

Diplomarbeit

**Evaluation der histopathologischen Ergebnisse des
intraoperativen Schnellschnittes (IFS) bei der
roboterassistierten radikalen Prostatektomie**

eingereicht von
Christina Maria Kranz

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von
**Ao.Univ.-Prof.Dr. Herbert Augustin MBA
PD. DDr. Johannes Mischinger**

Graz, 29.01.2026

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 29.01.2026

Christina Kranz, eh.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Ao.Univ.-Prof.Dr. Herbert Augustin MBA für die hervorragende Unterstützung und engagierte Betreuung während der gesamten Arbeit. Weiters möchte ich mich recht herzlich bei PD. DDr. Johannes Mischinger und Michael Katzmann für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund: Positive Resektionsränder (R1) nach radikaler Prostatektomie sind ein relevanter Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv. Der NeuroSAFE-Ansatz ermöglicht eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik (IFS), um eine selektive Nervenschonung bei gleichzeitiger Reduktion der R1-Raten zu unterstützen. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Prävalenz positiver Resektionsränder bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) mit routinemäßigem IFS sowie die Identifikation präoperativer Prädiktoren für ein R1.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 215 Patienten analysiert, die zwischen Januar 2022 und Dezember 2023 eine RARP mit IFS erhielten; für 213 Patienten lag eine vollständige histopathologische Aufarbeitung vor. Erfasst wurden präoperative klinische und bildgebende Parameter, intraoperative Schnellschnittergebnisse, der finale Resektionsstatus sowie durchgeführte Bündelresektionen. Prädiktoren für positive Resektionsränder wurden mittels univariabler und multivariabler logistischer Regression sowie ROC-Analysen untersucht.

Ergebnisse: Die Gesamt-R1-Rate betrug 20,8 %. Der Einsatz des IFS reduzierte die theoretische R1-Rate von 28,2 % ohne Schnellschnitt auf 19,1 % mit Schnellschnitt. In der Subgruppe organbegrenzter Tumoren ($\leq pT2c$) konnte die theoretische R1-Rate von 24,1 % auf 20,6 % gesenkt werden. In der univariablen Analyse waren PSA-Dichte, Läsionsvolumen, suspekter DRU-Befund sowie mpMRT-Hinweise auf eine extrakapsuläre Ausbreitung mit R1 assoziiert, während in der Subgruppe $\leq pT2c$ ausschließlich der mpMRT-Befund prädiktiv blieb. In der multivariablen Analyse bestätigten sich PSA-Dichte und mpMRT als unabhängige Prädiktoren. Die Kombination aus PSA-Dichte und mpMRT zeigte eine moderate prädiktive Genauigkeit (AUC 0,668).

Schlussfolgerung: Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik ist mit einer Reduktion positiver Resektionsränder assoziiert, insbesondere bei organbegrenztem Prostatakarzinom. Ein multimodales präoperatives Assessment unter Einbeziehung von mpMRT und PSA-Dichte kann die Patientenselektion für den Einsatz des IFS optimieren. Die Ergebnisse belegen den klinischen Nutzen der NeuroSAFE-Technik auch in einem Setting mit geringem Fallvolumen.

Abstract

Background: Positive surgical margins (R1) after radical prostatectomy are an important risk factor for biochemical recurrence. The NeuroSAFE approach enables intraoperative frozen section (IFS) analysis to guide selective nerve-sparing while reducing R1 rates. This study evaluates the prevalence of R1 in robot-assisted radical prostatectomy (RARP) with routine IFS and investigates preoperative predictors for margin involvement.

Methods: In this retrospective study, 215 patients underwent RARP with IFS between January 2022 and December 2023; final histopathology was available for 213. Preoperative parameters included age, PSA, PSA density, digital rectal examination (DRE), multiparametric MRI (mpMRI), biopsy ISUP grade, and tumor volume. Intraoperative IFS, final surgical margins, and nerve bundle resections were analyzed. Univariable and multivariable logistic regression, as well as ROC analyses, were used to identify predictors of R1.

Results: The overall R1 rate was 20.8%. IFS reduced the theoretical R1 rate from 28.2% without IFS to 19.1% with IFS. In organ-confined tumors (\leq pT2c), IFS-guided nerve resection decreased the theoretical R1 rate from 24.1% to 20.6%. Univariable analysis identified PSA density, lesion volume, suspicious DRE, and mpMRI evidence of extracapsular extension as associated with R1, while in \leq pT2c tumors only mpMRI remained predictive. Multivariable analysis confirmed PSA density and mpMRI evidence of extracapsular extension as independent predictors. ROC analyses showed moderate predictive accuracy (AUC 0.668 for combined PSA density and mpMRI).

Conclusion: Routine IFS supports selective nerve-sparing and reduces positive surgical margins, particularly in organ-confined prostate cancer with preoperative mpMRI suspicion of margin involvement. A multimodal preoperative assessment incorporating mpMRI and PSA density may optimize patient selection for IFS. These results highlight the feasibility and clinical utility of NeuroSAFE-based IFS in a low-volume setting. Prospective studies are needed to refine risk-adapted strategies and improve individualized surgical planning.

Inhalt

| | |
|---|------|
| Inhalt | VI |
| 1 Abkürzungsverzeichnis..... | IX |
| 2 Abbildungsverzeichnis..... | XIII |
| 3 Tabellenverzeichnis | XIII |
| 4 Einleitung..... | 1 |
| 4.1 Prostata allgemein | 1 |
| 4.1.1 Anatomie | 1 |
| 4.2 Physiologie | 2 |
| 4.3 Pathologie | 3 |
| 4.3.1 Das Prostatakarzinom..... | 3 |
| 4.3.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms | 3 |
| 5 Diagnostik des Prostatakarzinoms | 5 |
| 5.1 Früherkennung..... | 5 |
| 5.2 Digitale-Rektale-Untersuchung..... | 6 |
| 5.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA) | 7 |
| 5.3.1 PSA-Dichte | 7 |
| 5.4 Bildgebende Verfahren in der Primärdiagnostik..... | 8 |
| 5.4.1 Magnetresonanztomographie | 8 |
| 5.4.2 PSMA-PET/CT | 9 |
| 5.4.3 Hochfrequenzultraschall..... | 9 |
| 5.4.4 Transrektaler Ultraschall (TRUS)..... | 10 |
| 5.5 Stanzbiopsie..... | 10 |
| 5.5.1 Histopathologische Beurteilung | 11 |
| 5.5.1.1 Gleason Score | 11 |
| 5.5.1.2 ISUP-Grading | 12 |
| 6 Staging des Prostatakarzinoms | 13 |
| 6.1 TNM-System | 13 |
| 6.2 Bildgebende Verfahren im Staging | 16 |
| 6.2.1 Szintigrafie | 16 |
| 6.2.2 PSMA PET/CT..... | 17 |
| 7 Therapie des Prostatakarzinoms | 18 |
| 7.1 Lokal begrenztes PCa | 18 |
| 7.1.1 Lokal begrenztes PCa – Low-Risk..... | 18 |
| 7.1.1.1 Active Surveillance..... | 18 |
| 7.1.2 Lokal begrenztes PCa – Intermediate und High Risk | 20 |
| 7.1.2.1 Active Surveillance..... | 20 |
| 7.1.3 Radikale Prostatektomie..... | 20 |
| 7.1.3.1 Offen | 20 |
| 7.1.3.2 Endoskopisch..... | 21 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 7.1.3.2.1 | Laparoskopisch..... | 21 |
| 7.1.3.2.2 | Roboterassistiert | 22 |
| 7.1.3.3 | Vergleich der Operationstechniken..... | 23 |
| 7.1.3.3.1 | Perioperative Komplikationen..... | 24 |
| 7.1.3.3.2 | Funktionelle Ergebnisse | 24 |
| 7.1.3.3.3 | Onkologische Ergebnisse | 25 |
| 7.1.4 | Strahlentherapie..... | 26 |
| 7.1.4.1 | EBRT -External Beam Radiation Therapy | 26 |
| 7.1.4.1.1 | Hypofraktionierung | 26 |
| 7.1.4.1.2 | Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)..... | 27 |
| 7.1.4.1.3 | Protonentherapie..... | 28 |
| 7.1.4.1.4 | EBRT vs. RPE– Ergebnisse der ProtecT-Studie | 28 |
| 7.1.4.2 | Brachytherapie | 29 |
| 7.1.4.3 | Experimentelle Methoden..... | 29 |
| 7.2 | Lokal fortgeschrittenes PCa | 30 |
| 7.2.1 | Watchful Waiting | 30 |
| 7.3 | Biochemisches Rezidiv | 31 |
| 7.4 | Metastasiertes PCa..... | 33 |
| 7.4.1 | Androgendeprivationstherapie (ADT) | 33 |
| 7.4.2 | Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARPI)..... | 34 |
| 7.4.3 | Abirateron | 34 |
| 7.4.4 | Chemotherapie | 35 |
| 7.4.5 | Tripeltherapie | 35 |
| 7.5 | Kastrationsresistentes PCa (CRPC)..... | 36 |
| 7.5.1 | Definition | 36 |
| 7.5.2 | Systemische Therapieoptionen..... | 36 |
| 7.5.3 | Radionuklidtherapien | 37 |
| 7.5.3.1 | Lutetium-177-Vipivotidtetraacetat | 37 |
| 7.5.3.2 | Radium-223 | 38 |
| 7.5.3.3 | Supportive und palliative Maßnahmen | 38 |
| 8 | NeuroSAFE-Technik- Schnellschnitt im Rahmen der Roboterassistierten – radikalen Prostatektomie..... | 39 |
| 8.1 | Anatomie des Gefäß-Nerven-Bündels (GNB)..... | 39 |
| 8.2 | Ablauf..... | 40 |
| 8.3 | Zielsetzung | 41 |
| 8.4 | Aktuelle Datenlage | 42 |
| 8.5 | Fragestellung der Diplomarbeit..... | 43 |
| 9 | Material und Methoden..... | 43 |
| 9.1 | Patientenkollektiv | 43 |
| 9.2 | Datenerhebung..... | 44 |
| 9.3 | Statistische Auswertung | 44 |
| 10 | Ergebnisse | 45 |

| | | |
|----------|--|----|
| 10.1 | Klinische Daten | 45 |
| 10.2 | mpMR..... | 46 |
| 10.3 | Histopathologische Ergebnisse..... | 48 |
| 10.3.1 | R1-Analyse..... | 50 |
| 10.3.1.1 | Subgruppenanalyse: Patienten mit Schnellschnitt und pathologischem Tumorstadium \leq pT2c | 50 |
| 10.4 | Univariable Regressionsanalyse | 52 |
| 10.4.1 | Subgruppenanalyse: Patienten mit Schnellschnitt und pathologischem Tumorstadium \leq pT2c | 53 |
| 10.5 | Multivariable Regressionsanalyse | 54 |
| 10.6 | ROC-Analyse und Cut-off Werte | 55 |
| 11 | Diskussion | 58 |
| 11.1 | Limitationen | 62 |
| 12 | Zusammenfassung..... | 63 |
| 13 | Literaturverzeichnis..... | 64 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|--|
| A. | Arteria |
| ADC | Apparent Diffusion Coefficient |
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| ARPI | Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor / - Inhibitoren |
| ASA | American Society of Anesthesiologists- Klassifikation |
| ATM | Ataxia-Telangiectasia Mutated |
| AUC | Area under the curve |
| BCR | Biochemisches Rezidiv |
| BPH | Benigne Prostatahyperplasie |
| cT | Clinical Tumor |
| CPG | Cambridge Prognostic Groups |
| CRPC | Kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| CT | Computertomographie |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DRU | Digitale Rektale Untersuchung / Digital- rektale-Untersuchung |
| EAU | European Association of Urology |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EBRT | External Beam Radiation Therapy (perkutane Strahlentherapie) |
| FS | Frozen Section |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GI | Gastrointestinal |
| GNB | Gefäß-Nerven-Bündel |

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------|--|
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| GU | Genitourinär |
| HDR | High-Dose-Rate |
| HIFU | High-Intensity Focused Ultrasound |
| HR | Hazard Ratio |
| ICG | Indocyaningrün (fluoreszierender Farbstoff) |
| ICIQ | International Consultation on Incontinence Questionnaire |
| IGRT | Image-Guided-Radiotherapy |
| IMRT | Intensity-Modulated-Radiotherapy |
| IIEF | International Index of Erectile Function |
| IFS | Intraoperative Frozen Section |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| KI | Konfidenzintervall / Künstliche Intelligenz |
| LDR | Low-Dose-Rate |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| Lig. / Ligg. | Ligamenta |
| Lnn. | Nodi lymphatici |
| LRP | Laparoskopische Radikale Prostatektomie |
| LUTS | Lower Urinary Tract Symptoms |
| M. | Musculus |
| Mm. | Musculi |
| MR | Magnetresonanztomographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mCRPC | Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom |

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|--|
| mHSPC | Metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom |
| MFS | Metastasis-Free Survival (metastasenfreies Überleben) |
| mpMRT | Multiparametrische Magnetresonanztomographie |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| ORP | Offene radikale Prostatektomie |
| OS | Overall Survival |
| PARP | Poly (ADP-Ribose)-Polymerase |
| PCa | Prostatakarzinom |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PI-RADS | Prostate Imaging Reporting and Data System |
| pM | pathological Metastasis (pathologischer Befund von Fernmetastasen) |
| pN | pathological Node (pathologischer Befund der Lymphknoten) |
| pT | Pathological Tumor |
| PPV | Positive Predictive Value |
| Pos. | Positiv |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| PSAD | PSA-Dichte |
| PSM | Positive Surgical Margin |
| PSMA | Prostata-spezifisches Membranantigen |
| RARP | Roboterassistierte radikale Prostatektomie |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| RPX | Radical Prostatectomy specimen |

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|--|
| RPE | Radikale Prostatektomie |
| RRP | Retropubische Radikale Prostatektomie |
| SBRT | Stereotactic Body Radiation Therapy |
| SOC | Standard of Care |
| SUV | Standard Uptake Value |
| TRUS | transrektaler Ultraschall |
| TNM | Tumor, Node, Metastasis (Klassifikation des Tumorstadiums) |
| TUR-P | transurethrale Resektion der Prostata |
| UHF-RT | Ultra-Hypofractionated Radiotherapy (Ultrahypofractionierte Strahlentherapie) |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| rPFS | radiographic Progression-Free Survival |

2 **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1:** McNeals anatomische Aufteilung der Prostata (3)
- Abb. 2:** Prostatakarzinom Inzidenz und Mortalität (6)
- Abb. 3:** Altersspezifische Inzidenz und Mortalität (7)
- Abb. 4:** ROC-Kurve für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte auf ein R1 (AUC=0,629)
- Abb. 5:** ROC-Kurve für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte bei Patienten mit positiven MRT-Befunden auf ein R1 (AUC=0,668)

3 **Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1:** Klinische TNM-Klassifikation (23)
- Tab. 2:** Pathologische TNM-Klassifikation (23)
- Tab. 3:** Klinische Parameter der Studienpopulation (n=213)
- Tab. 4:** Klinisches Staging
- Tab. 5:** Multiparametrische Magnetresonanztomographie
- Tab. 6:** Histopathologische Ergebnisse
- Tab. 7:** Vergleich der R1-Raten nach Schnellschnittstatus
- Tab. 8:** Falsch-negative R1-Rate
- Tab. 9:** R1-Rate bei Patienten mit Schnellschnitt und path. Tumorstadium <pT2c
- Tab. 10:** R1-Rate bei Patienten mit Schnellschnitt und path. Tumorstadium <pT2c und positivem Bündel
- Tab. 11:** Univariable Regressionsanalyse R1 – alle Patienten
- Tab. 12:** Univariable Regressionsanalyse R1- Patienten mit Schnellschnitt und path. Tumorstadium \leq pT2c
- Tab. 13:** Multivariable Regressionsanalyse
- Tab. 14:** ROC-Analyse für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte auf ein R1
- Tab. 15:** ROC-Analyse für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte bei Patienten mit positiven MRT-Befunden
- Tab. 16:** Verteilung der signifikanten Parametern bei berechneten Cut-Offs

4 Einleitung

4.1 Prostata allgemein

4.1.1 Anatomie

Die Prostata, auch als Vorsteherdrüse bekannt, ist ein kastaniengroßes Organ, welches extraperitoneal direkt an der Basis der Harnblase liegt und dort die Urethra mit der Pars prostatica urethrae ringförmig umgibt. Kaudal liegt sie am Beckenboden dem M. levator ani auf und reicht bis an das Diaphragma urogenitale. Während sie dorsal an das Rektum grenzt, ist sie nach ventral über die Ligg. puboprostatica und den Mm. puboprostatica mit der Rückfläche der Schambeine und der Symphyse verbunden. Weitere Verbindungen bestehen über das Septum rectoprostaticum, das die Prostata dorsal mit dem Rektum verbindet, sowie über das Septum rectovesicale und den M. pubovesicalis, die sie kranial mit der Harnblasenbasis verknüpfen. (1)

Die Prostata ist von einer fibrösen Kapsel, der Fascia prostatica, umgeben, die nach kranial in die Fascia vesicalis und nach kaudal in die Fascia diaphragmatis pelvis superior übergeht. An der Hinterseite ist sie Teil der Denonvilliers-Faszie. Sowohl zwischen Blase und Prostatobasis als auch am Apex prostatica fehlt diese Faszie. (2)

Die Lobi dexter und sinister sind ventral durch den Isthmus prostatica und dorsal durch den Lobus medius verbunden.

Nach McNeal kann die Prostata in 5 Zonen eingeteilt werden. Die periphere Zone macht mit 70% den größten Organanteil aus und liegt dorsolateral und kaudal. Den zweitgrößten Teil (25%) stellt die zentrale Zone als kranialer keilförmiger Bereich dar, in welchem die Ductus ejaculatorii und der Utriculus prostaticus gelegen sind. Die Periurethralzone liegt der proximalen Urethra unmittelbar an und bildet einen schmalen Bereich urethraeigener Drüsen. Weiters können die Transitionszone, die zwischen der Periurethralzone und der peripheren Zone gelegen ist, und die anteriore Zone, welche einen drüsenfreien vorderen Sektor darstellt, beschrieben werden. (3) Dies ist in Abbildung 1 dargestellt.

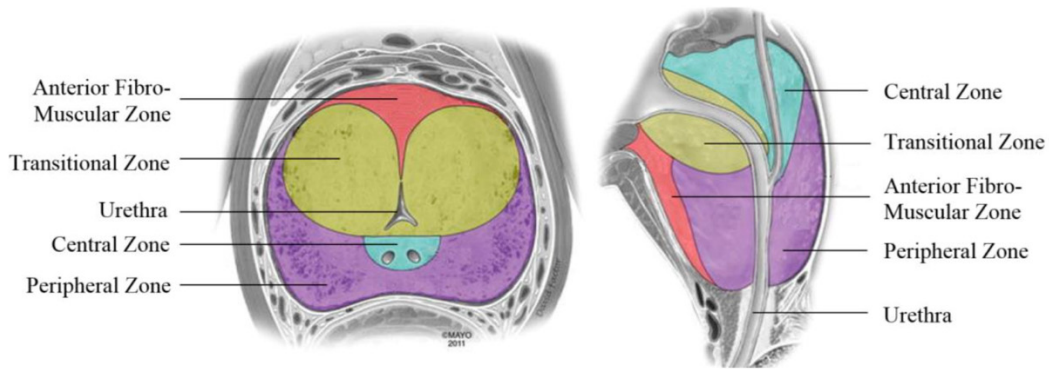


Abb. 1: McNeals anatomische Aufteilung der Prostata (3)

Arteriell wird die Prostata über Rami prostatici der A. rectalis media und der A. vesicalis inferior versorgt und venös über den Plexus venosus prostaticus und den Plexus venosus vesicalis in die Vv. vesicales und weiter in die V. iliaca interna abgeleitet. Die Lymphflüssigkeit wird über die Lnn. Iliaci interni abgeleitet. Innerviert wird die Prostata hauptsächlich über vegetative Fasern aus dem Plexus hypogastricus inferior.

Histologisch besteht das Parenchym der Prostata aus mukösen, submukösen und den Hauptdrüsen. Die Hauptdrüsen stellen 30-50 tubuloalveoläre Einzeldrüsen dar, die mit 15–30 Öffnungen seitlich des Colliculus seminalis in der Pars prostatica urethrae münden.

