Fakultät für Medizin

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Extendierte versus limitierte, pelvine Lymphadenektomie bei bilateraler, nervenschonenender, radikaler Prostatavesikulektomie und ihre Auswirkungen auf Harninkontinenz und erektile Funktion

Marie-Valerie Hegemann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.- Doz. Dr. Georgios Hatzichristodoulou

2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 06.04.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DRU	Digital rektale Untersuchung
ED	erektile Dysfunktion
EF	erektile Funktion
EPLKD	extendierte, pelvine Lymphknotendissektion
FEC	F-18-Fluoroethylcholin
HR	Hazard Ratio
IIEF-5-Score	internationaler Index für erektile Funktion
KI	Konfidenzintervall
LPLKD	limitierte, pelvine Lymphknotendissektion
MRT	Magnetresonanztomographie
PDE-5-Inhibitoren	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostatspezifisches Antigen
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
TRUS	transrektaler Ultraschall
V	Vena

Inhaltsverzeichnis

Einleitung ... 5
Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms ... 5
Anatomie der Prostata und der Lymphabflusswege ... 7
Symptomatik des Prostatakarzinoms ... 8
Diagnostik des Prostatakarzinoms ... 9
Digital rektale Untersuchung (DRU) ... 9
Prostataspezifisches Antigen (PSA) ... 9
Transrektaler Ultraschall (TRUS) und bioptische Sicherung des Prostatakarzinoms ... 10
Bildgebende Diagnostik ... 11
Operative Therapie des Prostatakarzinoms ... 14
Radikale Prostatektomie ... 14
Limitierte und extendierte Lymphadenktomie ... 15
Klassifikation von Nebenwirkungen nach radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie ... 20
Fragestellung der vorliegenden Arbeit ... 24
Material und Methodik ... 26
Patientenkollektiv ... 26
Klinische Daten ... 26
Lymphadenektomie abhängig von der Risikogruppe nach D'Amico ... 27
Statistische Auswertung ... 28
Ergebnisse ... 29
Patientenkollektiv und klinische Daten ... 29
Limitierte versus extendierte Lymphadenektomie ... 30
Einfluss des Ausmaßes der pelvinen Lymphadenektomie auf die Kontinenz ... 32
Einfluss des Ausmaßes der pelvinen Lymphadenektomie auf die erektile Funktion ... 34

Einfluss des Ausmaßes der pelvinen Lymphadenektomie auf das biochemisch rezidivfreie Überleben 36
Diskussion 38
Zusammenfassung 50
Abbildungsverzeichnis 52
Tabellenverzeichnis 52
Literaturverzeichnis 53
Lebenslauf 64
Danksagung 65

Einleitung

Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Laut der aktuellen S3-Leitlinie ist das Prostatakarzinom in Deutschland mit einer Prävalenz von 25,4% die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Insgesamt gibt es pro Jahr etwa 58000 Neuerkrankungen. Mit einer Letalität von 10,1% stellt das Prostatakarzinom in Deutschland die dritthäufigste tumorbezogene Todesursache und die siebthäufigste Todesursache überhaupt dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom liegt bei ca. 69 Jahren. Die Inzidenz dieses Tumors in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen liegt bei 1/100000 (Wirth et al., 2014).

Das Prostatakarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, zu dessen Risikofaktoren hohes Alter (Wirth et al., 2014), fett- und kalorienreiche Ernährung (Bravo et al., 1991; Heshmat et al., 1985; Morton et al., 1996), die ethnische Zugehörigkeit (Whittemore et al., 1995) sowie die genetische Disposition (Brandt et al., 2009; Bruner et al., 2003; Hemminki, 2012; Morganti et al., 1956; Valeri et al., 2002) zählen.

Aufgrund des demographischen Wandels und häufigeren Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) wird die Neuerkrankungsrate in den folgenden Jahren vorhersehbar zunehmen. Im Jahr 2050 wird die Zahl der über 60-Jährigen in der Bundesrepublik Deutschland auf ca. 28 Millionen Männer steigen und somit doppelt so hoch sein wie heute. Somit ist eine Zunahme der Inzidenz aufgrund des höheren Anteils an älterer Bevölkerung zu erwarten, da mit steigendem Alter die Häufigkeit von Prostatakarzinomen stark zunimmt (Wirth et al., 2014). Seit Einführung der Bestimmung des PSA-Wertes im Blut werden Prostatakarzinome früher und häufiger im asymptomatischen Stadium diagnostiziert. Dies hat zu einem Anstieg der Inzidenz sowie zu einer niedrigeren Sterberate geführt, da das Prostatakarzinom häufiger in einem früheren Stadium erkannt wird und somit potentiell besser therapiert werden kann (Wirth et al., 2014). Der Anteil der T1- und T2-Stadien liegt zurzeit bei 75% aller diagnostizierten Prostatakarzinome. Durch die Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts und die Verbesserung der diagnostischen Mittel hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate in den letzten Jahren in Deutschland deutlich verbessert. Sie liegt derzeit bei 93% (Robert-Koch-Institut, 2015; Wirth et al., 2014).

Die Studien von Bravo (Bravo et al., 1991), Morton (Morton et al., 1996), Heshmat (Heshmat et al., 1985) und Whittemore (Whittemore et al., 1995) haben aufgezeigt, dass ein hoher Konsum an tierischen Fetten, Proteinen und Fleisch das Risiko für ein Prostatakarzinom steigert. Nach Heshmat (Heshmat et al., 1985) soll die vermehrte Einnahme von Vitamin A ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Entstehungsrate des Prostatakarzinoms haben. Für eine genetische Disposition des Prostatakarzinoms spricht das gehäufte Auftreten dieser Tumorerkrankung in bestimmten Familien (Brath et al., 2016; Herkommer et al., 2014; Herkommer et al., 2011). Bereits Morganti konnte im Jahre 1956 ein gehäuftes familiäres Auftreten des Prostatakarzinoms aufzeigen (Morganti et al., 1956). Diese Beobachtung wurde in vielen weiteren Studien bestätigt (Herkommer et al., 2014; Herkommer et al., 2011). Dabei wurde festgestellt, dass die Neuerkrankungsrate des Prostatakarzinoms mit der Anzahl der betroffenen Verwandten steigt (Brandt et al., 2009; Bruner et al., 2003; Hemminki, 2012). Wenn beispielsweise der Vater eines Patienten an Prostatakarzinom erkrankt ist, steigt das Risiko für den Sohn auf das 2,1 fache. Deutlich stärker nimmt das Erkrankungsrisiko bei Patienten zu, bei denen drei Brüder von der Krankheit betroffen sind. Diese haben dann ein 17,7fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Prostatakarzinom in ihrem Leben zu erkranken (Hemminki, 2012). Außerdem wurde erkannt, dass das frühe Auftreten eines Prostatakarzinoms ein deutlicher Risikofaktor für die Verwandten ersten Grades ist, ebenso an diesem Tumor zu erkranken (Bruner et al., 2003; Valeri et al., 2002). Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die Anzahl der betroffenen Angehörigen, der Verwandtschaftsgrad und das frühe Diagnosealter (Bratt, 2002) Hinweise für die genetische Disposition des Prostatakarzinoms sind.

