49. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125–32.
 50. Oesterling JE. Prostate Specific Antigen: A Critical Assessment of the Most Useful Tumor Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *J Urol* [Internet]. 1991;145(5):907–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534717384914?via%3Dihub>
 51. Oesterling JE. PSA and early prostate cancer detection: the importance of age-specific reference ranges. *Can J Oncol*. 1994;4(Suppl 1):52–6.
 52. Mulhem E, Fulbright N, Duncan N. Prostate cancer screening. *Am Fam Physician*. 2015;92(8):683–8.
 53. Murray NP, Reyes E, Orellana N, Fuentealba C, Dueñas R. A comparative performance analysis of total PSA, percentage free PSA, PSA velocity, and PSA density versus the detection of primary circulating prostate cells in predicting initial prostate biopsy findings in Chilean men. *Biomed Res Int*. 2014;2014:2–9.
 54. Vickers AJ, Savage C, Frank O'Brien M, Lilja H. Systematic review of Pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):398–403.
 55. D'Amico A V, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(2):125–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247353>
 56. Bazinet M, Meshref a W, Trudel C, Aronson S, Péloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*. 1994;43(1):44–52.

57. Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract.* 2014;64(629):e783–7.
58. Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M, Raber M, Capitano U, Saccá A, et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: State of the art. *Urol Int.* 2012;89(2):126–35.
59. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876–92.
60. Westendarp M, Postema A, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Laguna MP. [Advances in ultrasound techniques for the diagnosis and staging of prostate cancer. Elastography, Doppler ultrasound, ultrasound contrast media, ultrasound quantification media and MRI fusion]. *Arch Esp Urol.* 2015;68(3):307–15.
61. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: Results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol.* 2003;43(2):113–8.
62. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746–57.
63. Merdan S, Womble PR, Miller DC, Barnett C, Ye Z, Linsell SM, et al. Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. *Urology.* 2014;84(4):793–8.
64. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503–13.
65. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126–31.
66. Dall’Era M a, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012;62(6):976–83.
67. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124–37.
68. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN,

- et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(1):11–25.
69. Weiner AB, Kundu SD. Prostate Cancer: A Contemporary Approach to Treatment and Outcomes. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):215–29.
 70. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–79.
 71. Lumen N, Ost P, Van Praet C, De Meerleer G, Villeirs G, Fonteyne V. Developments in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urology.* 2013;82(1):5–10.
 72. Khor R, Williams S. Contemporary issues in radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(6):1137–62.
 73. De Carlo F, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: Surgical, oncological, and functional outcomes: A systematic review. *Urol Int.* 2014;93(4):373–83.
 74. Mirza M, Art K, Wineland L, Tawfik O, Thrasher JB. A Comparison of Radical Perineal, Radical Retropubic, and Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomies in a Single Surgeon Series. *Prostate Cancer.* 2011;2011:1–6.
 75. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden . Vol. 3, *JAMA Oncology.* 2017. p. 524–48.
 76. Albers P, Heidenreich A. *Standardoperationen in der Urologie.* 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2006.
 77. Akand M, Erdogru T, Avci E, Ates M. Transperitoneal versus extraperitoneal robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A prospective single surgeon randomized comparative study. *Int J Urol.* 2015;22(10):916–21.
 78. Yuh BE, Ruel NH, Mejia R, Novara G, Wilson TG. Standardized comparison of robot-assisted limited and extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112(1):81–8.
 79. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., Bolla M., Bourke L., Cornford P., De Santis M., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Van den Poel H., Van den Kwast T.H., Rouvière O. *WT. Guidelines on Prostate Cancer.*