4.2 Physiologie

Die Prostata produziert als exokrine Drüse ein schwach saures Sekret mit einem pH-Wert von etwa 6,4. Es ist dünnflüssig, farblos und macht mit einem Anteil von 15–30 % nach dem Sekret der Glandula vesiculosa den größten Volumenanteil am Ejakulat aus.

Das Prostatasekret enthält unter anderem Zink, Zitronensäure, Prostaglandine, Spermidin und Spermin. Zink wirkt antioxidativ und stabilisiert die Spermienmembran, Zitronensäure dient als Energiesubstrat und beeinflusst die Kalziumverfügbarkeit. Spermin wiederum trägt zur Beweglichkeit der Spermien bei und ist maßgeblich für den charakteristischen Geruch des Ejakulats verantwortlich. (2)

4.3 Pathologie

4.3.1 Das Prostatakarzinom

4.3.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern in vielen Ländern, einschließlich Österreich und Deutschland. Die Zahl der jährlich diagnostizierten bösartigen Prostatatumore liegt derzeit in Österreich bei 7000 und stellt damit mit knapp 30 % aller 2022 neu diagnostizierten bösartigen Neubildungen bei Männern das häufigste Karzinom bei Männern dar. Diese Zahl zeigt eine fortschreitende Zunahme, die nach einem Rückgang bis 2013 nun erneut ansteigt. Dies kann auf die zunächst steigende, dann aber abnehmende Nutzung des PSA-Tests (prostate-spezifisches Antigen) als Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen sein, da es zu keinem Anstieg der Sterblichkeit kam. Auch die alternde Bevölkerung trägt zu dieser Entwicklung bei, da das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, mit dem Alter steigt.

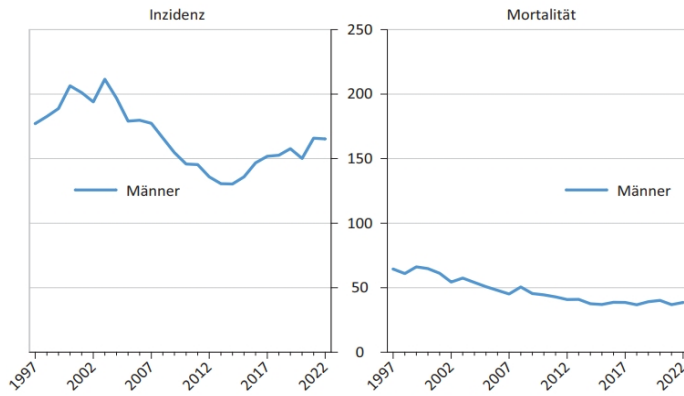
Die Überlebensrate für Männer mit einem Prostatakarzinom liegt derzeit bei einem relativen Fünf-Jahres-Überleben von 93,8%. Die hohe Überlebensrate hängt unter anderem damit zusammen, dass etwa 55 % der Tumoren im Frühstadium erkannt werden.

Trotz der hohen Überlebensrate, waren im Jahr 2022 etwa 1.417 Todesfälle durch Prostatakrebs zu verzeichnen, was etwa 13 % der krebsbedingten Todesfälle bei Männern entspricht und damit nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern darstellt.

Im Gegensatz zur Erkrankungsrate hat sich die altersstandardisierte Sterberate bis zum Jahr 2015 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem annähernd stabil. Auch diese Entwicklung ist auf die alternde Bevölkerung und verbesserte Diagnosemethoden zurückzuführen, die eine frühzeitige Erkennung ermöglichen und die statistische Erfassung neuer Fälle erhöhen. (4,5)

In den Abbildungen 2 und 3 der Statistik AUSTRIA werden die Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms und dessen altersspezifische Verteilung graphisch dargestellt. (6,7)

**Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf
altersstandardisierte Raten auf 100 000 Personen
(Europäische Standardbevölkerung 2013)**



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 09.01.2024) und Todesursachenstatistik. Erstellt am 22.01.2024.

Abb.2: Prostatatakarzinom Inzidenz und Mortalität (6)

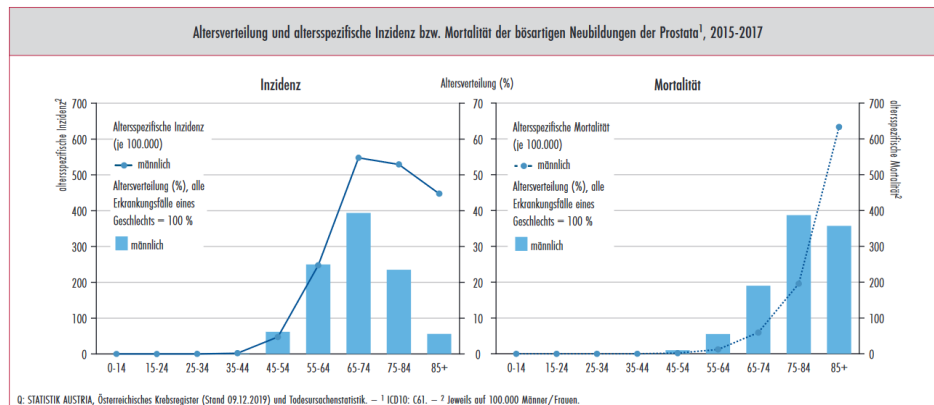


Abb.3: Altersspezifische Inzidenz und Mortalität (7)

5 Diagnostik des Prostatakarzinoms

5.1 Früherkennung

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms gewinnt aufgrund des mit dem Alter zunehmenden Erkrankungsrisikos an Bedeutung. Da früh entdeckte Tumoren in der Regel lokal begrenzt sind, bestehen günstigere therapeutische Optionen und eine bessere Prognose. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass das Prostatakarzinom oft einen langsam progredienten Verlauf zeigt und nicht alle entdeckten Tumoren behandlungsbedürftig sind. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll die Früherkennung daher nicht aktiv beworben werden, sondern nur auf Wunsch des Patienten nach ergebnisoffenen Beratung erfolgen. Die Beratung soll dabei sowohl potenzielle Vorteile wie die Reduktion metastasenbedingter Morbidität und Mortalität, als auch potenzielle Nachteile wie Überdiagnostik und Übertherapie thematisieren. (8)

Langzeitdaten der ERSPC-Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) zeigen, dass durch ein PSA-basiertes Screening etwa drei Todesfälle und vier Metastasierungen pro 1.000 Männer verhindert werden können. Ein Einfluss auf die Gesamtmortalität ließ sich bislang jedoch nicht nachweisen, da hierfür größere Fallzahlen erforderlich wären. (9) Männer ab 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren sollen nach dieser Aufklärung eine PSA-Bestimmung angeboten bekommen. Bei familiärer Belastung (z. B. Verwandte ersten Grades mit Prostatakarzinom) kann bereits eine frühere Testung ab dem 40. Lebensjahr erwogen werden. (8)

Die Früherkennung erfolgt risikoadaptiert, basierend auf dem initialen PSA-Wert:

- $PSA \leq 1,5$ ng/ml: Wiederholung alle 5 Jahre
- $PSA 1,5-2,99$ ng/ml: Wiederholung alle 2 Jahre
- $PSA \geq 3$ ng/ml: Kontrolle innerhalb von 3 Monaten und weitere Abklärung inklusive Magnetresonanztomographie (MRT)

5.2 Digitale-Rektale-Untersuchung

Die digitale rektale Untersuchung (DRU), bei der die Prostata rektal mit dem Finger getastet wird, um Größe, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit zu beurteilen, war lange Bestandteil der Früherkennungsmaßnahmen. Seit März 2025 wird sie jedoch von der aktuellen S3- Leitlinie aufgrund ihrer geringen diagnostischen Aussagekraft nicht mehr für die Früherkennung empfohlen. (8)

Neuere Daten, insbesondere aus der PROBASTE-Studie, zeigen, dass die DRU dem PSA-Test hinsichtlich der Erkennungsrate klinisch signifikanter Karzinome deutlich unterlegen ist. In dieser Studie konnten lediglich etwa 14 % der durch PSA entdeckten Tumoren auch mittels DRU ertastet werden – wobei sich dieses Ergebnis auf eine Kohorte 45-jähriger Männer bezieht. (10) Auch eine systematische Übersichtsarbeit mit über 85.000 Teilnehmern bestätigte die geringe diagnostische Aussagekraft der DRU mit vielen falsch-positiven und falsch-negativen Befunden. (11)

In der Primärdiagnostik bleibt sie jedoch ein ergänzendes Verfahren bei klinischem Verdacht, etwa bei urologischen Beschwerden oder auffälligem PSA-Wert. Hier kann sie Hinweise auf Prostatavergrößerung, Konsistenzveränderungen oder Schmerzhaftigkeit liefern und zur Einschätzung der weiteren diagnostischen Schritte beitragen.

5.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das in den Ductuli prostatae gebildet wird und der Verflüssigung des Samens dient. Es handelt sich um einen organspezifischen, nicht jedoch tumorspezifischen Marker, dessen Konzentration im Serum durch verschiedene benigne, maligne und mechanische Einflüsse verändert werden kann. Zu den Ursachen erhöhter PSA-Werte zählen neben dem Prostatakarzinom insbesondere benigne Erkrankungen wie die benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder Prostatitis. Auch mechanische Reize wie Ejakulation, DRU oder transurethrale Manipulationen können PSA-Anstiege verursachen. Die PSA-Ausschüttung ist androgenabhängig. 5-Alpha-Reduktase-Hemmern wie Finasterid führen über die Hemmung der Dihydrotestosteronbildung zu einer Reduktion des Prostatavolumens und damit zu einer deutlichen PSA-Abfall, was bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. (12)

Die Erstbestimmung des PSA-Wertes erfolgt wie oben erwähnt bei Männern ab 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren.

Zur besseren Einordnung des PSA-Werts werden altersabhängige Grenzwerte verwendet:

- <50 Lebensjahre: <2,5 ng/ml
- 50–59 Lebensjahre: < 3,5 ng/ml
- 60–69 Lebensjahre: < 4,5 ng/ml
- 70–79 Lebensjahre: < 6,5 ng/ml (13)

5.3.1 PSA-Dichte

Ein ergänzender Parameter zur besseren Risikostratifikation bei erhöhtem PSA-Wert ist die PSA-Dichte (PSAD), welche das Verhältnis des PSA-Wertes zum Prostatavolumen beschreibt. Da auch benigne Veränderungen hohe PSA-Werte verursachen können, erlaubt die PSA-Dichte eine differenziertere Risikoeinschätzung. In der klinischen Praxis gilt ein Cut-off-Wert von 0,15 ng/ml/cc als etablierte Schwelle: Werte unterhalb dieses Grenzwerts sprechen eher für eine benigne Veränderung, während höhere Werte mit einem erhöhten Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom assoziiert sind. (16) Im Rahmen der Primärdiagnostik dient die PSA-Dichte als Entscheidungshilfe insbesondere bei unauffälliger mpMRT (PI-RADS 1–2). Liegt die PSAD $\geq 0,15$, soll eine systematische Biopsie in Erwägung gezogen werden. (8)

5.4 Bildgebende Verfahren in der Primärdiagnostik

5.4.1 Magnetresonanztomographie

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) stellt einen zentralen Bestandteil der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms dar. Bei einem PSA-Wert ≥ 3 ng/ml oder klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll laut aktueller S3-Leitlinie eine mpMRT vor jeder ersten Biopsie und zur weiteren Risikostratifizierung durchgeführt werden. (8) Die mpMRT erlaubt mittels standardisiertem „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (PI-RADS) die Einteilung der Detektionswahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms und hilft, unnötige Biopsien zu vermeiden.

Die mpMRT weist eine hohe Sensitivität und einen hohen negativ prädiktiven Wert (jeweils etwa 91 %) für die Detektion von ISUP-Grad ≥ 2 Karzinomen auf. (15) Durch den gezielten Einsatz der MRT können insbesondere klinisch nicht signifikante Tumoren (ISUP 1) seltener detektiert und Überdiagnosen reduziert werden.

Studien wie PRECISION, MRI-FIRST und 4M zeigen, dass durch die mpMRT-gestützte Biopsie signifikant weniger ISUP-1-Karzinome erkannt werden, während die Detektion klinisch signifikanter Tumoren verbessert oder stabil bleibt. (16–18) Die mpMRT verbessert nicht nur die Detektionsrate signifikanter Karzinome, sondern reduziert auch die Anzahl der benötigten Biopsiezyylinder um bis zu einem Drittel. (15) Bei einem PI-RADS-Score ≥ 3 wird eine gezielte Fusionsbiopsie empfohlen. Bei PI-RADS 1 oder 2 kann abhängig von der PSA-Dichte auf eine Biopsie verzichtet werden. Ab einem PSA-Dichte-Wert von $\geq 0,15$ ng/ml/cc kann jedoch trotz unauffälliger mpMRT eine Biopsie indiziert sein. (8)

5.4.2 PSMA-PET/CT

Die PSMA-PET/CT ist ein molekulares bildgebendes Verfahren, das das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) als Zielstruktur nutzt. PSMA ist ein Transmembranprotein, das auf Prostatakarzinomzellen überexprimiert ist. Durch die Kombination eines PSMA-ligierenden Tracers mit einem Positronenemitter (z. B. ^{68}Ga oder ^{18}F) ermöglicht die PSMA-PET eine hochsensitive Darstellung von Tumorgewebe. Im Rahmen der sogenannten „Theranostik“ kann dasselbe Zielmolekül (PSMA) sowohl zur Diagnostik (z. B. mit ^{68}Ga) als auch zur Therapie (z. B. mit ^{177}Lu oder ^{225}Ac) genutzt werden. (19)

Für die Primärdiagnostik zeigt die Kombination aus PSMA-PET und mpMRT eine höhere Sensitivität (97% vs. 83%) und einen höheren negativ prädiktiven Wert (91% vs. 72%) als die alleinige mpMRT. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse wird die Kombination derzeit noch nicht in den Leitlinien empfohlen. (8)

5.4.3 Hochfrequenzultraschall

Neben der MRT kann auch der Hochfrequenz-Ultraschall (Mikro-Ultraschall) zur gezielten Biopsie tumorsuspekter Areale eingesetzt werden. Eine randomisierte Studie an 1.767 Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Detektion klinisch signifikanter Karzinome zwischen Mikro-Ultraschall (34,6 %) und konventionellem Ultraschall (36,6 %). (20) In einer prospektiven Fallkohorte mit 159 Patienten zeigte sich jedoch, dass der Hochfrequenz-Ultraschall bei gezielter Biopsie eine höhere Rate an höhergradigen ISUP-Tumoren detektiert als die systematische Biopsie (26 %). Durch eine ergänzende MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie konnten zusätzlich 16 % weitere Tumoren identifiziert werden. Bei Patienten mit negativer Fusionsbiopsie detektierte der Hochfrequenz-Ultraschall in weiteren 17 % der Fälle ein Karzinom in sonographisch suspekten Arealen. (23) Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial des Hochfrequenz-Ultraschalls, insbesondere bei unklaren MRT-Befunden. Für eine abschließende Bewertung des Stellenwerts sind jedoch größere, methodisch homogene Studien erforderlich.

5.4.4 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Dem transrektalen Ultraschall (TRUS) kommt in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms eine untergeordnete Rolle zu. Über einen rektal eingeführten Schallkopf ermöglicht der TRUS eine strahlenfreie Darstellung der Prostata. Maligne Veränderungen erscheinen typischerweise hypoechogen, können jedoch in bis zu 25% der Fälle auch iso- oder hyperechogen sein. (21) Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität wird der TRUS primär ergänzend zur klinischen Untersuchung und PSA-Bewertung eingesetzt. (8)

Der größte Stellenwert des TRUS liegt in seiner Funktion als Steuerungshilfe bei Prostatabiopsien. Durch die räumliche Darstellung der Prostata unterstützt er die exakte Platzierung der Biopsienadeln. Ebenso kann der einfache TRUS zur Volumetrie eingesetzt werden und damit hilfreich bei der Bewertung des PSA-Wertes und der Berechnung der PSA-Dichte sein. (8)

5.5 Stanzbiopsie

Eine Prostatabiopsie ist bei PI-RADS ≥ 3 , einer PSA-Dichte $\geq 0,15$ ng/ml/cc oder klinischem Verdacht indiziert. Die histologische Abklärung erfolgt bevorzugt transperineal, da dieses Vorgehen im Vergleich zur transrektalen Technik ein geringeres Infektionsrisiko aufweist und meist ohne Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden kann. (8)

Der PI-RADS-Score und die PSA-Dichte zählen zu den stärksten Prädiktoren eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. Die Detektionsraten steigen mit zunehmendem PI-RADS-Score kontinuierlich an und erreichen Werte von bis zu 6 % (PI-RADS 1–2), 16 % (PI-RADS 3), 62 % (PI-RADS 4) und 83 % (PI-RADS 5). (18–20, 25, 26) Die PSA-Dichte ist insbesondere bei Prostatavolumina < 75 ml aussagekräftig und verbessert in Kombination mit dem MRT-Befund die Prädiktionsgenauigkeit. (27)

Bei unauffälliger MRT (PI-RADS 1–2) und einer PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/cc kann zunächst auf eine Biopsie verzichtet werden, da der negativ prädiktive Wert > 90 % beträgt. Eine Metaanalyse von 3.006 biopsie-naiven Männern zeigte eine geringe Prävalenz klinisch signifikanter Tumoren bei PSA-Dichte $< 0,1$ ng/ml/cc (3 %) bzw. $< 0,15$ ng/ml/cc (7 %). Für PI-RADS-3-Läsionen lagen die entsprechenden Raten bei 4 % bzw. 13 %. (25)

Die Kombination aus MRT-gezielter und systematischer Biopsie weist die höchste Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome auf und gilt als diagnostischer Standard. Eine Netzwerk-Metaanalyse von 28 randomisiert-kontrollierten Studien ergab eine Detektionsrate von 74 % für die kombinierte Technik, gegenüber 43 % für die alleinige MRT-gezielte Biopsie, 51 % für die transperineale, 33 % für die transrektale und 29 % für die kontrastmittelgestützte Ultraschallbiopsie. (28)

MRT-gezielte Biopsien können als kognitive Fusion, softwaregestützte Fusion oder in-bore-Technik durchgeführt werden. Aus suspekten Läsionen sollten mindestens zwei bis vier Stenzen entnommen werden, gegebenenfalls ergänzt durch eine periläsionale Biopsie. Die systematische Biopsie umfasst 10–12 Stenzen aus standardisierten Regionen. (8)

5.5.1 Histopathologische Beurteilung

5.5.1.1 Gleason Score

Der Gleason-Score ist ein zentraler prognostischen Parameter, der auf der histologischen Beurteilung der Drüsenmorphologie der Prostata beruht und die Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms ermöglicht.

Er wird mittels mikroskopischer Untersuchung von Prostatagewebeproben ermittelt, die im Rahmen einer Biopsie oder Prostatektomie resektats gewonnen werden.

Er kann in 5 Grade eingeteilt werden, wobei Grad 1 ein sehr gut differenziertes, nahezu normales Gewebe und Grad 5 ein sehr niedrig differenziertes Gewebe darstellt. Der Gleason-Score wird bei einem Biopsat mittels Addition des häufigsten und des am schlechtesten differenzierten Gleason-Grades berechnet, während er bei einem Prostatektomiepräparat über die Addition des am häufigsten und dem zweithäufigsten Gleason-Grades gebildet wird (z.B. 3+4=7).

5.5.1.2 ISUP-Grading

Zur Vereinfachung der Einteilung der Gleason-Scores wurde 2014 von der International Society of Urological Pathology (ISUP) die "ISUP Grade Group"-Systematik entwickelt, welche die Gleason-Scores in 5 Risikogruppen einordnet. (22)

- ISUP Grade Group 1: Gleason Score ≤ 6 (3+3)
- ISUP Grade Group 2: Gleason Score 7 (3+4)
- ISUP Grade Group 3: Gleason Score 7 (4+3)
- ISUP Grade Group 4: Gleason Score 8 (4+4, 3+5, 5+3)
- ISUP Grade Group 5: Gleason Score 9-10 (4+5, 5+4, 5+5) (22)

Dieses System verbessert die internationale Vergleichbarkeit und erleichtert die klinische Risikostratifikation.