Anatomie der Prostata und der Lymphabflusswege

Die Prostata liegt retrosymphysär im kleinen Becken. Kranial grenzt die Vorsteherdrüse mit ihrer Basis an den Boden der Harnblase und kaudal liegt sie mit ihrem Apex dem Diaphragma urogenitale auf. Mit ihrer ventralen Fläche ist die Prostata durch die Ligamenta puboprostatica an der Dorsalfläche der Symphyse fixiert. Dorsal ist die Prostata durch die zweilagige Denonvillier‘sche Faszie von der Rektumampulle getrennt. Aufgrund dieser anatomischen Verhältnisse können die beiden Seitenlappen, der dazwischenliegende Sulcus und die Samenblasen bei der digital rektalen Untersuchung (DRU) circa 4cm oberhalb des Afterschließmuskels beurteilt werden. Dorsokranial der Prostata befinden sich die Samenblasen und die Vasa deferentia. Deren Sekret wird in den Ductus ejakulatorius weitergeleitet und strömt schließlich am Colliculus seminalis in die Urethra ein. Normalerweise hat die Prostata ein Gewicht von 20 g und ähnelt in ihrer Form und Größe einer Esskastanie. Sie ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Histologisch besteht die Prostata aus 30 bis 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, die von Bindegewebe und glatten Muskelzellen umgeben werden. Nach McNeal wird die Prostata in fünf Zonen unterteilt: Die periphere, die zentrale, die Transitional-, die präprostatische Sphinkter- und die anteriore Zone (Aumüller et al., 2007; Hautmann, 2010; Sökeland & Rübben, 2008).

Bei den Lymphabflusswegen der Prostata wird zwischen regionären und nicht regionären Lymphknoten unterschieden: Unter den regionären Lymphknoten versteht man die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Aa. iliacae communes. Lokal drainiert die Prostata zunächst in das subkapsuläre System, dann in das periprostatische, lymphatische Netzwerk und weiter in die folgenden, regionalen, lymphatischen Abflusswege: die iliakalen, die obturatorischen, die präsakralen und inguinalen Lymphknoten. Als nicht regionäre Lymphabflusswege bezeichnet man die paraaortalen, die mediastinalen und die supraklavikulären Lymphknoten (Hautmann, 2010).

Symptomatik des Prostatakarzinoms

Die klinische Symptomatik des Prostatakarzinoms ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Im Frühstadium entwickeln sich nur selten Beschwerden, da 70% aller Prostatakarzinome in der peripheren Zone und somit weit entfernt von der Urethra auftreten (Hautmann, 2010; Sökeland & Rübben, 2008). Im fortgeschrittenen Stadium kann das Prostatakarzinom beispielsweise durch eine Obstruktionssymptomatik, wie Harnverhalt oder Harnstauungsniere, auffallen. Nur selten kommt es zu einer Makrohämaturie. Knochenschmerzen, vor allem im Bereich des Rückens, können bei den Patienten ein erster Hinweis auf eine ossäre Metastasierung sein (Sökeland & Rübben, 2008).

Diagnostik des Prostatakarzinoms

Digital rektale Untersuchung (DRU)

Teil einer jeden Vorsorgeuntersuchung des Prostatakarzinoms ist die digital rektale Untersuchung (DRU). Häufig lässt sich das Prostatakarzinom als ein verhärteter Knoten tasten, der dann durch eine Prostatastanzbiopsie weiter abgeklärt werden sollte. Nach Hoogedam et al. liegen die Sensitivität der DRU bei 59% und die Spezifität bei 94% (Hoogendam et al., 1999). Pedersen et al. vermuteten bei digital rektaler Untersuchung der Prostata im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung bei 3,9% der Patienten ein Prostatakarzinom, welches dann bei 1,1% der Gesamtprobandenzahl histologisch bestätigt wurde (Pedersen et al., 1990). Bei der DRU kann der Urologe die Größe, Form, Konsistenz und Abgrenzung der Prostata zum umgebenden Gewebe beurteilen. Auf eine DRU sollte nie verzichtet werden, da sonst die Gefahr besteht, dass PSA-negative Tumore übersehen werden könnten.

Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Im Jahre 1979 wurde das Prostataspezifische Antigen (PSA) erstmalig von Wang aus dem Seminalplasma der Prostata durch Radio- und Immunassays nachgewiesen (Wang et al., 1979). Das PSA ist eine serinspezifische Protease und kann als totales PSA (t-PSA), freies PSA (f-PSA) und komplexiertes PSA (c-PSA) im Blut nachgewiesen werden. Es wird in Abhängigkeit vom Androgenspiegel von den Epithelzellen der Prostata gebildet. PSA ermöglicht die Verflüssigung des Samens bei der Ejakulation, da sonst der Samen ohne dieses Glykoprotein koagulieren würde.

Seit Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wird der PSA-Wert als Früherkennungs- und Verlaufsparameter beim Prostatakarzinom eingesetzt, auch wenn sich die Interpretation der PSA-Werte seitdem deutlich gewandelt hat. Beim PSA-Wert handelt es sich um einen organspezifischen und nicht tumorspezifischen Marker, dessen Serumkonzentration proportional zum Prostatavolumen zunimmt. Grundsätzlich wird bei der Abschätzung des individuellen Prostatakarzinomrisikos der Zusammenhang zwischen Höhe des PSA-Wertes und Erkrankungswahrscheinlichkeit beurteilt. Im Allgemeinen wird ein PSA-Wert von ≤ 4 ng/ml als Normalwert angegeben (Hautmann, 2010). Dennoch kann bereits ein Anstieg des PSA-Wertes unterhalb dieses Grenzwertes insbesondere bei jungen Patienten auf ein Prostatakarzinom hinweisen. Gerade bei gering erhöhten PSA-

Werten ist es schwierig zwischen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und einem Prostatakarzinom zu unterscheiden, weil es erhebliche Überlappungen der PSA-Werte-Verteilungen von Adenom- und Karzinompatienten gibt. Die Spezifität der diagnostischen Aussage kann durch den Quotienten von freiem PSA und Gesamt-PSA erhöht werden. Dieser liegt bei einem Prostatakarzinom tendenziell bei < 25% und ist bei einer BPH auf > 25% erhöht (Besenthal, 2009; De Angelis et al., 2000). Auch hier besteht das Problem der Überlappung der Einzelwerte bei Karzinom- und Adenompatienten.

Unstrittig ist, dass durch gehäufte PSA-Bestimmungen die Früherkennungsrate des Prostatakarzinoms im Vergleich zur alleinigen DRU deutlich gesteigert werden kann. Bis heute wird kontrovers diskutiert, ob mit Hilfe des PSA-Screenings eine Senkung der Mortalität und damit eine Lebensverlängerung erzielt werden kann. In der ERSPC-Studie („European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer") war die Prostatakarzinommortalität um 20% niedriger bei PSA-gescreenten Patienten als bei Patienten, die auf eine PSA-Bestimmung verzichtet haben. Dadurch wurde das individuelle Risiko für einen Mann, am Prostatakrebs zu versterben, von 3% auf 2,4% mit Hilfe des PSA-Screenings reduziert (Schröder et al., 2009; Thompson et al., 2012; Wilt et al., 2012).

Transrektaler Ultraschall (TRUS) und bioptische Sicherung des Prostatakarzinoms

Ein weiterer möglicher Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung beim Urologen ist der transrektale Ultraschall (TRUS): Anhand der unterschiedlichen Echohomogenitäten lassen sich die verschiedenen Zonen der Prostata untereinander und von den angrenzenden Strukturen, wie beispielsweise den Samenblasen und der Rektumschleimhaut, unterscheiden und beurteilen. Da allerdings die Spezifität dieser Untersuchungstechnik nur bei 50 bis 60% liegt, wird der TRUS nicht immer routinemäßig für das Screening eines Prostatakarzinoms benutzt (Wijkstra et al., 2004). Der TRUS ist besonders hilfreich bei schlecht differenzierten Karzinomen.