80. Lee HJ, Kane CJ. How to minimize lymphoceles and treat clinically symptomatic lymphoceles after radical prostatectomy topical collection on urosurgery. *Curr Urol Rep.* 2014;15(10).
81. N M. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jpn Obs Gynecol Soc.* 1955;
82. Heers H, Laumeier T, Olbert PJ, Hofmann R, Hegele A. Lymphoceles Post-Radical Retropubic Prostatectomy: A Retrospective Evaluation of Epidemiology, Risk Factors and Outcome. *Urol Int.* 2015;95(4):400–5.
83. Anheuser P, Treiyer A, Stark E, Haben B, Steffens JA. [Lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. A treatment algorithm]. *Urologe A.* 2010;49(7):832–6.
84. Danuser H, Di Pierro GB, Stucki P, Mattei A. Extended pelvic lymphadenectomy and various radical prostatectomy techniques: Is pelvic drainage necessary? *BJU Int.* 2013;111(6):963–9.
85. Stolzenburg JU, Wasserscheid J, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, McNeill A, et al. Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration. *World J Urol.* 2008;26(6):581–6.
86. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of Pelvic Lymphadenectomy in 1,380 Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy Between 1993 and 2006. *J Urol.* 2008;179(3):923–9.
87. Kim JK, Jeong YY, Kim YH, Kim YC, Kang HK, Choi HS. Postoperative pelvic lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology.* 1999;212(2):390–4.
88. Witzsch UKF, Becht E. Kryoablation des Prostatakarzinoms. *Urol .* 2015;54(2):191–201.
89. Cohen JK, Miller RJ, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-Year Biochemical Disease Control for Patients with Prostate Cancer Treated with Cryosurgery as Primary Therapy. *Urology.* 2008;71(3):515–8.
90. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, De La Rosette JJMCH. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(9):1228–42.
91. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical

- recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015;67(6):1160–7.
92. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *Jama.* 1999;281(17):1591–7.
 93. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold L a, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of Prostate Cancer – Specific Mortality. *JAMA.* 2005;294(4):433–9.
 94. Paller CJ, Antonarakis ES, Eisenberger MA, Carducci MA. Management of patients with biochemical recurrence after local therapy for prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(6):1205–19.
 95. Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8198–203.
 96. Sharifi N, JL G, WL D. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA.* 2005 Jul 13;294(2):238–44.
 97. Bernard B, Sweeney CJ. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2015;16(3).
 98. Merseburger AS, Kuczyk MA, Wolff JM. Pathophysiologie und Androgendeprivationstherapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. *Urol - Ausgabe A.* 2013;52(2):219–25.
 99. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: A comprehensive review of available therapies. *J Urol.* 2015;194(6):1537–47.
 100. Polcari AJ, Huguenin CM, Sivarajan G, Woods ME, Paner GP, Flanigan RC, et al. Comparison of open and robot-assisted pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *J Endourol.* 2009;23(8):1313–7.
 101. Briganti A, Chun FKH, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2006;50(5):1006–13.
 102. Manferrari F, Brunocilla E, Baccos A, Bertaccini A, Garofalo M, Borghesi M, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: 10 years of experience at a single institution. *Anticancer Res.* 2014;34(5):2443–8.
 103. Winter A, Vogt C, Weckermann D, Wawroschek F. Komplikationsrate der pelvinen Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom: Unterschiedliche Techniken im Vergleich und Abhängigkeit von der Anzahl entfernter Lymphknoten.

- Aktuelle Urol. 2011;42(3):179–83.
104. Heinzer H, Hammerer P, Graefen M, Huland H. Thromboembolic Complication Rate after Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol.* 1998;(33):86–90.
 105. Weingartner K, Ramaswamy a., Bittinger a., Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical Basis for Pelvic Lymphadenectomy in Prostate Cancer: Results of an Autopsy Study and Implications for the Clinic. *J Urol.* 1996;156(6):1969–71.
 106. Passoni NM, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, et al. Head-to-head comparison of lymph node density and number of positive lymph nodes in stratifying the outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer submitted to radical prostatectomy and extended lymph node dissection. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2014;32(1).
 107. Fossati N, Parker WP, Karnes RJ, Colicchia M, Bossi A, Seisen T, et al. More Extensive Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy is Associated with Improved Outcomes with Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-specific Antigen After Surgery: A Long-term, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* 2018;2–5.
 108. Kim KH, Lim SK, Kim HY, Shin T-Y, Lee JY, Choi YD, et al. 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.* 2013;112(2):216–23.
 109. Kim K, Rha K, Han W, Hong S, Koo K, Lim S. Extended lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: lymph node yield and distribution of metastases. *Asian J Androl.* 2014;16(6):824.