6 Staging des Prostatakarzinoms

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt primär nach der TNM-Klassifikation der UICC, welche die lokale Tumorausdehnung (T), den regionären Lymphknotenstatus (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) beschreibt. Zur Therapieplanung wird diese anatomische Klassifikation durch mehrere risikoadaptierte Systeme ergänzt. Das D'Amico-System unterscheidet drei Risikogruppen (niedrig, intermediär, hoch). Die NCCN erweitert diese Einteilung um eine Unterteilung des intermediären Risikos (günstig vs. ungünstig) sowie eine zusätzliche Kategorie für sehr hohes Risiko. Die European Association of Urology und die Cambridge Prognostic Groups verwenden ebenfalls mehrstufige Modelle, die PSA-Wert, Gleason-Score bzw. ISUP-Gruppe sowie das klinische Tumorstadium kombinieren. Trotz unterschiedlicher Kriterien dienen alle Systeme der Einschätzung der Metastasierungswahrscheinlichkeit und damit der Indikationsstellung für eine bildgebende Ausbreitungsdiagnostik. (8)

6.1 TNM-System

Die TNM-Klassifikation wird im klinischen Alltag in eine klinische (cTNM) und eine pathologische (pTNM) Einteilung untergliedert. Die klinische Stadienbestimmung stützt sich auf digital-rektale Untersuchung, Biopsiebefunde und bildgebende Verfahren, während die pathologische Klassifikation ausschließlich auf der Untersuchung des operativ entfernten Gewebes beruht. (23)

Im Folgenden sind die aktuellen Definitionen der klinischen und pathologischen TNM-Kategorien dargestellt.

| | <i>Klinische TNM-Einteilung</i> |
|------------|---|
| | <i>T-Primärtumor</i> |
| Tx | Keine Beurteilung des Primärtumors möglich |
| T0 | Kein Hinweis auf einen Primärtumor |
| T1 | Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor |
| T1a | Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, höchstens 5% des Gewebes betroffen |

| | |
|------------|--|
| T1b | Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, mehr als 5% des Gewebes betroffen |
| T1c | Tumornachweis durch Nadelbiopsie, die z. B. aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes durchgeführt wurde |
| T2 | Tastbarer Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist |
| T2a | Maximal die Hälfte eines Prostatalappens betroffen |
| T2b | Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens betroffen |
| T2c | Beide Prostatalappen betroffen |
| T3 | Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus |
| T3a | Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei |
| T3b | Ausbreitung bis in die Samenblase(n) |
| T4 | Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen (außer der Samenblase) wie Schließmuskeln, Rektum und/oder Beckenboden ausgebreitet |
| | <i>N- Lymphknotenmetastasen</i> |
| Nx | Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar |
| N1 | Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar |
| | <i>M- Fernmetastasen</i> |
| Mx | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen nachweisbar |
| M1 | Fernmetastasen nachweisbar |
| M1a | Nichtregionale Lymphknoten betroffen |
| M1b | Knochenmetastasen nachweisbar |
| M1c | Andere Organe betroffen |

Tab. 1: Klinische TNM-Klassifikation (23)

| | <i>Pathologische TNM-Klassifikation</i> |
|--------------|---|
| | <i>pT-Primärtumor</i> |
| pTx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| pT0 | Kein Hinweis auf einen Primärtumor |
| pT2-4 | Zunehmende Tumorausbreitung |
| | <i>pN-Lymphknoten</i> |
| pNx | Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| pN0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar |
| pN1 | Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar |
| | <i>pM-Fernmetastasen</i> |
| pMx | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| pM0 | Keine Fernmetastasen nachweisbar |
| pM1 | Fernmetastasen nachweisbar |

Tab. 2: Pathologische TNM-Klassifikation (23)

Die Einteilung in lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumorstadien folgt unmittelbar der TNM-Systematik und bildet die Grundlage der therapeutischen Entscheidungsfindung.

Lokal begrenzte Tumoren entsprechen T1–T2 N0 M0. Lokal fortgeschrittene Tumoren liegen bei extrakapsulärem Wachstum, Samenblaseninfiltration oder Befall benachbarter Strukturen vor (T3–T4 N0 M0) oder bei regionären Lymphknotenmetastasen (N1). Das Vorliegen von Fernmetastasen (M1) definiert das metastasierte Stadium.

Die UICC fasst die TNM-Kategorien zu vier Stadien zusammen, um eine standardisierte klinische Stadienzuordnung zu ermöglichen:

- Stadium I: T1-2a N0 M0
- Stadium II: T2b-c N0 M0
- Stadium III: T3 N0 M0
- Stadium IV: T4 N0 M0, T1-4 N1 M0 oder T1-4 N0-1 M1 (23)

6.2 Bildgebende Verfahren im Staging

Bei Patienten mit einem ungünstigen intermediären, hohen oder sehr hohen Risiko wird vor Therapieentscheidung eine Ganzkörperbildgebung empfohlen. In diesen Gruppen besteht eine relevante Wahrscheinlichkeit für Lymphknoten- oder Fernmetastasen, die die Therapie maßgeblich beeinflussen können. Dies betrifft Patienten mit einem PSA ≥ 20 ng/ml, einem ISUP-Grad ≥ 3 oder einem lokalen Tumorstadium cT3–T4. (8)

Bei Patienten mit niedrigem Risiko (PSA ≤ 10 ng/ml, ISUP 1, cT1–T2a) oder einem günstigen intermediären Risiko („favorable intermediate risk“) wird nach einer unauffälligen mpMRT keine zusätzliche Ganzkörperdiagnostik (CT, Knochenszintigraphie oder PSMA-PET/CT) empfohlen, da das Metastasierungsrisiko in diesen Gruppen sehr gering ist. (8)

6.2.1 Szintigrafie

Die Szintigrafie dient dem Nachweis bzw. Ausschluss von Skelettmetastasen. Dabei wird ein radioaktiver Marker, meist Technetium-99m (^{99m}Tc), in den Körper eingebracht, der sich dann in dem zu untersuchenden Gewebe anreichert und Gammastrahlen aussendet. Der Marker wird als Tracer bezeichnet und kann mittels einer Gammakamera aufgenommen und dargestellt werden. Fokale Anreicherungen des Tracers deuten auf Bereiche mit erhöhtem Knochen turnover hin, was typisch für Knochenmetastasen ist. Die diagnostische Spezifität ist jedoch begrenzt, da auch benigne Prozesse wie Frakturen, Arthritis oder Infektionen eine erhöhte Anreicherung verursachen können.

Die Skelettszintigrafie war über viele Jahre der Standard zur Detektion ossärer Metastasen beim Prostatakarzinom. Inzwischen wird sie jedoch zunehmend durch die sensitivere PSMA-PET/CT verdrängt und daher für das Primärstaging bei Patienten mit lokal begrenztem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die einer kurativ intendierten Therapie zugeführt werden sollen, nicht mehr empfohlen. Im Therapiemonitoring metastasierter Erkrankungen bleibt die Knochenszintigrafie jedoch weiterhin relevant. (8)

6.2.2 PSMA PET/CT

Als sensitivere und spezifischere Methode hat sich die PSMA-PET/CT als Goldstandard des Ganzkörperstaging etabliert. Die PSMA-PET/CT nutzt die Überexpression des PSMA auf Prostatakarzinomzellen und ermöglicht dadurch eine hochsensitive und spezifische Ganzkörperdetektion von Metastasen.

In der prospektiv-randomisierten proPSMA-Studie zeigte die PSMA-PET/CT eine deutlich bessere diagnostische Genauigkeit als die konventionelle Bildgebung mit CT und Knochenszintigraphie (94% vs. 75 %) und war sowohl sensitiver (85 % vs. 38 %) als auch spezifischer (98 % vs. 91 %) bei gleichzeitig deutlich weniger unklaren Befunden (7 % vs. 23 %). (24)

Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz der PSMA-PET/CT bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Fernmetastasen (ISUP ≥ 3 , cT3–T4 oder PSA ≥ 20 ng/ml). (8)

7 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt stadien- und risikoadaptiert. Grundlage der Entscheidungsfindung ist die Einteilung in lokal begrenzte Low-, Intermediate- und High-Risk-Tumoren sowie lokal fortgeschrittene und metastasierte Stadien.

7.1 Lokal begrenztes PCa

Das lokal begrenzte Tumoren (T1/2 N0 M0) werden risikoadaptiert in drei Kategorien eingeteilt:

- Low-Risk: PSA \leq 10 ng/ml, Gleason-Score 6 oder cT < 2a
- Intermediate-Risk: PSA 10 - 20 ng/ml, Gleason-Score 7 oder cT2b
- High-Risk: PSA > 20 ng/ml, Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie \geq 2c

7.1.1 Lokal begrenztes PCa – Low-Risk

7.1.1.1 Active Surveillance

Für Patienten mit einem lokal begrenzten Low-Risk-Prostatakarzinom (ISUP 1, PSA <10 ng/ml, cT1c–T2a) wird Active Surveillance als bevorzugte Erststrategie empfohlen. (8) Ziel dieser Vorgehensweise ist die Überwachung der Tumorprogression mit der Möglichkeit bei Bedarf eine frühzeitige kurative Behandlung einleiten zu können. So wird eine unnötige Überbehandlung früher Tumorstadien vermieden, ohne die Heilungschancen zu beeinträchtigen.

Active Surveillance wird vor allem bei Patienten mit einer Lebenserwartung von >10 Jahren angewendet. Das Follow-up umfasst PSA-Kontrollen (ISUP 1 alle sechs, ISUP 2 alle drei Monate), eine erneute mpMRT nach 12–18 Monaten sowie eine gezielte und systematische Re-Biopsie.

Bei einer PSA-Verdopplungszeit <3 Jahren sollte eine erneute Bildgebung mit mpMRT sowie eine gezielte und systematische Re-Biopsie erfolgen. Weder ein isolierter PSA-Anstieg noch alleinige radiologische Veränderungen sollten für sich genommen zum Abbruch der Active Surveillance führen. (8)

Eine Fortschreitung oder Reklassifikation des Tumors wird primär durch Veränderungen in der PSA-Dynamik, der PSA-Dichte, der MRT-Bildgebung oder durch histopathologisches Upgrading festgestellt. Ein Wechsel zu einer kurativen Therapie wird insbesondere bei Upgrading (\geq ISUP 2 mit ungünstigen histologischen Merkmalen), Progression auf \geq cT3 oder Nachweis regionärer Metastasen (cN+) empfohlen. (8) Ein häufiger Abbruchgrund für ist der Wunsch des Patienten nach aktiver Therapie, beispielsweise aufgrund von Tumorangst beziehungsweise der Befürchtung einer Tumorprogression.

Langzeitdaten belegen die Sicherheit dieses Vorgehens. In der PIVOT-Studie (n=731) zeigte sich nach 10 Jahren kein signifikanter Vorteil der sofortigen radikalen Prostatektomie gegenüber Beobachtung hinsichtlich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität (5,8 % vs. 8,4 %). Ein Überlebensvorteil bestand insbesondere nicht bei PSA <10 ng/ml. (25) Die PROTECT-Studie (n=1643) zeigte nach 10 und 15 Jahren kein signifikant unterschiedliches krankheitsspezifisches Überleben zwischen Active Surveillance, radikaler Prostatektomie und externer Bestrahlung (\approx 98–99 %). Zwar traten unter Active Surveillance häufiger Progressionen und Metastasen (9,4% vs. 4,7 % vs. 5,0 %) auf, ohne jedoch die prostatakarzinomspezifische Mortalität zu erhöhen. (33;34)

Insgesamt zeigen die Daten, dass die Aktive Überwachung für Patienten mit niedrigem Risiko eine sichere Behandlungsstrategie darstellt. Sie ermöglicht den Erhalt der Lebensqualität und vermeidet unnötige Nebenwirkungen invasiver Therapien, ohne die onkologische Sicherheit zu kompromittieren.

7.1.2 Lokal begrenztes PCa – Intermediate und High Risk

7.1.2.1 Active Surveillance

Auch bei ausgewählten Patienten mit günstigem intermediärem Risiko (ISUP 2 ohne cribriformes oder intraduktales Wachstum und niedrigem Anteil an Gleason-Muster 4) kann Active Surveillance eine Option darstellen. (8)

Eine systematische Übersichtsarbeit mit 17 Studien (n=6591) zeigte für Patienten mit ISUP ≤ 2 ohne ungünstige histologische Merkmale vergleichbare 10- und 15-Jahres-Überlebensraten wie bei Niedrigrisiko. Zwar waren metastasenfrees und behandlungsfrees Überleben insgesamt schlechter als bei Low-Risk-Tumoren, jedoch ohne prognostische Nachteile in dieser Subgruppe. (27) Bei der Patientenaufklärung muss jedoch auf das insgesamt höhere Progressionsrisiko gegenüber der Niedrigrisikogruppe hingewiesen werden.

7.1.3 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) stellt bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren den Goldstandard der kurativen Therapie lokal begrenzter Intermediate- und High-Risk-Tumore sowie lokal fortgeschrittener Karzinome dar. Hierbei werden Prostata, Samenblasen und die Denonvilliersche Faszie entfernt. Die Operation kann offen, laparoskopisch oder roboterassistiert (RARP) durchgeführt werden.

7.1.3.1 Offen

Die offene radikale Prostatektomie kann entweder perinealen oder retropubisch durchgeführt werden. Der perineale Zugang, bei dem die Prostata extraperitoneal über den Damm entfernt wird, findet heute nur noch selten Anwendung. (28) Er wurde weitgehend durch den retropubischen Zugang nach Millin abgelöst, der durch die nervenschonende Technik nach Walsh erweitert wurde. (29) Der operative Zugang erfolgt über einen medianen Unterbauchschnitt mit Darstellung des Spatium Retzii und erlaubt zusätzlich die Durchführung einer pelvinen Lymphadenektomie, die insbesondere bei Patienten mit Intermediate- und High-Risk-Tumoren von Bedeutung ist.

Da von den offenen Operationsverfahren heute nahezu ausschließlich die retropubische radikale Prostatektomie (RRP) angewandt wird, wird der Begriff in der vorliegenden Arbeit synonym zur ORP verwendet.

Der perineale Zugang ist zwar mit einem geringeren Blutverlust assoziiert, da der dorsale Venenplexus kranial sichtbar ist und daher nicht entfernt werden muss, weist jedoch aufgrund der anatomischen Nähe des Rektums zum Prostataapex ein erhöhtes Risiko für Rektumverletzungen auf (11% vs. 1%). Dies spiegelt sich auch in höheren postoperativen Stuhlinkontinenzraten wider. Zudem erlaubt der perineale Zugang keine simultane Lymphadenektomie und erfordert damit häufig einen zusätzlichen Eingriff. (30)

7.1.3.2 Endoskopisch

Bei der minimalinvasiven endoskopischen radikalen Prostatektomie werden die Operationsinstrumente über kleine Hautinzisionen in den Körper eingebracht. Es wird zwischen der laparoskopischen und der roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) unterschieden.

7.1.3.2.1 Laparoskopisch

Die laparoskopische radikale Prostatektomie beginnt mit der Anlage eines Pneumoperitoneums, bei dem über eine Minilaparotomie Kohlendioxidgas auf einen Druck von 12mmHg insuffliert wird. Der Patient wird in eine ca. 30° steile Trendelenburg-Position gebracht, um optimale Sichtverhältnisse im kleinen Becken zu erreichen. Anschließend werden fünf Trokare eingebracht: Ein optischer Trokar wird umbilikal platziert, zwei 10-mm-Arbeitskanäle beidseits des Nabels sowie zwei weitere 5-mm-Arbeitskanäle lateral davon.

Aufgrund der technischen Komplexität und eingeschränkten instrumentellen Bewegungsfreiheit wurde die konventionelle Laparoskopie seit Einführung des Da-Vinci-Systems zunehmend durch die RARP verdrängt.

7.1.3.2.2 Roboterassistiert

Die erste RARP wurde 2001 von Binder in Frankfurt mit dem Da-Vinci-System durchgeführt. (31) Der Eingriff beginnt, analog zur Laparoskopie, mit der Platzierung des Kameratrokars supraumbilikal über eine Hasson-Minilaparotomie und der Anlage eines Pneumoperitoneums auf etwa 12 mmHg.

Anschließend werden ein 12-mm-Trokar etwa 3 cm medial der linken Crista iliaca sowie zwei 8-mm-Arbeitsports beidseits 10 cm seitlich des Kameraports eingebracht. Optional kann ein zusätzlicher 5-mm-Port zwischen Kameraport und rechtem Instrumentenport gesetzt werden. Das Robotersystem wird daraufhin entweder im Front-Docking zwischen den Beinen oder im Side-Docking lateral des Patienten positioniert.

Es werden zwei Zugangswege unterschieden: der standard-anteriore Zugang sowie die von Galfano 2010 eingeführte Retzius-sparende Technik. Beim standard-anterioren Zugang erfolgt zunächst eine Peritoneuminzision mit Darstellung des Retzius-Raumes und Freilegung des Blasenhalses. Anschließend wird die Prostata posterior präpariert, die Samenblasen werden dargestellt und die Samenleiter durchtrennt. Nach Inzision der Denonvillierschen Faszie erfolgt die Präparation der Prostatapedikel sowie des Santorini-Plexus bis zum Apex. Nach Durchtrennung der Urethra wird die vesikourethrale Anastomose angelegt, auf Dichtigkeit geprüft und anschließend der Wundverschluss durchgeführt. (32)

Die Retzius-sparende Technik wiederum erfolgt über den Douglas-Raum und umgeht den Retzius-Raum vollständig, wodurch kontinenzerhaltende Strukturen geschont werden. Die Methode ermöglicht eine schnellere Wiedererlangung der postoperativen Kontinenz, wenngleich langfristig nach etwa zwölf Monaten kein signifikanter Unterschied mehr besteht. (33)

Die RARP bietet eine Reihe technischer Vorteile. Das Da-Vinci-System setzt sich aus einer vom Operateur gesteuerten Konsole sowie einer Stativeinheit mit vier Roboterarmen zusammen. Einer dieser Arme trägt das 3D-Endoskop, während die übrigen als Instrumentenarme dienen. Die Steuerungskonsole verfügt über ein 3D-Optiksystem mit bis zu zehnfacher Vergrößerung, das eine besonders detailreiche Darstellung des Operationsfeldes ermöglicht und dem Operateur eine direkte Sicht auf das OP-Gebiet vermittelt. Durch die Übertragung der Bewegungsachsen direkt in das Operationsfeld werden äußerst präzise und fein kontrollierbare Instrumentenbewegungen ermöglicht. Zusätzlich sind die Instrumente mit einem Tremorfilter, einer Bewegungsskalierung und der EndoWrist-Technologie ausgestattet. Diese Technologie bietet alle Bewegungsfreiheiten der menschlichen Hand und wird durch eine siebte Achse ergänzt, die eine Instrumentenrotation von bis zu 540° ermöglicht. Zusätzlich bietet das Videosystem die sogenannte Firefly-Technologie, die mithilfe von Echtzeit-Nahinfrarotbildgebung und intravenös appliziertem Fluoreszenzfarbstoff Indocyanin-Grün (ICG) eine präzisere Darstellung von Gefäßen und die Beurteilung der Gewebedurchblutung ermöglicht. (34,35)

Nachteile stellen unter anderem sehr hohe Anschaffungs- und Wartungs- und Instrumentenkosten dar, sowie fehlendes haptisches Feedback. Die nahezu monopolartige Marktstellung des Da-Vinci-Systems begrenzt derzeit den Wettbewerb und damit die Kostenentwicklung. In den letzten Jahren wurden jedoch vermehrt neue robotische Systeme anderer Hersteller eingeführt, die kostengünstigere und technologisch erweiterte Alternativen darstellen. Hierzu zählt beispielsweise der TransEnterix-Senhance, der neben haptischem Feedback auch eine Eye-Sensing-Control-Technologie, mit der die Kameraführung durch die Augenbewegungen des Operateurs gesteuert werden kann. (36)

7.1.3.3 Vergleich der Operationstechniken

Zur Einordnung der RARP innerhalb der verfügbaren operativen Therapieoptionen des Prostatakarzinoms erfolgt im Folgenden eine strukturierte Darstellung der aktuellen Studienlage. Ziel ist es, den klinischen Stellenwert der RARP als Grundlage für die in dieser Arbeit untersuchte Kombination mit der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik nach der NeuroSAFE-Technik einzuordnen. (37)

7.1.3.3.1 Perioperative Komplikationen

Zu den typischen perioperativen Komplikationen zählen Blutungen, Wundinfektionen, Rektumverletzungen sowie Nervenläsionen, insbesondere des Nervus obturatorius.