Im Jahre 1989 wurde eine TRUS-gesteuerte Sechsstanzen-Biopsie von Hodge et al. zum ersten Mal durchgeführt. Damit war aufgrund der Möglichkeit von zahlreichen Probeentnahmen unter Sicht eine sensitive Methode zur Diagnose eines Prostatakarzinoms gefunden worden (Hodge et al., 1989; Hodge et al., 1989). Anfänglich wurden je zwei Proben aus dem Apex, dem Mittelteil und der Basis der beiden Seitenlappen der Prostata entnommen. Diese Diagnostik führte zu einer

Detektionsrate des Prostatakarzinoms von maximal 78% (Presti, 2007). Im Verlauf der Jahre wurde stetig hinterfragt, mit welcher Anzahl von Stanzen die höchste Sensitivität für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms erreicht werden könnte. Heutzutage gilt die Biopsie von zwölf Stanzen als Gold-Standard. Dabei wird die ursprünglich entwickelte Sechsstanzenbiopsie durch drei laterale Stanzen in Apex, Mittelteil und Basis pro Seitenlappen der Prostata erweitert. Durch diese Probeentnahmetechnik können maximal 76-96% der Prostatakarzinome in der Bevölkerung entdeckt werden (Serefoglu et al., 2012).

Neben der Anzahl der Stanzen wird auch diskutiert, ob die Detektionsrate von Prostatakarzinomen bei vorheriger negativer Biopsie durch eine wiederholte Probeentnahme erhöht werden kann. Dabei wurde ermittelt, dass nach einer zweiten, erweiterten Biopsie noch bei weiteren 28% der Patienten ein Prostatakarzinom gefunden werden kann. Insbesondere wird empfohlen, bei der erneuten Biopsie Proben aus dem vorderen Apex zu entnehmen, um die Detektionsrate zu steigern (Presti, 2007).

Bildgebende Diagnostik

Computertomographie (CT)

Mit Hilfe der Computertomographie (CT) kann bei einem weit fortgeschrittenen Prostatakarzinom das organüberschreitende Wachstum des Tumors nachgewiesen werden. Ebenso sind tumorbefallende, vergrößerte Lymphknoten ab einem Durchmesser von 1,5 cm im CT erkennbar. Allerdings liegt bei Patienten mit einem neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von $\leq$ 20 ng/ml die Wahrscheinlichkeit, eine Lymphknotenmetastase mittels CT aufzudecken, bei nur 1% (Huncharek & Muscat, 1996). Aus diesem Grund kommt die CT nicht für das Staging des Prostatakarzinoms in Betracht.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) kann mittels Verwendung einer endorektalen Spule bei einer T2-gewichteten Aufnahme die zonale Anatomie der Prostata und das angrenzende Gewebe gut beurteilt werden. In einer T1-gewichteten Aufnahme können Lymphknotenmetastasen erkannt werden. Nach Sonnad et al. liegt hier die Spezifität bei 80% und die Sensitivität bei 69% (Sonnad et al., 2001). Die MRT kann nützliche Informationen über das Prostatavolumen und die Lokalisation von verdächtigen Bereichen geben. Die Nachweisrate eines

Prostatakarzinoms durch die MRT beträgt etwa 70% und lässt daher MRT-basierte Untersuchungen in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms relativ sinnlos erscheinen (Testa et al., 2010). Aufgrund der doch recht niedrigen Sensitivität und Spezifität kann die MRT nicht die Biopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ersetzen.

Knochenszintigraphie

Durch die Knochenszintigraphie werden mittels 99mTc-Phosphatverbindungen, die eine hohe Knochenaffinität aufweisen, Knochenmetastasen mit einer Sensitivität von fast 100% dargestellt. Die Spezifität dieses Verfahrens ist weitaus geringer, da es nicht nur bei Metastasen, sondern auch bei vielen anderen ossären Erkrankungen wie Knochentumoren, Frakturen und entzündlichen Prozessen zu einer Mehranreicherung der 99mTc-Biphosphate kommt. In der Regel wird dieses bildgebende Verfahren bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren und einem PSA-Wert < 10 ng/ml nicht eingesetzt, da bei diesen Patienten die Prävalenz der Knochenmetastasen bei < 2,3% liegt (Abuzallouf et al., 2004). Patienten hingegen mit einem PSA-Wert > 20 ng/ml (Prävalenz von Knochenmetastasen 16%), einem Gleason-Score > 7 (Prävalenz 28%), einem T-Stadium cT3/4 (Prävalenz 47%) oder mit Knochenschmerzen und einem eventuellen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut sollten ein Knochenszintigramm zur Diagnostik erhalten (Wirth et al., 2014).

Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT)

Ferner haben sich in der Diagnostik des Prostatakarzinoms Cholin-PET basierte, bildgebende Verfahren etabliert. Im Prostatakarzinom wird die Cholinkinase überexprimiert. Daher kommt es zu einer vermehrten Aufnahme der radioaktiv markierten Derivate des Cholins, C-11-Cholin und F-18-Fluoroethylcholin (FEC), in die Zellen des Prostatakarzinoms. Umbehr et al. untersuchten in einem Übersichtartikel die diagnostische Güte der Cholin-PET bei Erstdiagnose und biochemischen Rezidiv des Prostatakarzinoms (Umbehr et al., 2013): Bei Erstdiagnose weist die Cholin-PET eine Sensitivität und Spezifität von 84% und 79% für die Darstellung von Tumorgewebe auf. Bei biochemischen Rezidiv zeigt sich eine Sensitivität und Spezifität von 85% und 88% (Umbehr et al., 2013). Die Detektionsrate korreliert dabei mit einem höheren PSA-Wert, einer höheren PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit (Graute et al., 2012). Ein Cholin-PET wird bei biochemischen Rezidiv ab einem PSA-Wert von größer 1 ng/ml, einer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von größer 1 ng/ml pro Jahr oder

einer PSA-Verdopplungszeit von kleiner 6 Monaten empfohlen (Castellucci & Picchio, 2013). Nach und nach wird aktuell die Cholin-PET durch die PSMA-PET in der Diagnostik des Prostatakarzinoms abgelöst. Beim prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) handelt es sich um ein Protein, welches besonders stark in den Tumorzellen des Prostatakarzinoms hergestellt wird. Hierbei korreliert die PSMA-Expression positiv mit dem Gleason-Score des Tumors (Perner et al., 2007). Am häufigsten wird in Deutschland der Gallium-68-markierte, niedermolekulare Ligand Ga-68-PSMA-HBED-CC eingesetzt. In einer Vergleichsstudie mit F-18-Cholin konnte ein deutlich höheres Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis dieses PSMA-Liganden sowie eine verbesserte Detektionsrate von Metastasen gezeigt werden (Afshar-Oromieh et al., 2014). Die diagnostische Güte der Ga-68-PSMA-PET zur Detektion von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom wurde in einem direkten Vergleich mit der Histopathologie nachgewiesen (Maurer et al., 2015), so dass man aktuell davon ausgehen darf, dass sich die PSMA-PET in Zukunft noch weiter etablieren wird.

Operative Therapie des Prostatakarzinoms

Radikale Prostatektomie

Durch die Operation werden zum einen eine hohe, lokale Tumorkontrolle und zum anderen ein exaktes, postoperatives Staging erreicht. Ferner führt eine Reduktion der Tumormasse möglicherweise zu einem besseren Ansprechen der Karzinomerkrankung auf die Folgetherapien. Häufig wird es von den Patienten auch als psychisch beruhigend empfunden, wenn der Tumor im Ganzen aus dem Körper entfernt wurde und der Patient sich daher als vom Tumor befreit ansieht (Paul et al., 2008). Die Prostatovesikulektomie sollte vor allem bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann. Falls im pathologischen Präparat der Prostata mikroskopisch Tumorgewebe im Absetzungsrand (R1-Resektion) gefunden wird, ist häufig die Rate an Lokalrezidiven erhöht (Swindle et al., 2005).