Postoperativ können unter anderem Lymphozelen, Leistenhernien, Anastomosenstrikturen, Harnleiterverletzungen sowie selten auftretende kardiovaskuläre Ereignisse wie tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien auftreten. Im Vergleich zur retropubischen radikalen Prostatektomie (RRP) als Standardverfahren der offenen radikalen Prostatektomie (ORP), weist die RARP insgesamt niedrigere Komplikationsraten auf (13,7% vs. 19,1%). Auch die perioperative Mortalität ist geringer (unter 0,1 % vs. ca. 0,2 %). Zudem profitieren Patienten von geringerem Blutverlust (192 ml vs. 805 ml), niedrigeren Transfusionsraten (1 % vs. 4 %), kürzerer Krankenhausverweildauer (1,6 vs. 2,1 Tage) sowie reduzierten Raten an Wundinfektionen, tiefen Venenthrombosen (0,5 % vs. 2 %) und Blasenhalstrikturen (6 % vs. 8,3 %). (46) Auch im Vergleich zur laparoskopischen radikalen Prostatektomie (LRP) zeigt die RARP Vorteile, darunter geringerer Blutverlust (-80 ml), niedrigere Transfusionsraten, kürzere Operationszeiten (110–208 vs. 120–370 Minuten) sowie eine kürzere stationäre Verweildauer (4 vs. 6 Tage). (47)

7.1.3.3.2 Funktionelle Ergebnisse

Zu den wichtigsten funktionellen Komplikationen nach radikaler Prostatektomie zählen die erektile Dysfunktion und die Harninkontinenz. Das funktionelle Outcome hängt dabei wesentlich von der Qualität der nervenschonenden Präparation sowie der vesikourethralen Anastomose ab.

Die erste randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich funktioneller Ergebnisse zwischen RARP und ORP wurde von Yaxley et al. publiziert und zeigte in den ersten 12 Wochen postoperativ keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Kontinenz und Potenz. (48) Eine 24-Monats-Nachuntersuchung durch Coughlin et al. bestätigte diese Ergebnisse: Nach zwei Jahren waren Kontinenz- und Potenzraten nahezu identisch (Kontinenz: 91,3 % vs. 90,9 %; Potenz nach IIEF: 33,95 vs. 33,89 Punkte). (49)

Beobachtungsstudien und große Kohortenanalysen berichten hingegen über funktionelle Vorteile der RARP. So zeigte eine Kohortenstudie von Haese et al. mit 10.790 Patienten nach 12 Monaten leicht höhere Kontinenzraten unter RARP (90,3 % vs. 88,8 %) sowie eine

kürzere Katheterverweildauer, geringeren Blutverlust und niedrigere Transfusionsraten. (38)
Ähnliche Ergebnisse lieferte das LAPPRO-Trial, einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie: Nach 24 Monaten betrug die Inkontinenzrate unter RARP 16 %, unter ORP 19 %, und die Potenzrate lag bei 74 % bzw. 68 %. Nach 8 Jahren zeigte sich kein Unterschied in der Langzeitkontinenz (27 % vs. 29 %), jedoch eine niedrigere Rate erektiler Dysfunktion zugunsten der RARP (66 % vs. 70 %). (39,40)

Auch im Vergleich zur LRP weist die RARP geringere Inkontinenz- und bessere Potenzraten auf. Nicht-randomisierte Studien bestätigten diese Ergebnisse mit Kontinenzraten von 90 % vs. 82,1 % und Potenzraten von 66,4 % vs. 55,6 %. (41)

7.1.3.3 Onkologische Ergebnisse

Hinsichtlich der onkologischen Effektivität zeigt die RARP mindestens gleichwertige Ergebnisse im Vergleich zur ORP und LRP. Im LAPPRO-Trial waren die biochemischen Rezidivraten nach 24 Monaten nahezu identisch (RARP 13,1 % vs. ORP 12,5 %). Bei Patienten mit D'Amico-High-Risk-Karzinomen ergaben sich jedoch Vorteile zugunsten der RARP, mit niedrigeren positiven Schnittrandraten (21 % vs. 34 %) sowie geringeren biochemischen Rezidivraten (51 % vs. 69 %). (39,40)

Im Vergleich zur LRP zeigt sich die RARP ebenfalls mindestens gleichwertige oder bessere Ergebnisse Während die Raten positiver Resektionsränder bei Tumoren \leq pT2 vergleichbar waren (22,2 % vs. 22,5 %), traten bei Tumoren \geq pT3 häufiger positive Schnittränder auf. Dennoch war die biochemische Rezidivrate unter RARP mit 4,9 % niedriger als unter LRP (5,3 %). (41)

7.1.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt eine etablierte Alternative zur radikalen Prostatektomie dar und umfasst die externe Hochvoltbestrahlung (EBRT) sowie die Brachytherapie.

7.1.4.1 EBRT -External Beam Radiation Therapy

Die EBRT erfolgt über externe Strahlenquellen wird heute überwiegend als IGRT (Image-Guided-Radiotherapy) und IMRT (Intensity-Modulated-Radiotherapy) durchgeführt.

Die IGRT ermöglicht durch bildgebende Kontrollen eine präzise Bestimmung der Prostata-Position und damit eine präzise Applikation der Strahlendosis. Die IMRT wiederum erlaubt eine Modulation der Strahlungsintensität innerhalb des Bestrahlungsfeldes, sodass das Tumervolumen optimal bestrahlt und gleichzeitig die Nachbarorgane bestmöglich geschont werden. Durch diese optimierte Dosisverteilung lässt sich die Rate therapieassoziiierter Nebenwirkungen reduzieren. (53)

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt, die perkutane Strahlentherapie standardmäßig in IMRT-Technik unter Nutzung bildgeführter Verfahren (IGRT) durchzuführen.

7.1.4.1.1 Hypofraktionierung

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils kann sowohl eine Standardfraktionierung (74–80 Gy) als auch eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 3 Gy/60 Gy oder 2,5 Gy/70 Gy) eingesetzt werden. Unter moderater Hypofraktionierung erfolgt die Therapie mit höheren Einzeldosen (2,4–3,4 Gy) bei gleichzeitig geringerer Gesamtdosis und kürzerer Gesamtbehandlungsdauer (20–30 Sitzungen). Hinsichtlich Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben und metastasenfreiem Überleben gelten beide Verfahren als gleichwertig. Metaanalysen zeigen jedoch eine leicht erhöhte akute gastrointestinalen Toxizität unter Hypofraktionierung (bis +6,3 %) sowie ein gering erhöhtes Risiko für späte GI-Nebenwirkungen (relatives Risiko 1,05–1,27), während späte GU-Toxizitäten keinen signifikanten Unterschied aufweisen. (54–56) Damit verkürzt die moderate Hypofraktionierung die Gesamtbehandlungszeit, ist jedoch mit einem leicht erhöhten Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen assoziiert.

Als weitere Option kann bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils eine extreme Hypofraktionierung (ultrahypofraktionierte

Radiotherapie, UHF-RT) durchgeführt werden. Dabei werden deutlich höhere Einzeldosen (z. B. 6,1 Gy bis 42,7 Gy oder 7,25–8 Gy bis 40 Gy) in einer verkürzten Behandlungsdauer von etwa zwei Wochen appliziert.

Die aktuelle Evidenz basiert im Wesentlichen auf zwei randomisierten Studien: der HYPO-RT-Studie und der PACE-B-Studie.

In der HYPO-RT-Studie wurden Patienten entweder normofraktioniert (78 Gy in 39 Fraktionen) oder extrem hypofraktioniert (42,7 Gy in 7 Fraktionen) behandelt. Nach fünf Jahren zeigte sich kein Unterschied im failure-free survival (jeweils 84 %), jedoch eine signifikant erhöhte akute GI-Toxizität, sowie einer erhöhten 1 Jahres GU-Toxizität im hypofraktionierten Arm. (42,43)

In der PACE-B-Studie wurden Patienten entweder standardfraktioniert oder mittels stereotaktischer Radiotherapie (SBRT, 5x7,25 Gy) behandelt. Beide Verfahren zeigten eine gleichwertige Effektivität, jedoch war die urogenitale Spättoxizität unter SBRT signifikant erhöht (kumulative 5-Jahres-Rate: 26 % vs. 18 %, $p < 0,001$). (44–47)

Patienten mit vorbestehender Obstruktion oder ausgeprägten LUTS sollten aufgrund des erhöhten urogenitalen Risikos nicht mit einer extremen Hypofraktionierung behandelt werden.

7.1.4.1.2 Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils wird eine Kombination der Strahlentherapie mit einer neoadjuvanten sowie begleitender Kurzzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) über vier bis sechs Monate empfohlen. Die RTOG-94-08-Studie zeigte durch eine viermonatige ADT, zwei Monate vor Bestrahlung begonnen, im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie einen Anstieg des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (61 % vs. 54 %) sowie eine Reduktion der prostataspezifischen Mortalität (3 % vs. 10 %). (48)

Bei Hochrisiko-Patienten wird eine Langzeit-ADT von mindestens 2–3 Jahren empfohlen. In der EORTC 22863-Studie zeigte sich unter einer dreijährigen ADT zusätzlich zur Radiotherapie eine signifikante Verbesserung des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (58 % vs. 40 %), sowie eine deutliche Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität (48 % vs. 23 %) im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie. (49)

Die Ergebnisse der RTOG-9202-Studie bestätigen diesen Vorteil: Nach nahezu 20 Jahren zeigte sich ein relativer Überlebensvorteil von 30 % hinsichtlich prostataspezifischen und 12 % hinsichtlich Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kurzzeit-ADT. (65,66)

7.1.4.1.3 Protonentherapie

Die Protonentherapie erlaubt durch die spezifische Energieabgabe der Protonen eine theoretisch verbesserte Schonung der Prostata angrenzenden Risikoorgane wie Rektum und Harnblase. Randomisierte Studien, darunter die Phase-III-Studie NCT01230866, konnten bislang jedoch keinen klinisch relevanten Vorteil gegenüber moderner photonengestützter IMRT hinsichtlich onkologischer Ergebnisse oder therapieassoziierter Nebenwirkungen nachweisen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren zeigten beide Behandlungsarme eine vergleichbare Therapieversagensfreiheit sowie ein insgesamt niedriges Toxizitätsprofil. (67) Daher wird die Protonentherapie außerhalb klinischer Studien nicht als Standard in der definitiven Therapie des Prostatakarzinoms empfohlen. (8)

7.1.4.1.4 EBRT vs. RPE– Ergebnisse der ProtecT-Studie

Die ProtecT-Studie ist die bislang einzige prospektiv-randomisierte Untersuchung, die radikale Prostatektomie, externe Bestrahlung und Active Surveillance direkt miteinander vergleicht. Nach einem medianen Follow-up von 15 Jahren zeigte sich keine signifikante Differenz in der prostatakarzinomspezifischen Mortalität zwischen den drei Therapiearmen. Radikale Prostatektomie und EBRT erzielten vergleichbare Ergebnisse bezüglich Gesamt- und metastasenfreiem Überleben. Unterschiede zeigen sich jedoch im Nebenwirkungsprofil: Nach radikaler Prostatektomie ist das Risiko für Harninkontinenz und erektile Dysfunktion höher, während nach perkutaner Strahlentherapie häufiger intestinale Beschwerden wie eine erhöhte Stuhlfrequenz oder rektale Blutungen auftreten. Zusätzlich besteht nach perkutaner Strahlentherapie ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen.(50) Die Therapieentscheidung sollte daher individualisiert erfolgen und Alter, Komorbiditäten sowie Patientenpräferenzen berücksichtigen. Scores wie ASA-Klassifikation oder Charlson-Komorbiditätsindex können zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. (8)

7.1.4.2 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie wird die Strahlungsquelle direkt in das Tumorgewebe der Prostata appliziert und dadurch eine präzise lokale Bestrahlung bei gleichzeitig maximaler Schonung des umliegenden Gewebes ermöglicht.

Unterschieden wird zwischen einer Low-Dose-Rate-(LDR-) und einer High-Dose-Brachytherapie. Bei der LDR-Brachytherapie werden permanente Seeds (Jod-125 oder Palladium-103) implantiert, welche über Wochen bis Monate kontinuierlich Strahlung abgeben. Bei der HDR-Brachytherapie erfolgt dagegen eine temporäre Einbringung radioaktiver Strahlenquellen, meist Iridium-192, mittels Afterloading-Technik.

Bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom und günstigem intermediären Risikoprofil wird eine LDR-Brachytherapie als Monotherapie empfohlen. Bei ungünstigem intermediären Risikoprofil hingegen wird eine Kombination aus perkutaner Strahlentherapie (IMRT + IGRT) und einem LDR- oder HDR-Brachytherapie-Boost empfohlen. Zusätzlich sollte eine Kurzzeit-ADT über vier bis sechs Monate erfolgen.

Die ASCENDE-RT-Studie zeigte hierbei eine Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit gegenüber alleiniger perkutaner Strahlentherapie (5-Jahresrate 89 % vs. 84 %), allerdings auch eine signifikant erhöhte Inzidenz später GU-Toxizitäten ≥ 3 (18 % vs. 5 %). (51,52) Patienten müssen daher im Vorfeld über das erhöhte Risiko für Spättoxizitäten aufgeklärt werden.

Bei Patienten mit hohem Risikoprofil wird eine Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und einem HDR-Brachytherapie-Boost empfohlen, ergänzt durch eine Langzeit-ADT über 24-36 Monate. Alternativ kann auch ein LDR-Boost eingesetzt werden. (8)

7.1.4.3 Experimentelle Methoden

Verfahren wie die Kryotherapie oder der hochfokussierter Ultraschall (HIFU) verfügen derzeit über keine ausreichende Evidenz hinsichtlich onkologischer Effektivität und Sicherheit. Sie gelten daher als experimentell und werden daher nur in ausgewählten Situationen wie lokalen Rezidiven nach Strahlentherapie eingesetzt. (8)

7.2 Lokal fortgeschrittenes PCa

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (T3/4 N0 M0) erfolgt in der Regel multimodal unter Einbeziehung radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie (EBRT) und Androgendeprivation (ADT).

Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren und einem lokal fortgeschrittenen Tumor oder einem sehr hohen Risikoprofil kann eine radikale Prostatektomie erwogen werden. Diese erfolgt in einem multimodalen Therapiekonzept ergänzend mit einer Strahlentherapie und ADT. Alternativ kann primär eine Strahlentherapie (IMRT + IGRT) erfolgen, die durch eine 24–36-monatige ADT ergänzt wird. Der Therapiebeginn kann bereits bis zu sechs Monate vor Start der Bestrahlung erfolgen, während die endgültige Dauer individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Verträglichkeit festgelegt werden soll. Bei Patienten im Stadium cT3a kann eine Brachytherapie ebenfalls Bestandteil des Therapiekonzepts sein. Sowohl LDR- als auch HDR-Boosts können in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. Ergänzend ist der Einsatz einer Langzeit-ADT über 24 bis 36 Monate vorgesehen. (8)

7.2.1 Watchful Waiting

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und begrenzter Lebenserwartung, bedingt durch hohes Alter oder erhebliche Komorbiditäten, steht nicht die kurative Therapie, sondern eine symptomorientierte Betreuung im Vordergrund. Das „Watchful Waiting“ stellt dabei einen palliativ ausgerichteten Therapieansatz dar, der auf die Kontrolle tumorassoziierter Beschwerden und die Erhaltung der Lebensqualität abzielt, ohne eine Heilung anzustreben. Der Fokus liegt dabei auf regelmäßigen Kontrollen und einer symptomorientierten Therapie, die insbesondere der Schmerzlinderung sowie der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität dient.

7.3 Biochemisches Rezidiv

Ein biochemisches Rezidiv liegt vor, wenn nach kurativ intendierter Primärtherapie zu einem erneuten PSA-Anstieg kommt, der durch ein Lokalrezidiv oder eine systemische Metastasierung bedingt sein kann.

Nach RPE ist ein PSA-Wert von $>0,2$ ng/ml in mindestens zwei Messungen als BCR definiert, während nach alleiniger Strahlentherapie ein Anstieg von >2 ng/ml in mindestens zwei Messungen über den postinterventionellen Nadir erforderlich ist. (8)

Nach RPE ist zur Diagnosesicherung keine Biopsie notwendig. Nach Strahlentherapie kann eine Biopsie jedoch sinnvoll sein, sofern eine lokale Salvage-Therapie in Betracht kommt und ein PSA-Bounce-Phänomen, ein reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie, ausgeschlossen wurde.

Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR sind ein hoher prätherapeutischer PSA-Wert, ein kurzes PSA-freies Intervall nach primärer Therapie, ein Gleason-Score ≥ 8 , ein positiver Schnittrand (R1) sowie eine kurze PSA-Verdopplungszeit (<12 Monate). Patienten mit günstigen prognostischen Kriterien, wie etwa einer langen PSA-Verdopplungszeit, niedrigem Gleason-Score und spätem Auftreten des Rezidivs, können zunächst beobachtet werden. (8)

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Primärtherapie. Nach Bestätigung des BCRs kann nach RPE eine Perkutane Salvage-Strahlentherapie durchgeführt werden, während nach vorangegangener perkutaner Strahlentherapie eine Salvageprostatektomie in Betracht gezogen werden kann. (53) Letztere ist allerdings mit einem deutlich höheren Risiko funktionelle Komplikationen verbunden. In der Literatur werden mittlere Inkontinenzraten von etwa 41 % (17–67 %), Blasenhalstrikturen bei durchschnittlich 24 % (0–41 %), sowie rektale Verletzungen in 4,7 % (0–10%) der Fälle angegeben. (54)

In der Literatur werden mehrere Faktoren genannt, die mit einem guten Ansprechen auf lokale Interventionen assoziiert sind und somit für das Vorliegen eines lokal begrenzten Rezidivs sprechen. Hierzu zählen ein initialer Low-Risk-Tumor (klinisches Stadium T1c oder T2a, niedriger Gleason-Score), ein Intervall von mehr als drei Jahren bis zum Auftreten des PSA-Rezidivs, eine PSA-Verdopplungszeit von über zwölf Monaten, ein langsamer PSA-Anstieg ($<2,0$ ng/ml pro Jahr), eine Zahl positiver Biopsien unter 50 %, sowie die Art der vorausgegangenen Strahlentherapie, insbesondere eine frühere Seed-Implantation. (8)

Bei Patienten mit einem biochemischen Hochrisiko-Rezidiv, die nicht für eine kurative Salvage-Radiotherapie infrage kommen, kann Enzalutamid entweder als Monotherapie oder in Kombination mit ADT eingesetzt werden. Grundlage hierfür ist die Phase-III-EMBARK-Studie, die durch die Kombination von Enzalutamid und Leuprolid eine signifikante Verlängerung des metastasenfren Überlebens zeigte (5-Jahres-MFS: 87,3 % vs. 71,4 % bei alleiniger ADT). Auch als Monotherapie zeigte Enzalutamid einen Vorteil gegenüber alleiniger Leuprolidgabe. (55)

7.4 Metastasiertes PCa

Bei dem hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom (mHSPC) wird ein multimodaler Therapieansatz verfolgt, dessen zentrale Säule die Androgentherapie (ADT) darstellt. Zahlreiche Studien zeigen jedoch, dass ergänzende systemische Therapeutika das Gesamt- und progressionsfreie Überleben zusätzlich verbessern. Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie orientiert sich an verschiedenen prognostischen Faktoren wie dem Risikoprofil (high- vs. low-risk), dem Tumorzellen (high- vs. low-volume), dem Zeitpunkt der Metastasierung (de-novo vs. metachron) sowie dem Allgemeinzustand der Patienten (ECOG 0–1).(8) Auf diese Therapieoptionen wird im Folgenden näher eingegangen.

7.4.1 Androgendeprivationstherapie (ADT)

Die ADT zielt darauf ab, die Produktion oder Wirkung von Androgenen zu blockieren und so Tumorwachstum zu hemmen. Sie kann chirurgisch durch bilaterale Orchiectomie oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten oder steroidale und nicht-steroidale Antiandrogenen erfolgen. Die Östrogentherapie hat mittlerweile aufgrund hoher kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei der Behandlung des PCas ihre Bedeutung verloren.(56)

GnRH-Agonisten führen initial an den Rezeptoren zu einer Stimulierung der LH- und FSH-Produktion in der Hypophyse und damit zu einem vorübergehenden Testosteronanstieg („Flare-up“), bevor die Rezeptorüberstimulation zu einer Downregulation von LH/FSH und einem Abfall des Testosterons auf Kastrationsniveau (Serumtestosteronspiegel < 5 ng/ml) führt. Um dieses Flare-up zu vermeiden, werden sie zu Beginn häufig mit einem GnRH-Antagonisten kombiniert. (57) GnRH-Antagonisten führen dagegen durch eine kompetitive Blockade der Rezeptoren zu einer sofortigen Absenkung von LH und FSH und damit zu einer direkten Senkung des Testosteronspiegels.(58)

Steroidale und Nicht-steroidale Antiandrogene wirken ebenfalls über Hemmung der Androgenrezeptoren zu einer Senkung des Testosteronspiegels.

Typische Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, metabolische Veränderungen, wie Gewichtszunahme, Insulinresistenz und Dyslipidämie, sowie Osteoporose. Etwa jeder zweite Patient unter nicht-steroidalen Antiandrogenen wie Bicalutamid entwickelt eine Gynäkomastie und/oder Gynäkodynie. (59) Zur Prophylaxe können eine prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüse oder die Gabe von Tamoxifen erwogen werden, wobei letzteres in Studien zwar effektiver war, für diese Indikation jedoch nicht zugelassen ist. (8) Die ADT wird beim mHSPC als Langzeittherapie eingesetzt, meist bis zum Übergang in ein kastrationsresistentes Stadium und auch darüber hinaus, und bildet zugleich die Grundlage für weitere Kombinationstherapien.

7.4.2 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARPI)

Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARPI) wie Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid wirken über eine kompetitive Blockade der Androgenrezeptoren, wodurch die androgenabhängige Proliferation von Prostatakarzinomzellen gehemmt wird. Die Therapie sollte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der ADT gestartet werden. Die Bedeutung der ARPI beim mHSPC wurde durch mehrere randomisierte Studien untermauert: In der TITAN-Studie führte Apalutamid in Kombination mit ADT zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens. (60) Vergleichbare Vorteile wurden für Enzalutamid in der ARCHES-Studie (61) sowie für Darolutamid in der ARANOTE-Studie (62) gezeigt. Damit zählen ARPI heute zu den etablierten Standardkombinationen in der Erstlinientherapie des mHSPC.

7.4.3 Abirateron

Abirateron hemmt als Androgenbiosynthesehemmer das Enzym CYP17A1 und reduziert so die extratestikuläre Testosteronproduktion in der Nebennierenrinde und im Tumorgewebe. Aufgrund der begleitenden Cortisol-suppression wird es stets mit Prednison/Prednisolon kombiniert. Die LATITUDE-Studie zeigte bei neu diagnostiziertem high-risk mHSPC eine signifikante Verlängerung von Gesamt- und progressionsfreiem Überleben gegenüber der alleinigen ADT. (Medianes Überleben 53,3% vs. 36,5%) (63). Ähnliche Ergebnisse wurden in der STAMPEDE-Studie auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder nicht-metastasiertem PCa beobachtet. (64) Abirateron wird daher insbesondere bei de-novo metastasierten oder high-risk-PCa empfohlen.

7.4.4 Chemotherapie

Die Hinzunahme von Docetaxel zu einer ADT verbessert insbesondere bei Patienten mit hohem Tumolvolumen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) das Überleben. Die CHAARTED-Studie definierte ein hohes Volumen durch viszerale Metastasen oder ≥ 4 Knochenmetastasen mit extraxialer Lokalisation. (65) Durch die Ergebnisse der ARASENS-Studie, die eine Überlegenheit der Dreifachkombination (ADT + Docetaxel + ARPI) zeigte, wird die Kombination aus ADT + Docetaxel allein heute nicht mehr als bevorzugte Standardoption angesehen. (66) Sie bleibt aber eine sinnvolle Option, wenn ein ARPI kontraindiziert ist oder die Tripeltherapie nicht vertragen wird.

7.4.5 Tripeltherapie

Die Tripeltherapie kombiniert ADT, ARPI und eine Chemotherapie mit Docetaxel und stellt die intensivste Erstlinientherapie beim mHSPC dar.

In der ARASENS-Studie führte die Kombination aus ADT, Darolutamid und Docetaxel zu einer etwa 32 %igen Reduktion des Sterberisikos gegenüber ADT und Docetaxel allein, ohne relevante zusätzliche Nebenwirkungen. (66) Entsprechend wird diese Dreifachtherapie für neu diagnostizierte, chemogeeignete Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) empfohlen. (8) Eine weitere Tripelkombination wurde in der PEACE-1-Studie untersucht, bei der ADT, Docetaxel und Abirateron eingesetzt wurden. Auch hier zeigten sich signifikante Vorteile im radiographisch progressionsfreien Überleben (rPFS) und Gesamtüberleben (OS), insbesondere bei Patienten mit high-volume-Erkrankung. Aufgrund der fehlenden europäischen Zulassung für diese Kombination sowie der während der Studie veränderten Standardbehandlungsoptionen (SOC) ist Abirateron in Kombination mit Docetaxel und ADT derzeit noch nicht empfohlen. (67)

7.5 Kastrationsresistentes PCa (CRPC)

7.5.1 Definition

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) liegt definitionsgemäß vor, wenn unter laufender ADT bei einem Testosteronspiegel <50 ng/dl zu einem biochemischen oder bildgebenden Progress kommt. Ein biochemischer Progress ist durch drei konsekutive PSA-Anstiege im mindestens wöchentlichen Abstand bei einem Anstieg von mindestens 50 % gegenüber dem PSA-Nadir und einem absoluten PSA-Wert von >2 ng/ml definiert. Alternativ oder zusätzlich kann ein Progress auch bildgebend nachgewiesen werden. (8)

7.5.2 Systemische Therapieoptionen

Mit fortschreitender Erkrankung entwickeln viele Prostatakarzinome eine Resistenz gegenüber der ADT. Verantwortlich hierfür sind unter anderem Genveränderungen und Amplifikationen des Androgenrezeptors, eine intratumorale Androgensynthese sowie die Aktivierung alternativer Signalwege. (68)

Trotz der Resistenz wird die ADT fortgeführt und durch weitere systemische Therapien ergänzt. Zu den Therapieoptionen beim mCRPC zählen weiters ARPIs, Abirateron, Chemotherapie sowie PARP-Inhibitoren, abhängig vom molekularen Profil. Liegt keine Keimbahntestung vor, soll vor Therapiebeginn eine Analyse der Gene der homologen Rekombinationsreparatur erfolgen. Bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation und Progress nach einer Vortherapie mit einem ARPI oder Abirateron wird eine Monotherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib empfohlen. In der PROfound-Studie zeigte Olaparib bei Patienten mit BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutationen eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 19,1 Monate im Vergleich zu 14,7 Monaten unter Abirateron oder Enzalutamid (HR 0,69; 95 %-KI 0,50–0,97), entsprechend einer Reduktion des Sterberisikos um 31 %. (69)

7.5.3 Radionuklidtherapien

7.5.3.1 Lutetium-177-Vipivotidtetraacetat

Lutetium-177-PSMA-617 ist ein therapeutischer Radioligand, der aus dem β -Strahler Lutetium-177 und einem PSMA-spezifischen Liganden besteht. Nach Bindung an PSMA-exprimierende Tumorzellen führt die abgegebene β -Strahlung zu DNA-Doppelstrangbrüchen und Tumorzelltod.

Bei Patienten mit metastasiertem CRPC und fortschreitender Erkrankung, die bisher keine Chemotherapie erhalten haben, kann eine Therapie mit Lutetium-177-Vipivotidtetraacetat erfolgen. Nach vorangegangener Docetaxeltherapie soll zunächst Cabazitaxel eingesetzt werden. In der PSMAfore-Studie führte Lutetium-177-Vipivotidtetraacetat bei chemotherapienaiven Patienten im Vergleich zu einem ARPI-Wechsel zu einer signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens um 6,01 Monate. (70) Zusätzliche Evidenz stammt aus der VISION-Studie, welche bei Patienten nach ARPI und Docetaxel Therapie eine signifikante Verlängerung des OS sowie des rPFS gegenüber einer konventionellen Therapie zeigen konnte (HR OS: 0,62; HR rPFS: 0,40). (71) In der TheraP-Studie war das rPFS mit einem Median von 2,1 Monaten im Vergleich zu Cabazitaxel signifikant verlängert, auch wenn kein Überlebensvorteil nachweisbar war. (72)

Das Nebenwirkungsprofil umfasst überwiegend hämatologische Toxizitäten. In der VISION-Studie traten bei 52,7 % der Patienten im Lutetium-177-Interventionsarm schwere Nebenwirkungen auf, insbesondere Anämie (12,9 %), Thrombozytopenie (7,9 %), Lymphozytopenie (7,8 %) und Fatigue (5,9 %). Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 11,9 %. In der TheraP-Studie zeigten sich im Vergleich zu Cabazitaxel niedrigere Raten schwerer Nebenwirkungen (33 % vs. 53 %) bei gleichzeitig besserer Lebensqualität. (8,71,72)

7.5.3.2 Radium-223

Radium-223 ist ein α -Strahler, das aufgrund seiner calciumähnlichen Eigenschaften gezielt in ossäre Metastasen eingebaut wird. Es reichert sich bevorzugt in Bereichen mit hoher Knochenumbauaktivität an und erzeugt durch hochenergetische α -Strahlung DNA-Doppelstrangbrüche.

Eingesetzt wird Radium-223 bei Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen, wenn keine andere systemische Therapie geeignet ist. Die Applikation erfolgt intravenös in sechs Zyklen im vierwöchentlichen Intervall. In der ALSYMPCA-Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (14,9 vs. 11,3 Monate; HR 0,69; $p < 0,001$). Die Behandlung erwies sich dabei insgesamt als gut verträglich, zeigte jedoch eine Rate an Thrombozytopenien. (73) Kontraindiziert ist die Kombination mit Abirateron und/oder Prednison, da in der ERA-223-Studie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko beobachtet wurde. (74) Erste Ergebnisse der PEACE-III-Studie deuten darauf hin, dass osteoprotektive Substanzen wie Bisphosphonate oder Denosumab dieses Risiko deutlich senken können. (75)

7.5.3.3 Supportive und palliative Maßnahmen

Neben der Radionuklidtherapie bei symptomatischen Knochenmetastasen eine individuell abgestimmte Kombination aus analgetischer Therapie, lokaler perkutaner Bestrahlung sowie ggf. chirurgischer Intervention erfolgen. Letztere ist insbesondere bei Frakturgefahr, spinaler Kompression oder nach erfolgter Stabilisierung indiziert. Zur weiteren Reduktion skelettassoziierter Komplikationen im kastrationsresistenten Stadium wird der Einsatz osteoprotektiver Substanzen wie Denosumab oder Zoledronsäure empfohlen. (8)

Im Rahmen eines palliativen Therapiekonzepts stehen zudem die Linderung tumorassoziierter Beschwerden und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund.

Bei begrenzter Lebenserwartung oder fehlender kurativer Therapieoption kann, wie bereits beschrieben, ein ausschließlich symptomorientiertes Vorgehen im Sinne des Watchful Waiting verfolgt werden.

8 NeuroSAFE-Technik- Schnellschnitt im Rahmen der Roboterassistierten – radikalen Prostatektomie

8.1 Anatomie des Gefäß-Nerven-Bündels (GNB)

Die Prostata ist unmittelbar von einem Gefäß-Nerven-Bündel umgeben. Dieses beinhaltet Fasern des Plexus hypogastricus/pelvicus und verläuft größtenteils posterolateral der Prostata. Alsaid et al. zeigten, dass sich die Fasern mittig aufstreuen, wobei ungefähr 2/3 posterolateral und 1/3 anterolateral verlaufen. Am Apex fanden sich entsprechend etwa 60% der Fasern posterolateral und 40% anterolateral. (76,77) Clarebrough berichtete dagegen, dass größte Anteil der Nervenfasern am Apex anterolateral liegt. Dies weist auf eine hohe anatomische Variabilität beziehungsweise unterschiedliche Methodik (Nervenoberfläche vs. Anzahl der Nervenfasern) hin. (77,78)

Im anterolateralen Anteil des GNB verlaufen sympathische, parasympathische und sensorische Fasern. Der Anteil der erektionsrelevanten parasympathischen Fasern beträgt dort jedoch nur etwa 7–14 %. Dies wirft die Frage auf, wie groß ihr funktioneller Beitrag tatsächlich ist. Dennoch zeigen mehrere Studien, dass insbesondere der Erhalt der anterolateralen Fasern maßgeblich entscheidend für postoperative Erektionsfähigkeit, Potenserhalt und Kontinenz ist. (76,77)

Es gibt Nervenfasern, die innerhalb der periprostatichen Faszie verlaufen und tieferliegende, die innerhalb der Pseudokapsel befindlich sind und der Innervation der Prostata dienen. Entsprechend unterscheidet man drei Dissektionstechniken: Bei der intrafasziellen Dissektion erfolgt die Präparation direkt auf der Pseudokapsel der Prostata und ermöglicht damit den maximalen Nervenerhalt. Die interfaszielle Dissektion verläuft zwischen den Blättern der periprostatichen Faszie und stellt eine intermediäre Technik dar. Die extrafaszielle Dissektion umfasst dagegen die vollständige Entfernung des Nervenbündels. Sie bietet zwar den größten onkologischen Sicherheitsabstand, führt bei bilateraler Durchführung jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer vollständigen erektilen Dysfunktion.

Stolzenburg et al. zeigten, dass die intrafaszielle Technik im Vergleich zur interfasziellen zu besseren funktionellen Ergebnissen führt: Die Kontinenzraten lagen nach 3 Monaten bei 74 % vs. 63 %, nach 6 Monaten bei 87,9 % vs. 76,2 %. Nach einem Jahr waren die Unterschiede kaum mehr ersichtlich. Auch die Potenzraten zeigten deutliche Vorteile zugunsten der

intrafasziellen Präparation (93,5 % vs. 77,1 % bei <55-Jährigen, 60% vs. 40% bei <65-Jährigen). Die Raten positiver Resektionsränder (PSM) unterschieden sich nicht relevant (9 % vs. 9,5 %), sodass kein onkologischer Nachteil erkennbar war. (79)

8.2 Ablauf

Die NeuroSAFE-Technik, entwickelt von der Martiniklinik in Hamburg, ermöglicht eine intraoperative Beurteilung der Resektionsränder entlang der Kontaktflächen der entnommenen Prostata zum GNB und damit eine präzisere Entscheidung über den Nervenerhalt.

Nach der Entfernung der Prostata wird die dem neurovaskulären Gewebe anliegende Oberfläche beidseits halbmondförmig abgetrennt. Die inneren Flächen beider Präparate werden gelb markiert, die äußere Fläche rechts zusätzlich grün und links rot. Die farbigen Außenseiten entsprechen den ehemaligen Kontaktzonen zum GNB. Zur Orientierung wird der Apex innen blau markiert. Die zentrale Fragestellung lautet, ob sich in den farbmarkierten Arealen Tumorzellen am Resektionsrand finden (R1) oder nicht (R0).

Die Präparate werden im Schnellschnittlabor in 3-4mm dicke Scheiben geschnitten. Insgesamt liegen dann ca. 10-25 Gewebsblöcke vor, die in einem Kryomedium eingebettet und in einem Kryostaten bei -25Grad eingefroren werden. Aus jedem Block werden mit einem Kryostaten zwei 6 µm-große Kryoschnitte geschnitten, mit Hämatoxylin und Eosin eingefärbt (HE) und von einem Pathologen ausgewertet. Das gesamte Verfahren dauert etwa 35 Minuten. In dieser Zeit erfolgen die Blutstillung, Verschluss der Harnblase, Vorbereitung der vesikourethralen Anastomosennähte sowie gegebenenfalls eine Lymphknotendissektion. Ein positiver Schnitttrand liegt vor, wenn mindestens eine Tumorzelle den farbmarkierten Resektionsrand erreicht (R1). In diesem Fall wird eine ipsilaterale sekundäre Resektion des GNB durchgeführt. Bei tumorfreiem Resektionsrand (R0) können die Gefäß-Nerven-Stränge erhalten werden. (80)

8.3 Zielsetzung

Bei der robotisch.assistierten radikalen Prostatektomie (RARP) wird das GNB zur Erhaltung der erektilen Funktion möglichst nah an der Prostatakapsel präpariert. Aufgrund dieser anatomischen Nähe besteht jedoch das Risiko, dass bei einem nervschonendem Vorgehen tumorbefallenes Gewebe an der Resektionsgrenze verbleibt und somit das Risiko eines biochemischen Rezidivs steigt. Zur intraoperativen Kontrolle dieses onkologischen Risikos wird der Schnellschnitt (Intraoperative Frozen Section, IFS) eingesetzt. Bei Nachweis eines positiven Resektionsrands (R1) erlaubt dieser eine sofortige gezielte Nachresektion. Die NeuroSAFE-Technik verfolgt damit das Ziel, funktionserhaltend zu operieren, ohne die onkologische Sicherheit zu beeinträchtigen.

8.4 Aktuelle Datenlage

Die NeuroSAFE-Technik wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) entwickelt, einem Hochvolumen-Zentrum mit großer Expertise in der radikalen Prostatektomie.

In einer retrospektiven Studie mit 11.069 Patienten konnte gezeigt werden, dass NeuroSAFE die Rate der Nervenaußsparung und damit den Erhalt des GNB signifikant erhöht (pT2: 99%, pT3a: 94%, pT3b: 88%) und gleichzeitig die Rate positiver Schnittränder (PSM) reduziert werden konnte (pT2: 7 % vs. 12 %, pT3a: 21 % vs. 32 %, pT3b: 47 % vs. 51 %). In 86 % der Fälle konnte ein initial positiver Resektionsrand (R1) durch intraoperative gezielte Nachresektion in einen tumorfreien Rand (R0) überführt werden, ohne die onkologische Sicherheit zu beeinträchtigen. Dies zeigt sich darin, dass die BCR-Raten zwischen primären und sekundären R0-Resektionen sich nicht signifikant unterschieden. (80)

Die hohe Sensitivität (93,5 %) und Spezifität (98,8 %) der Methode unterstreichen die Zuverlässigkeit der intraoperativen Resektionsrandbeurteilung. Gleichzeitig weisen die Zahlen darauf hin, dass vereinzelt auch unnötige Nachresektionen durchgeführt werden.

Trotz der Vorteile der NeuroSAFE-Technik hinsichtlich onkologischer Sicherheit und funktionellem Erhalt bringt das Verfahren auch Limitationen mit sich.

Die Methode ist organisatorisch und personell aufwendig und erfordert eine enge Abstimmung zwischen Operateur und Pathologie sowie eine entsprechend etablierte Infrastruktur. Diese Voraussetzungen sind in kleineren oder weniger spezialisierten Zentren nicht immer gegeben. Auch die Kosten sind relevant: In einer britischen Analyse wurde der zusätzliche finanzielle Aufwand pro Fall auf rund 1000 Pfund geschätzt, bedingt durch die intraoperative Schnellschnittdiagnostik und den damit verbundenen logistischen Aufwand. (81) Hinzu kommt eine tendenziell verlängerte Operationszeit im Vergleich zur Standard-RARP (3h 16 min vs. 2h 14 min). Dieser zeitliche Mehraufwand kann jedoch durch parallele intraoperative Tätigkeiten, wie der simultanen Lymphknotendissektion, teilweise kompensiert werden. Mit zunehmender Erfahrung der operativen und pathologischen Teams lassen sich Abläufe weiter optimieren, sodass sich der Zusatzaufwand im Verlauf reduziert. Vor diesem Hintergrund erscheint ein generalisierter Einsatz der NeuroSAFE-Technik nicht zwingend erforderlich. Ein selektives Vorgehen, orientiert an präoperativen Risikofaktoren könnte eine gezieltere und ressourcenschonendere Anwendung ermöglichen.