Bei der Prostatovesikulektomie gibt es vier verschiedene Operationstechniken: Perineal, retropubisch, laparoskopisch und roboterassistiert. Bei allen Verfahren werden die gesamte Prostata mit den Samenblasen, die darüber liegende Denouvillier‘schen Faszie und die regionären Lymphknoten entfernt. Am häufigsten wird die von Walsh et al. beschriebene, retropubische, radikale Prostatektomie angewandt (Walsh & Donker, 1982). Diese Operationstechnik ist weiter verfeinert worden und um die „Rocco-Nähte“ erweitert worden. Hierbei handelt es sich um die operative Rekonstruktion des Blasenhalses mit zusätzlichen Nähten durch den dorsalen Sphinkterapparat, welche später den Harnblasenhals fassen. Dies führt zu einer Verbesserung der Frühkontinenz und Dichtigkeit der Anastomose (Rocco & Rocco, 2009).

Neben der Harnkontinenz ist bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion operativ anzustreben (Swindle et al., 2005). Dies erfolgt über eine einseitige oder beidseitige Schonung der Gefäß-Nerven-Bündel, welche lateral der Prostata verlaufen. Vor Durchführung dieser nervenerhaltenen Operation muss aber abgewogen werden, ob sich durch die Nervenschonung nicht das Risiko einer R1-Resektion und eines Tumorrezidivs erhöht. In den EAU-Guidelines wird eine nervenerhaltende Prostatovesikulektomie nicht empfohlen, wenn die Wahrscheinlichkeit für ein extrakapsuläres Wachstum wie beispielsweise bei cT3- oder cT2c-Tumoren erhöht ist oder ein Gleason-Score > 7 bei der Biopsie vorliegt

(Heidenreich et al., 2012). Liegt der Gleason-Grad der Tumorareale bei < 4 und der PSA-Wert bei < 10 ng/ml, ist es mit 86,1% wahrscheinlich, dass es sich hierbei um einen organbegrenzten und somit pT2-Tumor handelt. Wenn der Patient diese Parameter erfüllt, ist er ein geeigneter Kandidat für eine nervenschonende Prostatovesikulektomie (Huland, 2001). Die Potenzrate nach radikaler Prostatovesikulektomie hängt somit neben der Erfahrung des Operateurs, auch vom Alter des Patienten, der präoperativen Potenz und ob bei der Operation eine ein- oder beidseitige Nervenschonung durchgeführt wurde, ab (Noldus et al., 2002; Paul et al., 2008). In der Arbeit von Noldus et al. ergab sich ohne den Gebrauch von potenzsteigernden Hilfsmitteln eine Potenzrate von 13-16% bei einseitiger Nervenschonung und von 50-60% bei beidseitiger Nervenschonung (Noldus et al., 2002). Durch Unterstützung von Hilfsmitteln wie einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-Inhibitor) konnte die Wahrscheinlichkeit, eine für den Geschlechtsverkehr fähige Erektion zu erhalten, um 30-40% gesteigert werden (Noldus et al., 2002).

Die von Walsh et al. 1994 publizierte Studie über 955 Patienten, die in den Jahren von 1982 bis 1991 eine radikale retropubische Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom (cT1-cT2) erhalten haben, gibt einen guten Eindruck über den Verlauf nach der Operation: Bei 70% der Patienten lag der PSA-Wert nach zehn Jahren unter der damals üblichen Nachweisgrenze von 0,3 ng/ml. 23% hatten einen isolierten PSA-Anstieg ohne Tumornachweis. Bei 7% der Patienten wurden Metastasen und bei 4% ein Lokalrezidiv gefunden (Walsh et al., 1994).

Limitierte und extendierte Lymphadenktomie

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms ist die pelvine Lymphadenektomie: Durch sie kann zum einen ein genaueres Staging erfolgen, zum anderen bewirkt die Lymphadenektomie von tumorbefallenen Lymphknoten eine weitere Reduzierung der Tumormasse im kleinen Becken und kann bei minimaler Metastasierung auch kurativ sein. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist, wie in einer Studie von Briganti et al. festgestellt wurde, ein weiterer, wichtiger Einflussfaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten: Bei > 2 positiven Lymphknoten liegt die 15-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 62% im Vergleich zu 84% bei ≤ 2 befallenen Lymphknoten (Briganti et al., 2009). Neben Briganti et al. haben sich bislang wenige Studien mit der Frage nach dem

kurativen Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung befasst (Bader et al., 2003). Aus retrospektiven Studien ist bekannt, dass bei minimaler Tumorlast, wie Mikrometastasierung der Lymphknoten das progressionsfreie Überleben durch die Lymphadenektomie verlängert wird (Cheng et al., 2001; Daneshmand et al., 2004; Joslyn & Konety, 2006; Palapattu et al., 2004; Schmid et al., 1997; Schumacher et al., 2008; Zwergel et al., 2004). In der Arbeit von Bader et al. zeigte sich anhand von 367 Männern, dass bei einem Lymphknotenbefall das progressionsfreie Überleben ohne adjuvante Therapie bei 40% liegt, hingegen Patienten mit zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen mit einer deutlich schlechteren Prognose zu rechnen haben (Bader et al., 2003). Ferner konnte von Fleischmann et al. gezeigt werden, dass eine Mikrometastasierung (Durchmesser von < 6mm) mit einem signifikant besseren tumorspezifischen Überleben verbunden ist (Fleischmann et al., 2008). In den Arbeiten von Schumacher et al. war das biochemisch rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren abhängig von der Anzahl der befallen Lymphknoten: Bei einer Lymphknotenmetastase lag dieses bei 24,7% und fiel bei zwei bzw. drei Lymphknotenmetastasen auf 11,8% bzw. 4,9% ab (Schumacher et al., 2008). Damit gilt vermutlich, je geringer die Anzahl an Lymphknotenmetastasen ist, desto höher ist die Chance auf ein progressionsfreies Überleben.

In Abhängigkeit des vorliegenden Tumorstadiums wird ein unterschiedliches Ausmaß der Lymphadenektomie empfohlen: Bei sehr geringem Risiko einer Metastasierung, wie beispielsweise bei gut differenzierten T1c-Tumoren mit einem PSA-Wert < 10 ng/ml, kann auf die pelvine Lymphadenektomie ganz verzichtet werden (Parra et al., 1996). In der Regel sollten bei Durchführung einer Lymphadenektomie mindestens zehn Lymphknoten zur Verbesserung der diagnostischen Aussage und des therapeutischen Effekts entfernt werden (Briganti et al., 2006). Laut Bader et al. lassen sich auch bei Patienten mit scheinbar organbegrenzten Prostatakarzinom durch eine ausgedehnte pelvine Lymphadenektomie in 24% der Fälle Lymphknotenmetastasen nachweisen. Dabei handelte es sich vorwiegend um befallene Interna-Lymphknoten (60%) (Bader et al., 2002). Dies konnte ebenfalls von Heidenreich et al. bestätigt werden (Heidenreich et al., 2002). Die Lymphabflusswege des Prostatakarzinoms sind sehr variabel und schließen die Lymphknotenstationen von V. iliaca externa und interna sowie Fossa obturatoria bis zu der V. iliaca

communis ein. Daher reicht die extendierte Lymphadenektomie (Abbildung 1) lateral bis zum oberen Ende der V. iliaca externa, distal bis zum Canalis femoralis, proximal bis zur Bifurkation der A. iliaca communis, medial bis zur Blasenwand und in die Tiefe bis zur Fossa obturatoria und der V./A. iliaca interna. Zusätzlich wird noch Gewebe präsakral medial der A. iliaca interna entnommen (Burkhard et al., 2005).

Im Gegensatz hierzu werden bei der modifizierten oder Standardlymphadenektomie häufig nur die Lymphknoten im Bereich der V. iliaca externa und der Fossa obturatoria entnommen. Bei der limitierten Lymphadenektomie erfolgt die Lymphknotendissektion entlang des Nervus obturatorius.