8.5 Fragestellung der Diplomarbeit

Es stellt sich daher die Frage, welches Patientenprofil besonders für eine Nervenaussparung geeignet ist und am meisten von der NeuroSAFE-Technik profitiert.

Diese Diplomarbeit untersucht die Effektivität und Häufigkeit des intraoperativen Schnellschnitts (IFS) nach NeuroSAFE im Rahmen der RARP in Bezug auf das Risiko eines positiven Resektionsrandes (R1) und dessen Zusammenhang mit klinischen Risikofaktoren. Ziel ist es, anhand präoperativer und histopathologischer Daten festzustellen, welche Faktoren mit dem Heranreichen des Tumors an den chirurgischen Schnitttrand sind und somit Patienten mit einem hohen R1-Risiko zu identifizieren. Eine solche Analyse kann eine gezieltere Anwendung der NeuroSAFE-Technik ermöglichen. Durch den individuell eingesetzten Schnellschnitt könnten unnötige IFS-Untersuchungen und sekundäre Nervenbündelresektionen vermieden, Operationszeiten verkürzt und Kosten reduziert werden. Außerdem stellt sich die Frage, ob die in High-Volume-Zentren erzielten Ergebnisse auch auf Kliniken mit einer geringeren jährlichen Fallzahl, wie sie in unserem Zentrum vorliegt, übertragbar sind.

9 Material und Methoden

9.1 Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie analysiert die Daten von Patienten über 18 Jahren, die sich zwischen Januar 2022 und Dezember 2023 an der Urologischen Klinik des LKH-Graz einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie (RARP) mit intraoperativem Schnellschnitt (IFS) unterzogen haben. Insgesamt umfasst die Studie 213 Patienten, die die festgelegten Einschlusskriterien erfüllen. Patienten, die bereits eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder eine Bestrahlung (Salvage-RARP) erhalten hatten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, um eine homogene Studienkohorte zu gewährleisten.

9.2 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus dem Mobile-Device-Magament-System der KAGES über die Medocs-Datenbank extrahiert und zur Wahrung der Vertraulichkeit codiert.

Zu den präoperativ erfassten Daten zählen das Alter der Patienten, der PSA-Wert vor der Biopsie, das klinische Staging, die PIRADS-Klassifikation sowie Befunde der multiparametrischen MRT, einschließlich der Kapselinfiltration, Samenblaseninfiltration, Nervenbündelinfiltration, Prostatavolumen, Tumolvolumen und Tumorlokalisation.

Als „radiologisch positiv“ wurden jene Patienten gewertet, die im mpMR eine Kapselinfiltration, Samenblaseninfiltration oder Nervenbündelinfiltration im Sinne einer Organüberschreitung zeigten.

Außerdem wurden die Anzahl der Biopsiezylinder, die Zahl der positiv auf Prostatakarzinom getesteten Zylinder, sowie der ISUP-Grad der Stanzbiopsien dokumentiert.

Intraoperativ wurde der Schnellschnitt-Resektionsstatus bestimmt, wobei festgehalten wurde, ob der Schnittrand tumorfrei, einseitig (links oder rechts) oder beidseits befallen war.

Postoperativ wurden der endgültige Resektionsstatus des Präparats (R1/R0), der ISUP-Grad, das pathologische Staging, sowie Informationen zur Lymphadenektomie, wie die Anzahl entnommener Lymphknoten und Tumor-positiven Lymphknoten, erhoben.

Zusätzlich wurde der Nervenbündelresektionsstatus bewertet, um festzustellen, ob in den resezierten GNB, Tumorzellen gefunden wurden oder nicht.

9.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels deskriptiver Verfahren zur Darstellung der Patientencharakteristika. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Minimum, Maximum sowie 25. und 75. Perzentil angegeben. Kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Zur Identifikation potenzieller Prädiktoren für einen positiven Schnittrand, eine Nervenbündel- oder Lymphknotenbeteiligung wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten ausgewiesen. Zusätzlich erfolgten ROC-Analysen zur Evaluierung der diagnostischen Güte einzelner Parameter, insbesondere der PSA-Dichte. Für relevante Prädiktoren wurden auf Basis der ROC-Kurven Cut-off-Werte mit zugehöriger Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert berechnet.

10 Ergebnisse

10.1 Klinische Daten

Das Alter der Patienten bei der Operation zeigte einen Median von 64 Jahren, mit einem Bereich von 46 bis 80 Jahren. Die PSA-Werte lagen im Median bei 6,01 ng/ml und reichten von 1,66 bis 83,00 ng/ml. Die PSA-Dichte betrug im Median 0,16 ng/ml/cc, mit einem Bereich von 0,04 bis 2,04 ng/ml/cc.

Bezüglich des klinischen Stagings anhand der DRU zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten im Stadium cT1 war, was bedeutet, dass der Tumor in der DRU nicht tastbar war. Insgesamt wurden 168 (78,9 %) der Patienten als cT1, 36 (16,9 %) als cT2a, 2 (0,9 %) als cT2b und 6 (2,8 %) als cT2c eingestuft. Bei einem Patienten lag kein DRU-Befund vor.

Die Daten werden deskriptiv in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

| Parameter | Median | Minimum | Maximum | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|-----------------------------|--------|---------|---------|---------------|---------------|
| Alter bei Operation (Jahre) | 64 | 46 | 80 | 58 | 68 |
| PSA (ng/ml) | 6,01 | 1,66 | 83,00 | 4,44 | 7,92 |
| PSA-Dichte (ng/ml/cc) | 0,16 | 0,04 | 2,04 | 0,11 | 0,23 |

Tab. 3: Klinische Parameter der Studienpopulation (n=213)

| Stadium | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---------|------------|-------------|
| cT1 | 168 | 78,9 |
| cT2a | 36 | 16,9 |
| cT2b | 2 | 0,9 |
| cT2c | 6 | 2,8 |
| k.A | 1 | 0,5% |
| Gesamt | 213 | 100% |

Tab. 4: Klinisches Staging

10.2 mpMR

Das Prostatavolumen in der mpMRT betrug im Median 35 ml (Range: 9 -119 ml), das Läsionsvolumen lag im Median bei 0,524 ml (Range: 0,001 - 34,02 ml).

In Bezug auf die PI-RADS-Klassifikation wurde 1 (0,5 %) der Patienten in PI-RADS 1, 15 (7,0 %) in PI-RADS 2, 21 (9,9 %) in PI-RADS 3, 119 (56,3 %) in PI-RADS 4 und 49 (23,0 %) in PI-RADS 5 eingestuft. Bei 7 Patienten (3,2%) lag keine PI-RADS-Klassifikation vor.

Die radiologischen Befunde hinsichtlich der Kapselinfiltration zeigten bei 135 (63,4 %) der Patienten keine Infiltration, bei 15 (7,0 %) eine sichere und bei 22 (10,3 %) eine mögliche Kapselinfiltration. Bei 41 (19,2 %) lag kein Befund vor.

Bei der Bewertung der neurovaskulären Bündel in der mpMRT zeigte sich bei 140 (65,7 %) der Patienten keine Infiltration, bei 5 (2,3 %) eine linksseitige und bei 2 (0,9 %) eine rechtsseitige Infiltration. Eine beidseitige Infiltration wurde bei keinem Patienten festgestellt. Eine mögliche Infiltration lag bei 3 (1,4 %) Patienten vor, während bei 63 (29,6 %) kein radiologischer Befund dokumentiert war.

Die Samenblaseninfiltration in der mpMRT war bei 171 (80,3 %) der Patienten nicht nachweisbar. Eine linksseitige Infiltration lag bei 3 (1,4 %), eine rechtsseitige bei 2 (0,9 %) und eine beidseitige Infiltration bei 3 (1,4 %) Patienten vor. Bei 1 (0,5 %) Patienten wurde eine mögliche Infiltration links und bei weiteren 1 (0,5 %) rechts beschrieben. Bei 32 (15,02 %) war kein Befund bzgl. Samenblaseninfiltration in der mpMRT dokumentiert.

Insgesamt zeigten 44 (20,7 %) der Patienten eine radiologische Infiltration von Kapsel, Samenblase oder neurovaskulärem Bündel.

Die Daten werden deskriptiv in Tabelle 3 dargestellt.

| Parameter | Median | Minimum | Maximum |
|--|------------|-------------|---------|
| Prostatavolumen (ml) | 35 | 9 | 119 |
| Läsionsvolumen (ml) | 0,524 | 0,001 | 34,02 |
| Befund | Anzahl (n) | Prozent (%) | |
| PI-RADS | | | |
| PI-RADS 1 | 1 | 0,5 | |
| PI-RADS 2 | 15 | 7,0 | |
| PI-RADS 3 | 21 | 9,9 | |
| PI-RADS 4 | 119 | 55,9 | |
| PI-RADS 5 | 49 | 23,0 | |
| k.A. | 7 | 3,2 | |
| Kapselinfiltration im MRT | | | |
| Keine Kapselinfiltration | 135 | 63,4 | |
| Sichere Kapselinfiltration | 15 | 7,0 | |
| Mögliche Kapselinfiltration | 22 | 10,3 | |
| k.A. | 41 | 19,2 | |
| Bündelinfiltration im MRT | | | |
| Keine Bündelinfiltration | 140 | 65,7 | |
| Infiltration links | 5 | 2,3 | |
| Infiltration rechts | 2 | 0,9 | |
| Beidseitige Infiltration | 0 | 0,0 | |
| Mögliche Infiltration | 3 | 1,4 | |
| k.A. | 63 | 29,6 | |
| Samenblaseninfiltration im MRT | | | |
| Keine Samenblaseninfiltration | 171 | 80,3 | |
| Infiltration links | 3 | 1,4 | |
| Infiltration rechts | 2 | 0,9 | |
| Beidseitige Infiltration | 3 | 1,4 | |
| Mögliche Infiltration links | 1 | 0,5 | |
| Mögliche Infiltration rechts | 1 | 0,5 | |
| k.A. | 32 | 15,02 | |
| mpMRT organüberschreitend (Infiltration von Kapsel, Samenblase oder Bündel) | 44 | 20,7 | |

Tab. 5: Multiparametrische Magnetresonanztomographie

10.3 Histopathologische Ergebnisse

Der intraoperative Schnellschnitt ergab bei 129 (60,6 %) der Patienten einen freien Resektionsrand (R0), während bei 19 (8,9 %) ein positiver Resektionsrand links, bei 23 (10,8 %) rechts und bei 3 (1,4 %) beidseits festgestellt wurde. In 39 (18,3 %) der Fälle war kein Schnellschnitt-Befund dokumentiert.

32 von insgesamt 42 (76,2%) nachresezierten GNB waren tumorfrei. Bei 10 Patienten lag eine Infiltration des GNB (23,8%) vor, wobei in jeweils 5 Fällen (2,3 %) eine Infiltration des linken bzw. rechten Bündels nachgewiesen wurde. Eine beidseitige Infiltration wurde bei keinem Patienten festgestellt. Bei den übrigen 171 Patienten (80,3 %) erfolgte keine Resektion des neurovaskulären Bündels.

In der abschließenden histopathologischen Beurteilung lag bei 166 (77,9 %) der Patienten ein freier Resektionsrand (R0) vor, bei 44 (20,8 %) war der Resektionsrand positiv (R1), in 3 (1,4 %) Fällen lag der RPX-Befund nicht vor.

Bezüglich des ISUP-Grades zeigte sich eine Verteilung mit einem Schwerpunkt auf ISUP 2 (50,2 %) und ISUP 3 (28,2 %), während höhere Grade (ISUP 4–5) seltener auftraten (insgesamt 13,6 %). Bei einem Patienten lag keine Malignität im Präparat vor (PIN4c).

Das pathologische Tumorstadium (pT) verteilte sich überwiegend auf pT2c (68,5 %), gefolgt von pT3a (14,1 %) und pT3b (8,5 %). Frühstadien (pT1a–pT2b) wurden nur vereinzelt beobachtet.

Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung zeigte sich bei 78 (36,6 %) der Patienten kein Befall, bei 11 (5,2 %) waren Lymphknotenmetastasen vorhanden. Bei 124 (58,2 %) der Patienten wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt. Im Median wurden 8 Lymphknoten entfernt (Range: 1- 24), davon im Median 1 als tumorpositiv (Range 1- 4).

Die histopathologischen Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

| Befund | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---|------------|-------------|
| Intraoperativer Schnellschnitt (IFS) | | |
| IFS R0 (frei) | 129 | 60,6 |
| IFS R1 links | 19 | 8,9 |
| IFS R1 rechts | 23 | 10,8 |
| IFS R1 beidseits | 3 | 1,4 |
| k.A. | 39 | 18,3 |
| GNB-Resektionsstatus (IFS) | | |
| Frei | 32 | 15,0 |
| Links befallen | 5 | 2,3 |
| Rechts befallen | 5 | 2,3 |
| Beidseits befallen | 0 | 0,0 |
| Nicht beurteilt / kein SS | 171 | 80,3 |
| Finaler Resektionsrand (RPX) | | |
| R0 (frei) | 166 | 77,9 |
| R1 (positiv) | 44 | 20,8 |
| k.A. | 3 | 1,4 |
| ISUP-Grad | | |
| ISUP 1 | 16 | 7,5 |
| ISUP 2 | 107 | 50,2 |
| ISUP 3 | 60 | 28,2 |
| ISUP 4 | 9 | 4,2 |
| ISUP 5 | 20 | 9,4 |
| Keine Malignität | 1 | 0,5 |
| Pathologisches Tumorstadium (pT) | | |
| pT1a | 1 | 0,5 |
| pT2a | 8 | 3,7 |
| pT2b | 9 | 4,2 |
| pT2c | 146 | 68,5 |
| pT3a | 30 | 14,1 |
| pT3b | 18 | 8,5 |
| pT4b | 1 | 0,5 |
| Lymphknotenstatus | | |
| Keine Metastasen | 78 | 36,6 |
| Mit Metastasen | 11 | 5,2 |
| Keine Lymphadenektomie | 124 | 58,2 |
| Median entnommene Lymphknoten | 8 [1-24] | |
| Median tumorpositive Lymphknoten | 1 [1-4] | |

Tab. 6: Histopathologische Ergebnisse

10.3.1 R1-Analyse

Insgesamt umfasste die Kohorte 213 Patienten. Bei einem Patienten lag kein auswertbares RPX-Ergebnis vor, sodass die R1-Analyse auf 212 Fälle beschränkt wurde. Insgesamt lag die R1-Rate somit bei 20,8 % (44 von 212 Patienten). Eine differenzierte Analyse nach Schnellschnittstatus zeigte, dass Patienten ohne Schnellschnitt (n = 39) eine höhere R1-Rate von 28,2 % aufwiesen. Bei den Patienten, bei denen ein Schnellschnitt durchgeführt wurde (n = 173), war die R1-Rate mit 19,1 % deutlich niedriger. Dies ist in Tabelle 5 dargestellt.

| Patientengruppe | Gesamtzahl | R1-Fälle | R1-Rate |
|---------------------|------------|----------|---------|
| Gesamtkohorte | 212 | 44 | 20,8 % |
| Ohne Schnellschnitt | 39 | 11 | 28,2 % |
| Mit Schnellschnitt | 173 | 33 | 19,1 % |

Tab. 7: Vergleich der R1-Raten nach Schnellschnittstatus

Allerdings zeigte sich auch, dass bei 23 von 129 Patienten (17,8 %), die intraoperativ einen tumorfreien Schnellschnittbefund (R0) aufwiesen, im endgültigen Präparat dennoch ein R1 festgestellt wurde. Diese Fälle spiegeln eine relevante falsch-negative-Rate des intraoperativen Verfahrens wider und sind in Tabelle 6 abgebildet.

| | | RPX- Resektionsstatus | | |
|---------------------|---------------------------|-----------------------|-------|--------|
| FS-Resektionsstatus | | 0 | 1 | Gesamt |
| 0 | Anzahl | 106 | 23 | 129 |
| | % von FS-Resektionsstatus | 82,2% | 17,8% | 100,0% |

Tab. 8: Falsch-negative R1-Rate

10.3.1.1 Subgruppenanalyse: Patienten mit Schnellschnitt und pathologischem Tumorstadium \leq pT2c

In der Subgruppe der Patienten mit durchgeführtem intraoperativem Schnellschnitt und einem pathologischen Tumorstadium \leq pT2c (n = 143) konnte bei 141 Patienten (98,6 %) der Resektionsstatus bestimmt werden. Zwei Patienten wurden aufgrund fehlender RPX-Befunde nicht in die Analyse einbezogen. Auf dieser Basis zeigte sich eine hypothetische R1-Rate von 24,1 % (34/141), wenn kein Schnellschnitt durchgeführt und folglich keine Entfernung der neurovaskulären Bündel erfolgt wäre.

Durch die Schnellschnittdiagnose konnten bei 10 Patienten Tumorzellen am lateralen Resektionsrand nachgewiesen werden, was eine Resektion des entsprechenden neurovaskulären Bündels nach sich zog und in diesen Fällen eine R0-Situation herbeiführte. Rein rechnerisch hätte sich die R1-Rate dadurch auf 17,0 % (24/141) reduziert. Dies ist in Tabelle 7 dargestellt.

| Resektionsstatus | Anzahl (n) | Gültige Prozente (%) |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| R0 | 117 | 83,0% |
| R1 | 24 | 17,0 % |
| Gesamt | 141 | 100,0 % |

Tab. 9: R1-Rate bei Patienten mit Schnellschnitt und path. Tumorstadium \leq pT2c

Allerdings zeigten 5 dieser 10 Patienten in der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung an einer anderen Lokalisation (apikal oder basal) dennoch einen positiven Resektionsrand, sodass die finale R1-Rate 20,6 % (29/141) betrug. Damit profitierten letztlich nur 5 Patienten im Hinblick auf einen endgültigen R0-Status von der Durchführung des Schnellschnitts. Insgesamt konnte die R1-Rate in dieser Subgruppe von 24,1 % auf 20,6 % gesenkt werden, was einer absoluten Reduktion um 3,5 % und einer relativen Reduktion um 14,7 % entspricht.

In der Subgruppe der Patienten mit $pT \leq 2c$, vorliegendem Schnellschnitt und positivem neurovaskulären Bündelstatus ($n = 6$) konnte in 83,3 % (5/6) eine R0-Situation erzielt werden. Lediglich ein Patient (16,7 %) zeigte trotz intraoperativer Bündelresektion einen positiven Resektionsrand im endgültigen Präparat.

| Resektionsstatus | Anzahl (n) | Gültige Prozente (%) |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| R0 | 5 | 83,3 % |
| R1 | 1 | 16,7 % |
| Gesamt | 6 | 100,0 % |

Tab. 10: R1-Rate bei Patienten mit Schnellschnitt und path. Tumorstadium \leq pT2c und positivem Bündel

10.4 Univariable Regressionsanalyse

Die univariate Analyse der präoperativen Parameter zeigte, dass mehrere Faktoren signifikant mit einem positiven Resektionsrand (R1) korrelierten. Insbesondere zeigte sich, dass die PSA-Dichte ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines positiven Resektionsrands war ($p = 0,002$). Dies unterstreicht die Bedeutung der PSA-Dichte als diagnostischen Marker für das Risiko eines R1, da eine höhere PSA-Dichte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen positiven Resektionsrand in Verbindung steht. Auch das Läsionsvolumen stellte sich als signifikanter Risikofaktor heraus ($p = 0,040$), was darauf hindeutet, dass größere Tumorkläsionen das Risiko einer positiven Resektionsrands erhöhen. Zudem zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen radiologisch positiven Befunden (Infiltration von Kapsel, Samenblase oder Bündel; $p = 0,001$) und dem Auftreten eines positiven Resektionsrands. Darüber hinaus wurde eine signifikante Assoziation zwischen einer positiven DRU und positivem Resektionsrand festgestellt ($p = 0,032$), was darauf hinweist, dass Patienten mit einer positiven DRU ein höheres Risiko für einen positiven Resektionsrand aufwiesen.

Außerdem zeigte die univariate Regression, dass PSA-Dichte ($p = 0,001$), Läsionsvolumen ($p = 0,040$) und positive DRU ($p = 0,010$) signifikant mit einer Lymphknotenmetastasierung assoziiert waren.

Es wurden keine signifikanten Faktoren für einen positiven Schnellschnitt oder das Vorhandensein eines positiven GNB identifiziert.