Der Nutzen der extendierten versus limitierten Lymphadenektomie ist Untersuchungsgegenstand verschiedener Studien gewesen (Bader et al., 2002; Heidenreich et al., 2002; Stone et al., 1997; Touijer et al., 2007). In allen Studien zeigte sich, dass häufig positive Lymphknoten außerhalb der „Standard“-Lokalisation zu finden sind und die Wahrscheinlichkeit für positive Lymphknoten mit der Ausdehnung der Lymphadenektomie steigt, so dass bei histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall eine genauere Abschätzung der Prognose und Therapieanpassung möglich ist.

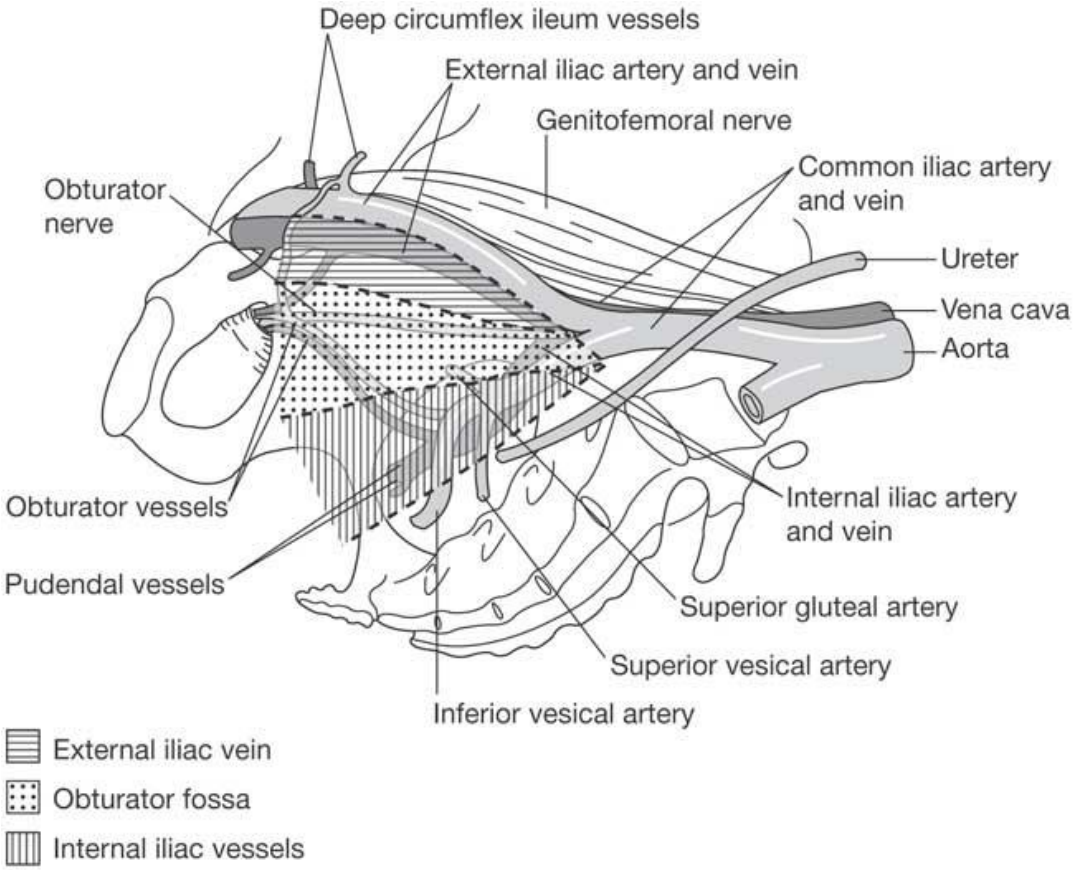
Mit dem Patienten sollte der Wert der extendierten Lymphadenektomie vor dem Hintergrund potenzieller Nebenwirkungen, wie Lymphozelen, Thrombosen, Lymphoedemen und Lungenembolien besprochen werden. Insbesondere bei der Entfernung von Lymphknoten im Bereich der A. iliaca interna während der extendierten Lymphadenektomie besteht potenziell die Gefahr einer Verletzung des pelvinen Plexus und damit verbunden das Auftreten bzw. die Verschlechterung der erektilen Dysfunktion. Bislang ist es noch umstritten, ob die extendierte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme neben dem Vorteil eines genauen Stagings und einer Reduktion der Tumormasse im kleinen Becken einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten bewirkt (DiMarco et al., 2005; Joslyn & Konety, 2006). Die Einleitung einer adjuvanten Therapie wird häufig durch das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen begründet. In den vorliegenden Studien wird der Einfluss der Lymphadenektomie auf das progressionsfreie Überleben bei lokal begrenzten Prostatakarzinom (cT1/2) widersprüchlich beschrieben (Allaf et al., 2004; Bhatta-Dhar et al., 2004; Joslyn & Konety, 2006).

Um das Risiko einer mikroskopischen Aussaat des Prostatakarzinoms in die Lymphknoten abzuschätzen, sind verschiedene Nomogramme entwickelt worden (Briganti et al., 2006; Partin et al., 2001): Diese beruhen auf dem präoperativen PSA-Wert, dem durch Biopsie erhobenen Gleason-Score und dem klinischen Tumorstadium. Sie geben eine weitere Entscheidungshilfe hinsichtlich des Ausmaßes der Lymphadenektomie.

In der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar wird die Entscheidung über eine limitierte versus extendierte Lymphadenektomie in Abhängigkeit von der D'Amico Risikoklassifikation (D'Amico et al., 2001) gefällt: Patienten mit einem Niedrig-Risiko Prostatakarzinom erhalten eine limitierte Lymphadenektomie mit Entfernung der Lymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria. Patienten mit intermediärem oder Hoch-Risiko Prostatakarzinom erhalten eine extendierte Lymphadenektomie mit zusätzlicher Entfernung der Lymphknoten im Bereich der A. iliaca externa und interna sowie bis zur Kreuzung der A. iliaca communis mit dem Ureter.

Prinzipiell besteht aber eine unterschiedliche Handhabung in der Indikationsstellung und des Ausmaßes der limitierten und extendierten Lymphadenektomie in unterschiedlichen urologischen Kliniken in Deutschland. Bislang besteht noch kein Konsens hinsichtlich eines einheitlichen Vorgehens der Lymphadenektomie.

Abbildung 1: Die anatomischen Begrenzungen der extendierten Lymphadenektomie(Burkhard et al., 2005)



Klassifikation von Nebenwirkungen nach radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie

Als langfristige Nebenwirkungen der operativen Entfernung der Prostata und der pelvinen Lymphknoten können sexuelle Störungen wie die erektile Dysfunktion und Anorgasmie sowie Störungen der Kontinenz auftreten.

Um eine einheitliche Einteilung und somit Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums zu erreichen, sind verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt worden: Der „International Index of Erectile Function-5-Score“ (IIEF-5-Score) erhebt prä- und postoperativ bestehende Erektionsstörungen (Rosen et al., 1999). Hierbei handelt es sich um eine Selbsttestung des Patienten mit fünf Fragen, die das Ausmaß der vorliegenden erektilen Dysfunktion beurteilen. Aus der Summe der ermittelten Punkte pro Frage können maximal 25 Punkte erreicht werden. Insgesamt werden fünf Schweregrade der erektilen Dysfunktion unterschieden: 25-22 – keine erektile Dysfunktion; 21-17 – schwache erektile Dysfunktion; 16-12 – schwache bis moderate erektile Dysfunktion; 11-8 – moderate erektile Dysfunktion; 7-5 – schwere erektile Dysfunktion. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem IIEF-5-Score ≥ 17 als potent eingestuft. Patienten, welche zur Ermöglichung eines Geschlechtsverkehrs PDE-5-Inhibitoren prä- oder postoperativ bedurften, wurden in der hier vorliegenden Arbeit ausgeschlossen, da der Gebrauch von PDE-5-Inhibitoren möglicherweise mit einem schlechteren biochemisch rezidivfreien Überleben assoziiert ist (Michl et al., 2015).