Die Univariable Regressionsanalyse für einen positiven Resektionsrand ist in Tabelle 9 dargestellt.

| Variable | p-Wert | Odds Ratio (OR) | 95%-Konfidenzintervall |
|----------------------|--------|-----------------|------------------------|
| PSA-Dichte | 0,002 | 22,110 | 2,972 – 164,473 |
| Läsionsvolumen | 0,040 | 1,098 | 1,004 – 1,201 |
| DRU positiv | 0,032 | 2,281 | 1,074 – 4,844 |
| Radiologisch positiv | 0,001 | 3,390 | 1,622 – 7,086 |

Tab. 11: Univariable Regressionsanalyse R1 – alle Patienten

10.4.1 Subgruppenanalyse: Patienten mit Schnellschnitt und pathologischem Tumorstadium \leq pT2c

In der Subgruppe mit intraoperativem Schnellschnitt und Tumorstadium \leq pT2c zeigte sich in den univariaten Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen radiologisch positiven MRT-Befunden (Infiltration von Kapsel, Samenblase oder neurovaskulärem Bündel) und einem positiven Resektionsrand (R1; $p = 0,002$; OR 3,968; 95 %-KI 1,351–11,651). Alle anderen präoperativen Variablen, einschließlich PSA-Dichte, Läsionsvolumen, digitale rektale Untersuchung (DRU) und ISUP-Grad, wiesen in dieser Subgruppe keine signifikanten Assoziationen auf. Eine Analyse positiver Lymphknoten war nicht möglich, da alle Patienten einen negativen Lymphknotenstatus hatten.

Im Vergleich zur Gesamtkohorte, in der PSA-Dichte, Läsionsvolumen, DRU und radiologisch positive Befunde signifikant mit einem positiven Resektionsrand assoziiert waren, zeigt sich in der Subgruppe, dass lediglich der MRT-Befund als Risikofaktor erhalten bleibt, während die übrigen Parameter keine prognostische Relevanz mehr zeigten.

| Variable | p-Wert | Odds Ratio (OR) | 95%-Konfidenzintervall |
|----------------------|--------|-----------------|------------------------|
| PSA-Dichte | 0,002 | 22,110 | 2,972 – 164,473 |
| Läsionsvolumen | 0,040 | 1,098 | 1,004 – 1,201 |
| DRU positiv | 0,032 | 2,281 | 1,074 – 4,844 |
| Radiologisch positiv | 0,001 | 3,390 | 1,622 – 7,086 |

Tab. 12: Univariable Regressionsanalyse R1- Patienten mit Schnellschnitt und path. Tumorstadium \leq pT2c

10.5 Multivariable Regressionsanalyse

Die multivariate Analyse bestätigte, dass die PSA-Dichte ($p = 0,007$) und radiologische Positivität ($p = 0,021$) die stärksten prädiktiven Faktoren für das Auftreten eines positiven Resektionsrands (R1) waren. Im Gegensatz dazu zeigte das Läsionsvolumen ($p = 0,640$), und eine positive DRU ($p=0,700$) keinen signifikanten Einfluss mehr, was darauf hindeutet, dass die Größe und Tastbarkeit des Tumors allein keinen unabhängigen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines positiven Resektionsrands hatten.

Außerdem war in der multivariaten Regression nur noch die PSA-Dichte ($p = 0,001$) signifikant mit der Lymphknotenmetastasierung assoziiert.

Die Multivariable Regressionsanalyse für einen positiven Resektionsrand wird in Tabelle 11 dargestellt.

| Variable | p-Wert | Odds Ratio (OR) | 95%-Konfidenzintervall |
|----------------------|--------|-----------------|------------------------|
| PSA-Dichte | 0,007 | 15,556 | 2,131 – 113,529 |
| Radiologisch positiv | 0,021 | 2,544 | 1,154 – 5,604 |

Tab. 13: Multivariable Regressionsanalyse

In der multivariaten Analyse der Patienten, bei denen ein intraoperativer Schnellschnitt durchgeführt wurde, zeigte sich, dass radiologisch positive Befunde ($p = 0,026$) weiterhin signifikant mit einem positiven Resektionsrand (R1) assoziiert waren. Im Gegensatz dazu verlor die PSA-Dichte in dieser Subgruppe ihre Signifikanz ($p = 0,109$).

10.6 ROC-Analyse und Cut-off Werte

Die ROC-Analyse zur Bestimmung des optimalen Cut-off-Werts für die PSA-Dichte zur Vorhersage eines positiven Resektionsrands (R1) zeigte eine AUC von 0,629, was eine geringe diagnostische Genauigkeit angibt.

Bei einem Cut-off-Wert von 0,15 ng/ml/cc für die PSA-Dichte zeigte sich eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 50%. Diese Ergebnisse zeigen, dass die PSA-Dichte alleine ein moderates Vorhersagepotenzial für einen positiven Resektionsrand bietet, allerdings mit einer relativ hohen Zahl an falsch positiven Ergebnissen. Ein erhöhter Cut-off-Wert von 0,61 ng/ml/cc erhöhte die Spezifität auf 99%, reduzierte aber die Sensitivität auf 12%, was bedeutet, dass einige Patienten mit positivem Resektionsrand nicht erkannt wurden. Dies ist in Tabelle 12 und Grafik 1 abgebildet.

| Cut off | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | NPV (%) | PPV (%) |
|---------|------------------|----------------|---------|---------|
| 0,05 | 100 | 2 | 100 | 21 |
| 0,1 | 90 | 20 | 89 | 23 |
| 0,15 | 64 | 50 | 84 | 25 |
| 0,2 | 45 | 70 | 83 | 28 |
| 0,25 | 33 | 86 | 83 | 38 |
| 0,61 | 12 | 99 | 81 | 71 |

Tab. 14: ROC-Analyse für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte auf ein R1

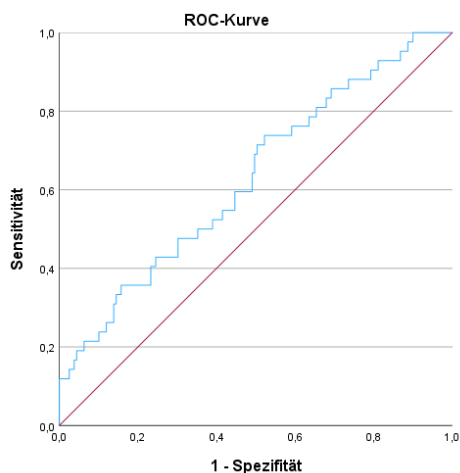


Abb. 4: ROC-Kurve für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte auf ein R1 (AUC=0,629)

Wenn die PSA-Dichte mit radiologisch positiven Befunden (Infiltration von Kapsel, Samenblase oder Bündel) kombiniert wurde, zeigte die ROC-Analyse eine verbesserte

Vorhersagegenauigkeit für einen positiven Resektionsrand. Die AUC für diese Kombination betrug 0,668. Dies zeigt, dass die PSA-Dichte in der Vorhersage von R1 präziser wird, wenn bereits positive MRT-Befunde vorliegen. Ein Cut-off-Wert von 0,15 ng/ml/cc für die PSA-Dichte in Kombination mit radiologisch positiven Befunden zeigte eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 42%. Das bedeutet, dass 75% der Patienten mit positivem Resektionsrand korrekt als positiv identifiziert wurden, jedoch 42% der Patienten ohne positiven Resektionsrand ebenfalls fälschlicherweise als positiv klassifiziert wurden. Ein höherer Cut-off-Wert von 0,61 ng/ml/cc für die PSA-Dichte in Kombination mit radiologisch positiven Befunden zeigte eine Spezifität von 96%, jedoch mit einer Sensitivität von 19%. Dies bedeutet, dass bei diesem höheren Cut-off-Wert mehr Patienten ohne R1 korrekt identifiziert wurden, jedoch auch 38% der Patienten mit positivem Resektionsrand nicht erkannt wurden.

| Cut off | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | NPV (%) | PPV (%) |
|---------|------------------|----------------|---------|---------|
| 0,1 | 94 | 19 | 83 | 42 |
| 0,15 | 75 | 42 | 73 | 44 |
| 0,2 | 69 | 62 | 76 | 52 |
| 0,25 | 56 | 77 | 74 | 60 |
| 0,3 | 25 | 81 | 64 | 44 |
| 0,4 | 25 | 92 | 67 | 67 |
| 0,61 | 19 | 96 | 66 | 75 |

Tab. 15: ROC-Analyse für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte bei Patienten mit positiven MRT-Befunden

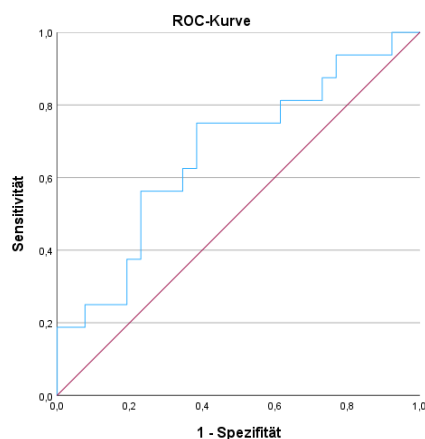


Abb. 5: ROC-Kurve für Vorhersagepotenzial der PSA-Dichte bei Patienten mit positiven MRT-Befunden auf ein R1 (AUC=0,668)

Im Rahmen dieser Analyse wurden die signifikanten Parameter aus der Regression mit den berechneten Cut-offs verglichen, um deren Aussagefähigkeit für einen positiven Resektionsrand zuverlässig vorherzusagen.

Bei einem Cut-off der PSA-Dichte $\geq 0,16$ ng/ml/cc wiesen 75% der Patienten einen negativen Resektionsrand (R0) auf, während 25% einen positiven Resektionsrand (R1) hatten. Dies deutet darauf hin, dass die PSA-Dichte allein nicht immer zuverlässig für die Vorhersage des Resektionsrands ist, da auch bei als negativ eingestuften PSA-Werten Tumorreste an den Schnittkanten verbleiben können.

Ein höherer Cut-off der PSA-Dichte $\geq 0,61$ ng/ml/cc führte zu einer signifikanten Verschiebung, bei der nur 29% der Patienten einen negativen Resektionsrand (R0) hatten, während 71% einen positiven Resektionsrand (R1) aufwiesen. Dies zeigt, dass ein höherer Cut-off das Risiko eines positiven Resektionsrands erhöht und die Sensitivität für R1 steigert, jedoch zulasten der Spezifität, da mehr Patienten ohne R1 fälschlicherweise als positiv identifiziert werden.

Bei radiologisch positiven Befunden wiesen 61% der Patienten mit positiven Befunden einen negativen Resektionsrand (R0) auf, während 39% der Patienten einen positiven Resektionsrand (R1) hatten. Die Zahlen sind in Tabelle 14 dargestellt.

| Definitiver Resektionsrand | R0 (N; %) | R1 (N, %) |
|--------------------------------|-----------|-----------|
| PSA-Dichte ($\geq 0,16$) | 75; 75 | 25; 25 |
| PSA-Dichte ($\geq 0,61$) | 2; 29 | 5; 71 |
| Läsionsvolumen ($\geq 0,52$) | 64; 72 | 25; 28 |
| DRU pos. | 29; 67 | 14; 33 |
| Radiologisch pos. | 26; 61 | 17; 39 |

Tab. 16: Verteilung der signifikanten Parametern bei berechneten Cut-Offs

11 Diskussion

In unserer Kohorte lag die Gesamt-R1-Rate nach radikaler Prostatektomie bei 20,8 %. Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik konnte diese Rate von 28,2 % bei Patienten ohne Schnellschnitt auf 19,1 % reduzieren. Besonders in der Subgruppe der organbegrenzten Tumoren (\leq pT2c) führte der Nachweis von Tumorzellen am lateralen Resektionsrand und die daraus resultierende Nachresektion der neurovaskulären Bündel zu einer hypothetischen Reduktion der R1-Rate von 24,1 % auf 20,6 %.

Im Vergleich zu größeren Serien zeigt sich, dass unsere R1-Raten deutlich höher liegen: Schlomm et al. berichteten bei über 11.000 Patienten mit NeuroSAFE von einer R1-Rate von nur 7 % bei pT2-Tumoren, während bei pT3a-Tumoren die Rate von 32 % auf 21 % reduziert wurde. (96) Mirmilstein fand in einem Intermediate- bis High-Risk-Kollektiv R1-Raten von 17,8 % ohne und 9,2 % mit NeuroSAFE-Technik. (82)

Die höheren R1-Raten in unserer Kohorte lassen sich durch mehrere Faktoren erklären: In Graz wurde die roboterassistierte radikale Prostatektomie (RARP) erst ab November 2021 routinemäßig durchgeführt, während in Hamburg seit 2007 bereits über 17.500 RARPs durchgeführt worden waren. (83) Dies weist auf einen deutlich niedrigeren Case Load und eine noch bestehende Lernkurve der Chirurgen hin.

Unterstützend hierzu zeigt die Studie von Bravi et al., die 13.090 Patienten aus zehn europäischen und nordamerikanischen Zentren analysierte, dass die R1-Rate nach RARP stark von der Erfahrung des Operateurs abhängt. (84) Die Gesamt-R1-Rate lag hier bei 22 %. Bei pT2-Tumoren sank die Rate mit zunehmender Erfahrung der Chirurgen von 22 % bei den ersten zehn Operationen auf 14 % nach 250, 11 % nach 500 und schließlich auf 8 % nach 2.000 Operationen. Bei Patienten mit extrakapsulärer Ausbreitung (pT3) betrug die R1-Raten 43 % zu Beginn, 38 % nach 250, 34 % nach 500 und 30 % nach 2.000 Operationen. (84) Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen, nichtlinearen Zusammenhang zwischen chirurgischer Erfahrung und R1-Rate, wobei die größte Reduktion in den ersten 500 Fällen erreicht wird, danach ein Plateau entsteht.

Zusätzlich ist die Erfahrung der Pathologie ein relevanter Faktor: Die Analyse der Präparate erfordert eine hohe Expertise, die bei geringer Fallzahl und mehreren involvierten Pathologen ebenfalls noch in der Lernkurve war. Somit spiegeln unsere R1-Raten nicht nur

den Einfluss der Schnellschnittdiagnostik wider, sondern auch institutionelle Unterschiede in Fallzahl, Erfahrung und Routine.

Die detaillierte Analyse der Subgruppe $\leq pT2c$ verdeutlicht, dass der tatsächliche Nutzen der Schnellschnittdiagnostik trotz einer rechnerischen Reduktion der R1-Rate um rund 3,5 % (24,1 % auf 20,6 %) begrenzt bleibt. Bei den Patienten, bei denen intraoperativ ein positiver Befund am neurovaskulären Bündel festgestellt wurde, konnte in 83,3 % der Fälle durch die gezielte Nachresektion ein lokal tumorfreier Resektionsrand erzielt werden. Allerdings profitierten insgesamt nur die Hälfte dieser Patienten, da häufig zusätzliche positive Resektionsränder an anderen Lokalisationen bestanden. Dies verdeutlicht, dass die onkologische Effektivität der Schnellschnittdiagnostik durch das Auftreten zusätzlicher positiver Resektionsränder an nicht analysierten Lokalisationen limitiert sein kann. Die falsch-negative Rate von knapp 18 % weist jedoch auf eine relevante Limitation der intraoperativen Diagnostik hin. Im Vergleich dazu liegen die berichteten Effekte in der Literatur deutlich günstiger: Schlomm et al. konnten bei pT2-Tumoren eine Reduktion der positiven Resektionsränder von etwa 12 % auf 7 % erzielen, bei deutlich geringeren falsch-negativen Raten von nur 2–3 %. (96) Die geringere Effektstärke in unserer Kohorte dürfte, wie oben bereits erläutert, auf Unterschiede in Fallzahl, Lernkurve der Chirurgen sowie pathologischer Erfahrung zurückzuführen sein.

Unsere Analyse zeigt, dass PSA-Dichte, Läsionsvolumen, DRU und mpMRT-Befunde in der Gesamtkohorte mit einem R1-Status assoziiert sind. Interessanterweise verblieb in der Subgruppe organbegrenzter Tumoren ($\leq pT2c$) nur der mpMRT-Befund als unabhängiger Prädiktor (OR 3,968; $p = 0,002$), während andere Parameter ihre Signifikanz verloren. Dies unterstreicht die besondere Bedeutung der mpMRT für die Risikostratifizierung in frühen Tumorstadien. Trotz dieser statistischen Zusammenhänge bleibt die prädiktive Genauigkeit moderat. Die AUC-Werte für PSA-Dichte (0,61) und mpMRT (0,64) sind eher mäßig, und selbst die kombinierte Analyse verbessert die Vorhersage nur auf 0,668. Diese Werte zeigen, dass einzelne klinische und radiologische Parameter allein keine verlässliche Vorhersage für positive Resektionsränder liefern können. International bestätigte Kohortenanalysen, etwa von Ma et al., berichten ähnliche Befunde: Die Kombination aus mpMRT und PSA-Dichte verbessert die Diskriminationsfähigkeit, erreicht aber ebenfalls nur moderate AUC-Werte (0,78). (85)

Insgesamt legen unsere Ergebnisse nahe, dass die präoperative Risikoeinschätzung multimodal erfolgen sollte, um die Entscheidung für intraoperative Strategien wie den Schnellschnitt gezielter treffen zu können. Perspektivisch könnte die prädiktive Genauigkeit durch Integration zusätzlicher klinischer, biochemischer und molekularer Marker oder KI-gestützter Modelle weiter optimiert werden, um die Individualisierung der Therapie zu verbessern.

Neben Fallzahl und chirurgischer Erfahrung spielt auch die gewählte Operationstechnik eine entscheidende Rolle für die Rate positiver Resektionsränder. In unserer Kohorte wurden alle radikalen Prostatektomien roboterassistiert (RARP) durchgeführt, unter Anwendung der intrafaszialen Technik, bei der die Dissektion direkt auf der Pseudokapsel erfolgt und so maximale Nervschonung ermöglicht.

Im Hinblick auf die Rate positiver Resektionsränder (R1) zeigt die RARP in unserer Kohorte sehr konkurrenzfähige Ergebnisse. Internationale Daten stützen diesen Befund: In der Metaanalyse von Tewari et al. lagen die PSM-Raten bei 24,2 % für die ORP, 20,4 % für die LRP und 16,2 % für die RARP, mit signifikanten Unterschieden insbesondere bei organbegrenzten Tumoren (pT2: 10,7 % vs. 13,0 %; $p = 0,01$). (86) Auch im LAPPRO-Trial bestätigte sich dieser Trend: Bei High-Risk-Tumoren zeigte sich ein deutlicher Vorteil zugunsten der RARP (PSM 21 % vs. 34 % bei ORP), während bei \leq pT2-Tumoren kaum Unterschiede bestanden (22,2 % vs. 22,5 %). (39)

Diese Daten verdeutlichen, dass die technische Präzision der RARP insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen zur Reduktion positiver Resektionsränder beitragen kann. Gleichwohl bleibt der Einfluss der Operationstechnik insgesamt moderat und stark von der chirurgischen Erfahrung abhängig.

Positive chirurgische Schnittränder (R1) nach radikaler Prostatektomie stellen einen klaren Risikofaktor für ein BCR dar. Die Häufigkeit eines BCR ist bei Patienten mit R1 deutlich erhöht im Vergleich zu R0: Guo et al. berichten, dass etwa 30 % der R1-Patienten ein BCR entwickeln, während dies bei R0-Patienten nur rund 10 % beträgt. (87) Ähnliche Werte finden sich in der Metaanalyse von Kim et al. mit 28,5 % BCR bei R1 versus 11,8 % bei R0. (88) Auch große Kohortenanalysen, wie von Stensland et al., bestätigen die erhöhte BCR-Inzidenz bei positiven Resektionsrändern, wobei multifokale PSM, längere Resektionsränder (≥ 3 mm) und ein höherer primärer Gleason-Grad (PGG 4/5) das Risiko zusätzlich steigern. (89) Insgesamt entwickelten 27 % der Patienten in ihrer Kohorte ein BCR, mit 5- und 10-Jahres-Raten von 21 % bzw. 29 %. Von den Patienten mit BCR entwickelten 11 % eine Metastasierung und das Gesamtüberleben nach metastasierter Erkrankung betrug 61 % nach 5 Jahren und 47 % nach 10 Jahren. (105) Diese Ergebnisse verdeutlichen die prognostische Relevanz positiver Resektionsränder über das unmittelbare PSA-Rezidiv hinaus.