Im folgendem ist der der in der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar benutzte Fragebogen dargestellt (Rosen et al., 1999):

Abbildung 2: Selbsttest Erektionsstörungen

Selbsttest Erektionsstörungen
IIEF-5-Score (International Index of Erectile Function)
Erste Hinweise darauf, ob eine Erektionsstörung vorliegt, kann ein Fragebogen geben: der so genannte IIEF-5-Score („International Index of Erectile Function“)*. Die hier gestellten Fragen erlauben eine Beurteilung des Ausmaßes der vorliegenden Erektionsstörung und damit eine Einteilung in verschiedene Schweregrade.
Bei der Beantwortung der Fragen sollten die letzten 6 Monate betrachtet werden.

1. Wie hoch schätzen Sie Ihre Zuversichtlichkeit ein, bei sexueller Erregung eine Erektion zu bekommen und aufrecht erhalten zu können?

sehr niedrig	niedrig	moderat	hoch	sehr hoch
1	2	3	4	5

2. Wie häufig war Ihre Erektion nach sexueller Stimulation hart genug für eine Penetration?

fast nie/ nie	selten (seltener als in der Hälfte der Fälle)	manchmal (etwa in der Hälfte der Fälle)	meistens (häufiger als in der Hälfte der Fälle)	fast immer/ immer
1	2	3	4	5

3. Wie häufig konnten Sie Ihre Erektion beim Geschlechtsverkehr aufrecht erhalten, nachdem Sie in Ihre Partnerin eingedrungen waren?

fast nie/ nie	selten (seltener als in der Hälfte der Fälle)	manchmal (etwa in der Hälfte der Fälle)	meistens (häufiger als in der Hälfte der Fälle)	fast immer/ immer
1	2	3	4	5

4. Wie schwierig ist es für Sie, Ihre Erektion bis zum Ende des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?

extrem schwierig	sehr schwierig	schwierig	wenig schwierig	überhaupt nicht schwierig
1	2	3	4	5

5. Wie oft würden Sie den Geschlechtsverkehr mit Ihrer Partnerin als befriedigend einstufen?

fast nie/ nie	selten (seltener als in der Hälfte der Fälle)	manchmal (etwa in der Hälfte der Fälle)	meistens (häufiger als in der Hälfte der Fälle)	fast immer/ immer
1	2	3	4	5

Auswertung:
Zur Bewertung des Schweregrades der erektilen Dysfunktion wird die Summe der Antworten auf die fünf Fragen gebildet:

25-22	**21-17**	**16-12**	**11-8**	**7-5**
keine erektile Dysfunktion	schwache erektile Dysfunktion	schwache bis moderate erektile Dysfunktion	moderate erektile Dysfunktion	schwere erektile Dysfunktion

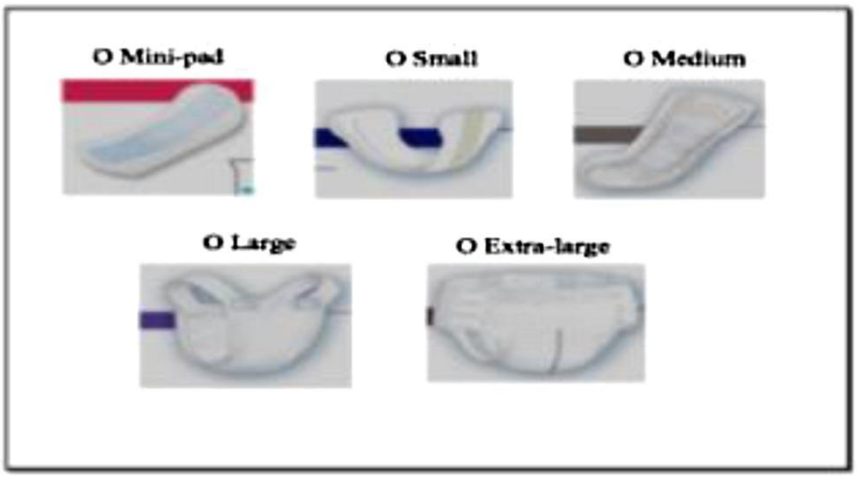
Ferner wird bei allen Patienten mit Prostatakarzinom in der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar prä- und postoperativ die Kontinenz nach Nitti et al. erhoben (Nitti et al., 2014). Hierbei wird der Grad der Kontinenz durch die Anzahl der benutzten Vorlagen pro Tag, die Größe der Vorlagen, den Feuchtigkeitsgrad und die Einschränkung der Lebensqualität durch die bestehende Inkontinenz bestimmt. Eine komplette Kontinenz war definitionsgemäß in der vorliegenden Arbeit vorhanden, wenn keine Vorlage oder eine Sicherheitsvorlage, die am Ende des Tages noch trocken war, vom Patienten benutzt wurde. Im folgendem ist der Originalfragebogen aus der Publikation von Nitti et al. dargestellt:

Abbildung 3: Kontinenzfragebogen nach Nitti et al.

1. How many pads per day do you typically wear? (mark one choice)

☐ 1 ☐ 1-2 ☐ 2 ☐ 2-3 ☐ 3 ☐ 3-4 ☐ 4 ☐ 4-5 ☐ >5

2. What size pad do you typically wear (mark one choice)



3. How wet are your pads when you change them? (mark one choice)

☐ Almost dry ☐ Slightly wet ☐ Wet ☐ Soaked ☐ Too variable to classify

4. To what extent does urine loss affect your quality of life? (mark one choice)

☐ Not at all ☐ Small amount ☐ Moderate amount ☐ Significant amount

Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die radikale Prostatektomie ist eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem oder auch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Insbesondere Patienten mit einem klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b - T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren sollte die radikale Prostatektomie als mögliche kurative Therapie angeboten werden (Bill-Axelson et al., 2008; Bill-Axelson et al., 2011; Thompson et al., 2007).

Bei einer radikalen Prostatektomie sollte immer eine R0-Resektion angestrebt werden, da eine R1-Resektion mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven verbunden ist (Swindle et al., 2005). Dies geht insbesondere in Abhängigkeit des vorliegenden Tumorstadiums mit der Gefahr einer postoperativen Inkontinenz oder erektilen Dysfunktion einher (Loeb et al., 2007). Gegebenenfalls sollte Patienten bei zu hohem Risiko für eine R1-Resektion von einer nervenerhaltenden, radikalen Prostatektomie abgeraten werden. Falls dennoch eine nervenschonende, radikale Prostatektomie durchgeführt wird, kann ein intraoperativer Schnellschnitt sinnvoll sein (Fromont et al., 2004; Fromont et al., 2003; Hatzichristodoulou et al., 2015). In der Regel wird durch eine bilaterale, nervenschonenende, radikale Prostatektomie das Risiko für funktionelle Nebenwirkungen wie Inkontinenz und Impotenz vermindert.

In Abhängigkeit vom lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Tumorstadium wird eine Lymphadenektomie empfohlen: Bei Patienten mit niedrigen Risiko für einen Lymphknotenbefall (PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason Score ≤ 6 und cT1c) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Mit dem Patienten sollte auch bei niedrigem Risiko über den Nutzen einer Lymphadenektomie und der damit verbundenen Möglichkeit eines exakten Stagings und der frühen Einleitung einer adjuvanten Therapie bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen gesprochen werden (Bader et al., 2002; Joslyn & Konety, 2006; Weckermann et al., 2006). Findet eine Lymphadenektomie statt, so wird eine Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten empfohlen (Briganti et al., 2006; Joslyn & Konety, 2006). Es ist bisher nicht klar, ob die ausgedehnte Lymphadenektomie einen Überlebensvorteil für nodalnegative Patienten mit lokal begrenzten wie auch lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom bewirkt. Es bestehen jedoch Hinweise für einen positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (Allaf et al., 2004). Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumorstadium pT3 wird die Durchführung einer extendierten,

pelvinen Lymphadenektomie empfohlen, da 2-3 Mal häufiger Lymphknotenmetastasen hierbei im Vergleich zur Standardlymphonodektomie nachgewiesen werden (Heidenreich et al., 2002).

In der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar erfolgt die Entscheidung hinsichtlich limitierter versus extendierter Lymphadenektomie nicht allein auf der Grundlage des Tumorstadiums (lokal begrenzt versus lokal fortgeschritten), sondern ebenfalls auf der Grundlage des bioptisch gesicherten Gleason-Scores und des PSA-Wertes bei Erstdiagnose analog der Risikoklassifikation von D'Amico (D'Amico et al., 1998; D'Amico et al., 1997; D'Amico et al., 2001).

Bekannte Nebenwirkungen vor allem der extendierten Lymphadenektomie sind Lymphozelen, Lymphoedeme, venöse Thrombosen und Lungenembolien (Clark et al., 2003). Ferner gibt es in der Literatur Hinweise für erhöhte Inkontinenz- und Impotenz-Raten nach extendierter im Vergleich zur limitierten, pelvinen Lymphadenektomie. Bei Durchführung der extendierten, pelvinen Lymphadenektomie, insbesondere im Bereich der A. iliaca interna, besteht die Gefahr der Verletzung des vegetativen, pelvinen Plexus und der damit einhergehenden Verschlechterung von Kontinenz und Potenz (Gandaglia et al., 2012).

Die vorhandenen Studien, in welchen die extendierte Lymphadenektomie bei Prostatakarzinom beschrieben wird, konzentrieren sich primär auf das onkologische Ergebnis und seltener auf die funktionellen Nebenwirkungen, wie Inkontinenz und Impotenz (Bivalacqua et al., 2013; Ledezma et al., 2015; Passoni et al., 2014). Ziel der vorliegenden Arbeit, war es daher zu analysieren, ob eine extendierte, pelvine Lymphadenektomie bei bilateral nervenschonender, radikaler Prostatektomie im Vergleich zur limitierten, pelvinen Lymphadenektomie mit einem erhöhten postoperativen Risiko für Inkontinenz und erektile Dysfunktion assoziiert ist.

Material und Methodik

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst Patienten aus dem Prostatakarzinom-Register der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar, bei denen im Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2012 eine offene, radikale Prostatovesikulektomie durchgeführt wurde. Diese radikale Prostatovesikulektomie umfasste eine bilaterale Nervenschonung mit Rocco-Nähten zur Rekonstruktion des Beckenbodens (Rocco & Rocco, 2009). Die Operation wurde von fünf erfahrenen Operateuren aus der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar durchgeführt, die alle bereits die Lernkurve dieses Operationsverfahren abgeschlossen hatten.

Entsprechend den folgenden Ausschlusskriterien hat sich die Studienpopulation zusammengesetzt: Patienten mit neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie, wie radioonkologischer oder antihormoneller Therapie, wurden, ebenso wie Patienten mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen oder positiven Schnittrand in der endgültigen Histologie aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Ferner wurden Patienten, die prä- oder postoperativ PDE-5-Inhibitoren einnahmen, ausgeschlossen, da die Einnahme dieser Medikamentengruppe, wie in der Literatur beschrieben, potenziell mit einer erhöhten Rate an biochemischen Rezidiven einhergeht (Michl et al., 2015). Voraussetzung für den Einschluss der Patienten war das Vorliegen einer kompletten histopathologischen Aufarbeitung des entnommenen Gewebes. Für das Prostatakarzinom-Register wurden aus den Patientenakten klinische Daten, Operationsdaten und Daten von Nachsorgeuntersuchungen erhoben.

Klinische Daten

Neben dem Alter der Patienten bei Operation wurden sowohl präoperativ wie postoperativ im Verlauf der Nachbeobachtungszeit in regelmäßigen Abständen zunächst alle 3 Monate im ersten Jahr, dann alle 6 Monate im zweiten Jahr und anschließend einmal im Jahr der PSA-Wert bestimmt, sowie funktionelle Nebenwirkungen erhoben: Inkontinenz, gemessen anhand des Bedarfs von Vorlagen pro Tag und erektile Dysfunktion, quantifiziert mittels des internationalen Index für erektile Funktion (IIEF-5-Score) (Rosen et al., 1999). Eine komplette Kontinenz war definitionsgemäß vorhanden, wenn keine Vorlage oder eine Sicherheitsvorlage, die am Ende des Tages noch trocken war, benutzt wurde. Eine komplette erektile Funktion lag vor, wenn im Fragebogen des internationalen Index für erektile Funktion

eine IIEF-5-Score ≥ 17 erreicht wurde. Kontinenz und erektile Funktion wurden mittels standardisierter Fragebögen, welche der Patient selber vor und nach Operation zu den jeweils definierten, oben genannten Zeitpunkten ausgefüllt hat, erhoben.

Nach totaler Entfernung der Prostata sollte der PSA-Wert im Blutserum weniger als 0,07 ng/ml betragen (Shinghal et al., 2003). Ein reproduzierbarer Anstieg über diesen Wert nach radikaler Prostatektomie bei initialem Wert darunter macht ein Tumorrezidiv hochwahrscheinlich.

Lymphadenektomie abhängig von der Risikogruppe nach D'Amico

1998 entwickelten D'Amico et al. ein System zur Einteilung von Patienten mit klinisch lokalem Prostatakarzinom in verschiedene Risikogruppen, um eine Vorhersage eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatovesikulektomie zu treffen und damit die Möglichkeit auf Erfolg bei der jeweiligen Risikogruppe abzuschätzen (D'Amico et al., 1998; D'Amico et al., 1997; D'Amico et al., 2001). Dieses Vorhersagemodell beruht auf dem klinischen TNM-Stadium, dem präoperativen PSA-Wert und dem durch die Biopsie erhaltenen Gleason-Score:

> <u>Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein biochemisches Rezidiv:</u>
> PSA ≤ 10 ng/ml **und** Gleason Score ≤ 6 **und** klinisches T-Stadium T1c – T2a
>
> <u>Patienten mit einem mittleren Risiko für ein biochemisches Rezidiv:</u>
> 10 ng/ml < PSA ≤ 20 ng/ml **oder** Gleason Score von 7 **oder** klinisches T-Stadium 2b
>
> <u>Patienten mit einem hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv:</u>
> PSA > 20 ng/ml **oder** Gleason Score ≥ 8 **oder** klinisches T-Stadium ≥ T2c

Diese Gruppeneinteilung ermöglicht es, dem Patienten risikoadaptiert die jeweilig erfolgversprechende Therapie anzubieten.

Entsprechend der D'Amico-Klassifikation wurden die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten unterschiedlich therapiert: Patienten mit einem präoperativ niedrigen Risiko für ein biochemisches Rezidiv erhielten eine limitierte, pelvine Lymphadenektomie mit operativer Entfernung lediglich der Lymphknoten im

Bereich der Obturator-Gruppe. Bei Patienten mit mittleren und hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv wurde eine extendierte, pelvine Lymphknotendissektion in der Obturator-Gruppe und entlang der A. iliaca externa, A. iliaca interna und A. iliaca communis bis auf Höhe der Kreuzung mit den Ureteren durchgeführt.