Neben der Sicherstellung einer adäquaten Tumorresektion stellt der Erhalt der neurovaskulären Bündel einen wesentlichen Vorteil der NeuroSAFE-Technik dar, da diese entscheidend für erektile Funktion und Kontinenz sind. In unserer kleinen Subgruppe organbegrenzter Tumoren (\leq pT2c) konnte bei positivem neurovaskulärem Bündel in 83,3 % der Fälle durch gezielte Nachresektion ein tumorfreier Resektionsrand erzielt werden, was den Nutzen einer präzisen intraoperativen Schnellschnittdiagnostik für eine funktionserhaltende operative Strategie unterstreicht. Auch die Literatur zeigt konsistent, dass NeuroSAFE die Nervschonung deutlich verbessert. Schlomm et al. berichteten in einer großen Kohorte signifikant höhere Nervenerhaltungsraten trotz ungünstigerer Ausgangscharakteristika in der NeuroSAFE-Gruppe, insbesondere im pT3-Stadium (pT2: 93 % vs. 76 %; pT3: 83 % vs. 55 %). (80) Ähnlich hohe Raten zeigten Beyer in einem überwiegend Low- bis Intermediate-Risk-Kollektiv (pT2: 99 %, pT3a: 94 %, \geq pT3b: 91 %) (107) sowie Mirmilstein in einem Intermediate- bis High-Risk-Kollektiv (pT2: 78 %, pT3: 65,1 %). (82) Diese Daten verdeutlichen, dass vor allem ein höheres Tumorstadium die Möglichkeiten der Nervschonung begrenzt, NeuroSAFE jedoch eine maximal mögliche funktionserhaltende Resektion ermöglicht. Auch funktionell zeigt sich ein konsistenter Vorteil: Mirmilstein fand nach einem Jahr deutlich höhere Potenzraten bei bilateraler (77,3 % vs. 50,9 %) und unilateraler Nervenaußsparung (70,6 % vs. 40 %) sowie verbesserte einlagenfreie Kontinenzraten (85,7 % vs. 70,9 %). (82) Preisser et al. bestätigten, dass selbst

bei High-Risk-Patienten funktionelle Vorteile erzielt werden können, ohne dass das onkologische Outcome kompromittiert wird. (90) Die PROOF-Studie (Lancet Oncol 2025), eine multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-3-Studie mit 381 Patienten, bestätigte diese Ergebnisse erstmals auf höchstem Evidenzniveau: Neben einer signifikant verbesserten erektilen Funktion (IIEF-5-Score 12,7 vs. 9,7; adjustierte Differenz 3,18; $p < 0,0001$) zeigte sich eine signifikante Verbesserung der frühzeitigen Kontinenz nach 3 Monaten (ICIQ 5,8 vs. 7,4; $p = 0,006$). Nach 6 Monaten bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr. Nach 12 Monaten hatten fast 40 % der NeuroSAFE-Patienten keine oder nur milde erektile Dysfunktion, verglichen mit 23 % in der Kontrollgruppe. (91) Zusammenfassend belegt die Literatur, dass die intraoperative Schnellschnittdiagnostik im Rahmen von NeuroSAFE die Rate nervschonender Resektionen steigert und mit verbesserten funktionellen Ergebnissen hinsichtlich Potenz und Kontinenz assoziiert ist, ohne die onkologische Sicherheit zu beeinträchtigen. Eigene funktionelle Analysen lagen unserer Arbeit jedoch nicht zugrunde.

11.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Einschränkungen auf. Die kleine Kohorte reduziert die statistische Aussagekraft und limitiert die Übertragbarkeit auf größere Populationen. Die retrospektive Analyse erlaubt nur eingeschränkt kausale Schlüsse. Teilweise unvollständige Daten – fehlende RPX-Befunde bei zwei Patienten sowie teilweise nicht verfügbare mpMRT- und DRU-Befunde – schränken die Vollständigkeit der Analyse zusätzlich ein. Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik ist durch eine falsch-negative Rate von knapp 18 % limitiert, und methodische Aspekte wie variierende Schnittführung, Schichtdicke sowie die Erfahrung von Chirurgen und Pathologen beeinflussen die Präparatequalität und deren Auswertung. Auch ökonomische Aspekte sind relevant: Die Kosten pro Schnellschnitt betragen am Institut für Pathologie Graz 68,86 €, was eine flächendeckende Umsetzung erschwert. Diese Limitationen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, um die klinische Relevanz und Anwendbarkeit in anderen Zentren realistisch einzuschätzen.

12 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der histopathologischen Ergebnisse des intraoperativen Schnellschnitts (IFS) bei roboterassistierter radikaler Prostatektomie (RARP). In unserer Kohorte lag die Gesamt-R1-Rate bei 20,8 %, die Schnellschnittdiagnostik konnte diese von 28,2 % bei Patienten ohne IFS auf 19,1 % reduzieren. In der Subgruppe organbegrenzter Tumoren (\leq pT2c) führte der Nachweis von Tumorzellen am lateralen Resektionsrand und die gezielte Nachresektion der neurovaskulären Bündel zu einer rechnerischen Reduktion der R1-Rate von 24,1 % auf 20,6 %.

Prädiktive Faktoren für positive Resektionsränder in der Gesamtkohorte waren PSA-Dichte, Läsionsvolumen, DRU und mpMRT-Befunde, während in der Subgruppe \leq pT2c ausschließlich der mpMRT-Befund signifikant blieb. Die kombinierte Analyse aus PSA-Dichte und mpMRT erzielte nur moderate Vorhersagewerte (AUC 0,668), was die Bedeutung einer multimodalen Risikostratifizierung unterstreicht.

Die Ergebnisse fügen sich in die bestehende Literatur ein, wenngleich die beobachteten R1-Raten etwas höher lagen, vermutlich bedingt durch kleinere Fallzahl, Lernkurve der Operateure und pathologische Erfahrung. Klinisch unterstützen die Daten einen selektiven Einsatz der Schnellschnittdiagnostik, insbesondere bei Patienten mit organbegrenztem Karzinom und präoperativem MRT-Hinweis auf mögliche Resektionsrandnähe. Die Kombination aus präoperativer Bildgebung, PSA-Dichte und intraoperativer Diagnostik ermöglicht eine gezielte Anpassung des Resektionsausmaßes, um R1-Raten zu senken und gleichzeitig die Funktion der neurovaskulären Bündel bestmöglich zu erhalten.

Perspektivisch sollte in prospektiven, größeren Kohorten untersucht werden, wie ein risikoadaptiertes Vorgehen onkologische Sicherheit und funktionelle Ergebnisse optimal kombiniert. Die Integration zusätzlicher klinischer, biochemischer und molekularer Marker oder KI-gestützter Modelle könnte die prädiktive Genauigkeit weiter verbessern und die Individualisierung der Therapie stärken.

13 Literaturverzeichnis

1. Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Arne Conrad, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spänel-Borowski, Gunther Wennemuth, Werner Wolff, Laurenz J. Würzinger E. Duale Reihe Anatomie [Internet]. 2024 [zitiert 30. Juli 2024]. Verfügbar unter: https://eref-1thieme-1de-1eqtif8ws03e4.han.medunigraz.at/ebooks/cs_11350838#/ebook_cs_11350838_cs12919
2. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band [Internet]. De Gruyter; 2012 [zitiert 30. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9783110228632/html>
3. Kim B, Kim CK. Embryology, Anatomy, and Congenital Anomalies of the Prostate and Seminal Vesicles. In: Hamm B, Ros PR, Herausgeber. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 11. März 2025]. S. 1797–812. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13327-5_214
4. Statistik Austria [Internet]. 2024 [zitiert 31. Juli 2024]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html.
5. Krebserkrankungen in Österreich [Internet]. 2024 [zitiert 31. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://www.krebshilfe.net/information/krebs-in-oesterreich/krebserkrankungen-in-oesterreich>
6. Prostatakarzinom Inzidenz und Mortalität, Statistik Austria [Internet]. 2024 [zitiert 31. Juli 2024]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html.
7. Prostatakarzinom Altersspezifische Inzidenz und Mortalität, Statistik Austria [Internet]. 2024 [zitiert 31. Juli 2024]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html.
8. Langer T. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. 2025;
9. de Vos II, Meertens A, Hogenhout R, Remmers S, Roobol MJ, ERSPC Rotterdam Study Group. A Detailed Evaluation of the Effect of Prostate-specific Antigen-based Screening on Morbidity and Mortality of Prostate Cancer: 21-year Follow-up Results of the Rotterdam Section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. Oktober 2023;84(4):426–34.
10. Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, Radtke JP, Kuczyk M, Peters I, u. a. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. Dezember 2023;6(6):566–73.
11. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Kardoust Parizi M, Laukhtina E, Klemm J, u. a. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. August 2024;7(4):697–704.

12. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. Januar 1993;22(1):31–7.
13. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, u. a. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 18. August 1993;270(7):860–4.
14. Denijs FB, van Harten MJ, Meenderink JJJ, Leenen RCA, Remmers S, Venderbos LDF, u. a. Risk calculators for the detection of prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. September 2024;27(3):544–57.
15. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, u. a. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 25. April 2019;4(4):CD012663.
16. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, u. a. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 10. Mai 2018;378(19):1767–77.
17. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, u. a. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. Januar 2019;20(1):100–9.
18. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, u. a. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. April 2019;75(4):570–8.
19. Houshmand S, Lawhn-Heath C, Behr S. PSMA PET imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *Abdom Radiol N Y*. Dezember 2023;48(12):3610–23.
20. Pavlovich CP, Hyndman ME, Eure G, Ghai S, Caumartin Y, Herget E, u. a. A multi-institutional randomized controlled trial comparing first-generation transrectal high-resolution micro-ultrasound with conventional frequency transrectal ultrasound for prostate biopsy. *BJUI Compass*. März 2021;2(2):126–33.
21. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of Prostatic Carcinoma: The Yield of Serum Prostate Specific Antigen, Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasonography. *J Urol*. November 1994;152(5 Part 1):1520–5.
22. 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*. Februar 2016;40(2):244–52.
23. Prostatakrebs - Klassifikation des Krankheitsstadiums [Internet]. 2024 [zitiert 6. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/klassifikation-des-krankheitsstadiums.html>

24. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, u. a. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Lond Engl*. 11. April 2020;395(10231):1208–16.
25. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, u. a. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 19. Juli 2012;367(3):203–13.
26. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, u. a. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 13. Oktober 2016;375(15):1415–24.
27. Enikeev D, Morozov A, Taratkin M, Barret E, Kozlov V, Singla N, u. a. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. Dezember 2020;18(6):e739–53.
28. Perineale radikale Prostatektomie: Technik und Komplikationen [Internet]. 2024 [zitiert 2. September 2024]. Verfügbar unter: https://www.urologielehrbuch.de/perineale_radikale_prostatektomie.html
29. Retropubische radikale Prostatektomie mit Nervenerhaltung [Internet]. 2024 [zitiert 2. September 2024]. Verfügbar unter: https://www.urologielehrbuch.de/retropubische_radikale_prostatektomie.html
30. Gillitzer R, Thüroff JW. Relative advantages and disadvantages of radical perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Crit Rev Oncol Hematol*. August 2002;43(2):167–90.
31. Vr P, Kj P. Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Review of the Current State.
32. Laparoskopische (roboter-assistierte) radikale Prostatektomie [Internet]. 2024 [zitiert 4. September 2024]. Verfügbar unter: https://www.urologielehrbuch.de/laparoskopische_radikale_prostatektomie.html
33. Rosenberg JE, Jung JH, Edgerton Z, Lee H, Lee S, Bakker CJ, u. a. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. Cochrane Urology Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18. August 2020 [zitiert 4. September 2024];2020(8). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013641.pub2>
34. Rassweiler JJ, Goezen AS, Rassweiler-Seyfried MC, Liatsikos E, Bach T, Stolzenburg J -U., u. a. Der Roboter in der Urologie – eine Analyse aktueller und zukünftiger Gerätegenerationen. *Urol*. September 2018;57(9):1075–90.
35. Intuitive Surgical Receives Firefly(TM) FDA Clearance for da Vinci(R) Xi(TM) Surgical System | Intuitive Surgical [Internet]. 2024 [zitiert 14. November 2024]. Verfügbar unter: <https://isrg.intuitive.com/news-releases/news-release-details/intuitive-surgical-receives-fireflytm-fda-clearance-da-vincir/>

36. Gözen A, Rassweiler J. Robotische Chirurgie in der Urologie. *Urol.* 1. September 2020;59(9):1044–50.
37. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, Steuber T, Salomon G, Michl U, u. a. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur Urol.* August 2012;62(2):333–40.
38. Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, u. a. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int.* Juni 2019;123(6):1031–40.
39. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjöberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, u. a. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. *Eur Urol Oncol.* Oktober 2018;1(5):353–60.
40. Lantz A, Bock D, Akre O, Angenete E, Bjartell A, Carlsson S, u. a. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol.* November 2021;80(5):650–60.
41. Ma J, Xu W, Chen R, Zhu Y, Wang Y, Cao W, u. a. Robotic-assisted versus laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer: the first separate systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and non-randomised studies. *Int J Surg Lond Engl.* 1. Mai 2023;109(5):1350–9.
42. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, u. a. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Februar 2021;22(2):235–45.
43. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, u. a. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 3. August 2019;394(10196):385–95.
44. van As N, Yasar B, Griffin C, Patel J, Tree AC, Ostler P, u. a. Radical Prostatectomy Versus Stereotactic Radiotherapy for Clinically Localised Prostate Cancer: Results of the PACE-A Randomised Trial. *Eur Urol.* Dezember 2024;86(6):566–76.
45. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, u. a. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* Oktober 2022;23(10):1308–20.
46. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, u. a. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* November 2019;20(11):1531–43.

47. Ratnakumaran R, Hinder V, Brand D, Staffurth J, Hall E, van As N, u. a. The Association between Acute and Late Genitourinary and Gastrointestinal Toxicities: An Analysis of the PACE B Study. *Cancers*. 17. Februar 2023;15(4):1288.
48. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, u. a. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 14. Juli 2011;365(2):107–18.
49. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, u. a. Long-Term Analysis of NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Juli 2024;42(20):2377–81.
50. Spohn SKB, Grosu AL. Fünfzehn-Jahres Ergebnisse nach Monitoring, Operation oder Strahlentherapie aufgrund eines Prostatakarzinoms. *Strahlenther Onkol*. 1. März 2024;200(3):250–2.
51. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, u. a. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Juni 2017;98(2):275–85.
52. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, u. a. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Juni 2017;98(2):286–95.
53. EAU Guidelines EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. Verfügbar unter: , <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/>
54. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*. 1. Oktober 2007;110(7):1417–28.
55. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, u. a. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 19. Oktober 2023;389(16):1453–65.
56. Weckermann D, Harzmann R. Langzeit-Hormontherapie beim Prostatakarzinom – Hohe Lebensqualität durch optimales Therapiemanagement. *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2004; 11.
57. <https://www.urologielehrbuch.de/lhrh-hormontherapie.html> (accessed August 07, 2024) [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.urologielehrbuch.de/lhrh-hormontherapie.html>
58. https://www.urologielehrbuch.de/lhrh_antagonisten.html (accessed August 07, 2024).
59. Iversen P, Tammela TLJ, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, u. a. A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as

immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. *Eur Urol*. September 2002;42(3):204–11.

60. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, u. a. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 4. Juli 2019;381(1):13–24.
61. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, u. a. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. November 2019;37(32):2974–86.
62. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, u. a. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Dezember 2024;42(36):4271–81.
63. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, u. a. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 27. Juli 2017;377(4):352–60.
64. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, u. a. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 27. Juli 2017;377(4):338–51.
65. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, u. a. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 20. August 2015;373(8):737–46.
66. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, u. a. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 24. März 2022;386(12):1132–42.
67. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, u. a. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Lond Engl*. 30. April 2022;399(10336):1695–707.
68. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. Juni 2015;4(3):365–80.
69. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, u. a. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 10. Dezember 2020;383(24):2345–57.
70. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, de Bono JS, Shore ND, Chi KN, u. a. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 28. September 2024;404(10459):1227–39.

71. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, u. a. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 16. September 2021;385(12):1091–103.
72. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, u. a. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 27. Februar 2021;397(10276):797–804.
73. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, u. a. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 18. Juli 2013;369(3):213–23.
74. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - PubMed [Internet]. [zitiert 4. Mai 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
75. Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, Nole F, Gallardo Diaz E, Roumeguere TA, u. a. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2021;39(15_suppl):5002–5002.
76. Alsaïd B, Bessede T, Diallo D, Moszkowicz D, Karam I, Benoit G, u. a. Division of Autonomic Nerves Within the Neurovascular Bundles Distally into Corpora Cavernosa and Corpus Spongiosum Components: Immunohistochemical Confirmation with Three-Dimensional Reconstruction. *Eur Urol.* 1. Juni 2011;59(6):902–9.
77. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, u. a. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 1. August 2016;70(2):301–11.
78. Clarebrough EE, Challacombe BJ, Briggs C, Namdarian B, Weston R, Murphy DG, u. a. Cadaveric analysis of periprostatic nerve distribution: an anatomical basis for high anterior release during radical prostatectomy? *J Urol.* April 2011;185(4):1519–25.
79. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Do M, Dietel A, Häfner T, Rabenalt R, u. a. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology.* September 2010;76(3):743–8.
80. Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, Steuber T, Salomon G, Michl U, u. a. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients. *Eur Urol.* August 2012;62(2):333–40.
81. Dinneen E, Haider A, Freeman A, Oxley J, Briggs T, Nathan S, u. a. NeuroSAFE PROOF Randomised Controlled Feasibility Study: Brief Report of Perioperative Outcomes, Histological Concordance, and Feasibility. *Eur Urol.* September 2020;78(3):476–8.

82. Mirmilstein G, Rai BP, Gbolahan O, Srirangam V, Narula A, Agarwal S, u. a. The neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) approach to nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a British setting - a prospective observational comparative study. *BJU Int.* Juni 2018;121(6):854–62.
83. Martini-Klinik [Internet]. 2025 [zitiert 5. November 2025]. Martini-Klinik roboterassistierte Prostatakrebs-OP. Verfügbar unter: <https://www.martini-klinik.de/therapie/operation/roboterassistierte-operation>
84. Bravi CA, Dell'Oglio P, Piazza P, Scarcella S, Bianchi L, Falagario U, u. a. Positive Surgical Margins After Anterior Robot-assisted Radical Prostatectomy: Assessing the Learning Curve in a Multi-institutional Collaboration. *Eur Urol Oncol.* August 2024;7(4):821–8.
85. Ma MW, Wang K, Gao XS, Zhu TZ, Li HZ, Shen Q, u. a. Integration of Multiparameter MRI into Conventional Pretreatment Risk Factors to Predict Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 1. April 2024;22(2):281-290.e1.
86. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol.* Juli 2012;62(1):1–15.
87. Guo H, Zhang L, Shao Y, An K, Hu C, Liang X, u. a. The impact of positive surgical margin parameters and pathological stage on biochemical recurrence after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2024;19(7):e0301653.
88. Kim M, Yoo D, Pyo J, Cho W. Clinicopathological Significances of Positive Surgical Resection Margin after Radical Prostatectomy for Prostatic Cancers: A Meta-Analysis. *Medicina (Mex).* 9. September 2022;58(9):1251.
89. Stensland KD, Caram MV, Burns JA, Sparks JB, Shin C, Zaslavsky A, u. a. Recurrence, metastasis, and survival after radical prostatectomy in the era of advanced treatments. *J Clin Oncol.* 1. Juni 2022;40(16_suppl):5090–5090.
90. Preisser F, Gandaglia G, Arad F, Karakiewicz PI, Bandini M, Pompe RS, u. a. Association of neurovascular bundle preservation with oncological outcomes in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* März 2021;24(1):193–201.
91. Dinneen E, Almeida-Magana R, Al-Hammouri T, Pan S, Leurent B, Haider A, u. a. Effect of NeuroSAFE-guided RARP versus standard RARP on erectile function and urinary continence in patients with localised prostate cancer (NeuroSAFE PROOF): a multicentre, patient-blinded, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* April 2025;26(4):447–58.