Die entfernten Lymphknotenpakete aus den jeweiligen anatomischen Regionen wurden separat voneinander zur histopathologischen Aufarbeitung in das Pathologische Institut am Klinikum rechts der Isar geschickt.

Um eine Stichprobenverzerrung zu vermeiden, erhielten Patienten immer entsprechend ihrer Risikokonstellation nach D'Amico das gleiche Ausmaß der Lymphadenektomie. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gibt es in der Literatur insbesondere bei Patienten mit niedrigem Risiko keine kategorische Empfehlung zu einer Lymphadenektomie. In der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar wird aber eine limitierte bzw. extendierte, pelvine Lymphadenektomie standardmäßig bei allen Patienten entsprechend ihres Risikos durchgeführt.

Statistische Auswertung

Als primäre Endpunkte wurden in der vorliegenden Arbeit der Erhalt der Kontinenz und der erektilen Funktion gewählt. Sekundärer Endpunkt war das biochemisch rezidivfreie Überleben. Ein biochemisches Rezidiv war definiert als PSA ≥ 0,2 ng/ml. Nur Patienten mit präoperativ vorhandener Potenz wurden zur Beurteilung des Wiedererlangens der erektilen Funktion zur Auswertung herangezogen. Für den Vergleich des mittleren Alters und der Anzahl der entfernten Lymphknoten zwischen den Patientengruppen mit limitierter und extendierter, pelviner Lymphadenektomie wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben benutzt. Ein Chi-Quadrat-Test wurde für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen herangezogen. Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958), Log-rank Test und Cox Regression (Cox, 1972) durchgeführt. Bei der Hazard Ratio Analyse wurde ein 95%-Konfidenzintervall angenommen. Jeder p-Wert war zweiseitig mit einem Signifikanzlevel von 0,05. Alle statistischen Auswertungen wurden mit IBM SPSS Statistik Version 22 vorgenommen.

Ergebnisse

Patientenkollektiv und klinische Daten

Von Januar 2007 bis Mai 2012 erhielten 966 konsekutive Patienten eine bilaterale, nervenschonenende, radikale Prostatovesikulektomie und wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Entsprechend den im Vorfeld definierten Ausschlusskriterien wurden 30 Patienten mit neoadjuvanter Behandlung aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Ferner wurden 184 Patienten bei Vorliegen von Lymphknotenmetasen und/oder positivem Schnittrand in der endgültigen Histopathologie und der damit verbundenen Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie nicht für die finale Auswertung herangezogen. Aufgrund der prä- oder postoperativen Einnahme von PDE-5-Inhibitoren bei erektiler Dysfunktion wurden 142 Patienten ebenfalls in der endgültigen Auswertung nicht berücksichtigt. Eine andere Behandlung der erektilen Dysfunktion oder eine andere Form der penilen Rehabilitation wurden nicht durchgeführt.

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien bestand die Studienpopulation aus insgesamt 610 Patienten. Bei 460 der 610 Patienten (75,4%) lagen alle für die Auswertung der Studie wichtigen Parameter, wie die komplette Histopathologie und die Fragebögen mit der Anzahl der benutzten Vorlagen und der jeweiligen IIEF-5-Scores zur Beurteilung von Kontinenz und Potenz, vor. Die vollständig auswertbare Studienkohorte lag somit bei 460 Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 48 Monate (im Mittel: 53 Monate, 24 – 84 Monate) und das Durchschnittsalter der Patienten bei Operation betrug 64,8 Jahre (42 – 80 Jahre). Der mittlere PSA-Wert wurde bei Erstdiagnose in der Gesamtgruppe mit 8,3 ng/ml (2 – 14,6 ng/ml) erhoben. Wie in Tabelle 1 aufgeführt, lag in der gesamten Studienpopulation der bioptisch gesicherte Gleason Score überwiegend bei 6 (198 Patienten) und 7 (232 Patienten), gefolgt von einem Gleason Score 8-9 (30 Patienten). Postoperativ ergab sich eine leichte Änderung der Verteilung des Gleason Scores mit Tendenz zu höheren Werten: 225 Patienten wiesen einen Gleason Score von 7 und 194 Patienten von 6 auf. Bei 41 Patienten wurde ein Gleason Score von 8 – 10 histopathologisch gesichert. 298 (64,8%) Patienten hatten bei Erstdiagnose ein Tumorstadium ≤ cT1c, sprich ein lediglich stanzbioptisch gesichertes, nicht tastbares Prostatakarzinom und 162 (35,2%) Patienten ein Tumorstadium ≥ cT2a. Postoperativ zeigte sich in der pathologischen Auswertung bei 360 (78,3%) Patienten ein Tumorstadium pT2, bei 61

(13,2%) Patienten ein Tumorstadium pT3a, bei 37 (8,0%) Patienten ein Tumorstadium pT3b und bei 2 (0,4%) Patienten ein Tumorstadium pT4. Präoperativ gaben 235 (51,1%) Patienten einen IIEF-5-Score ≥ 17 und damit eine definitionsgemäß für die vorliegende Arbeit ausreichende Potenz an. Die in dieser Arbeit behandelten Fragestellungen zur Wiederherstellung der Potenz nach limitierter versus extendierter Lymphadenektomie wurden somit anhand dieser 235 Patienten beantwortet. 225 (48,9%) Patienten hatten einen IIEF-5 Score < 17 und damit eine für die vorliegende Arbeit nicht ausreichende Potenz. Diese Patienten wurden nicht für die Auswertung der Potenz nach limitierter versus extendierter Lymphadenektomie, sondern lediglich bei der Beurteilung des Kontinenzverhaltens und des biochemisch rezidivfreien Überlebens herangezogen.

Limitierte versus extendierte Lymphadenektomie

198 (43,0%) erhielten eine limitierte und 262 Patienten (57,0%) eine extendierte, pelvine Lymphadenektomie. Die mittlere Anzahl der entfernten Lymphknoten war in der Gruppe der Patienten mit limitierter (4,7; im Median 6) und in der Gruppe der Patienten mit extendierter, pelviner Lymphadenektomie (20,4; im Median 18) signifikant unterschiedlich (p< 0,001). Entsprechend der D'Amico Klassifikation und der sich daraus ergebenden, limitierten oder extendierten Lymphadenektomie zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (p< 0,001) in der Verteilung von präoperativen Gleason Score, PSA-Wert und klinischen Tumorstadium: Alle Patienten mit limitierter, pelviner Lymphadenektomie wiesen präoperativ einen Gleason Score von 6 (198 Patienten, 100,0%), einen mittleren PSA-Wert von 6,1 ± 1,9 ng/ml und überwiegend ein Tumorstadium ≤ cT1c (148 Patienten, 74,7%) auf. Patienten mit extendierter, pelviner Lymphadenektomie hatten präoperativ vorrangig einen Gleason Score von 7 (232 Patienten, 88,6%), einen mittleren PSA-Wert von 9,9 ± 7,8 ng/ml und häufiger ein Tumorstadium ≥ cT2a (112 Patienten, 42,7%). Ein Tumorstadium ≥ cT2a fand sich in der Gruppe der Patienten mit limitierter, pelviner Lymphadenektomie bei 50 Patienten (25,3%). Patienten mit extendierter, pelviner Lymhadenektomie hatten signifikant häufiger (p= 0,016) einen postoperativen Gleason Score 8-10 (32 Patienten, 12,2%) im Vergleich zur Gruppe mit limitierter Lymphadenektomie (9 Patienten, 4,5%). Wie in Tabelle 1 aufgeführt, bestand kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des pathologischen Tumorstadiums zwischen den beiden Gruppen (p= 0,211).

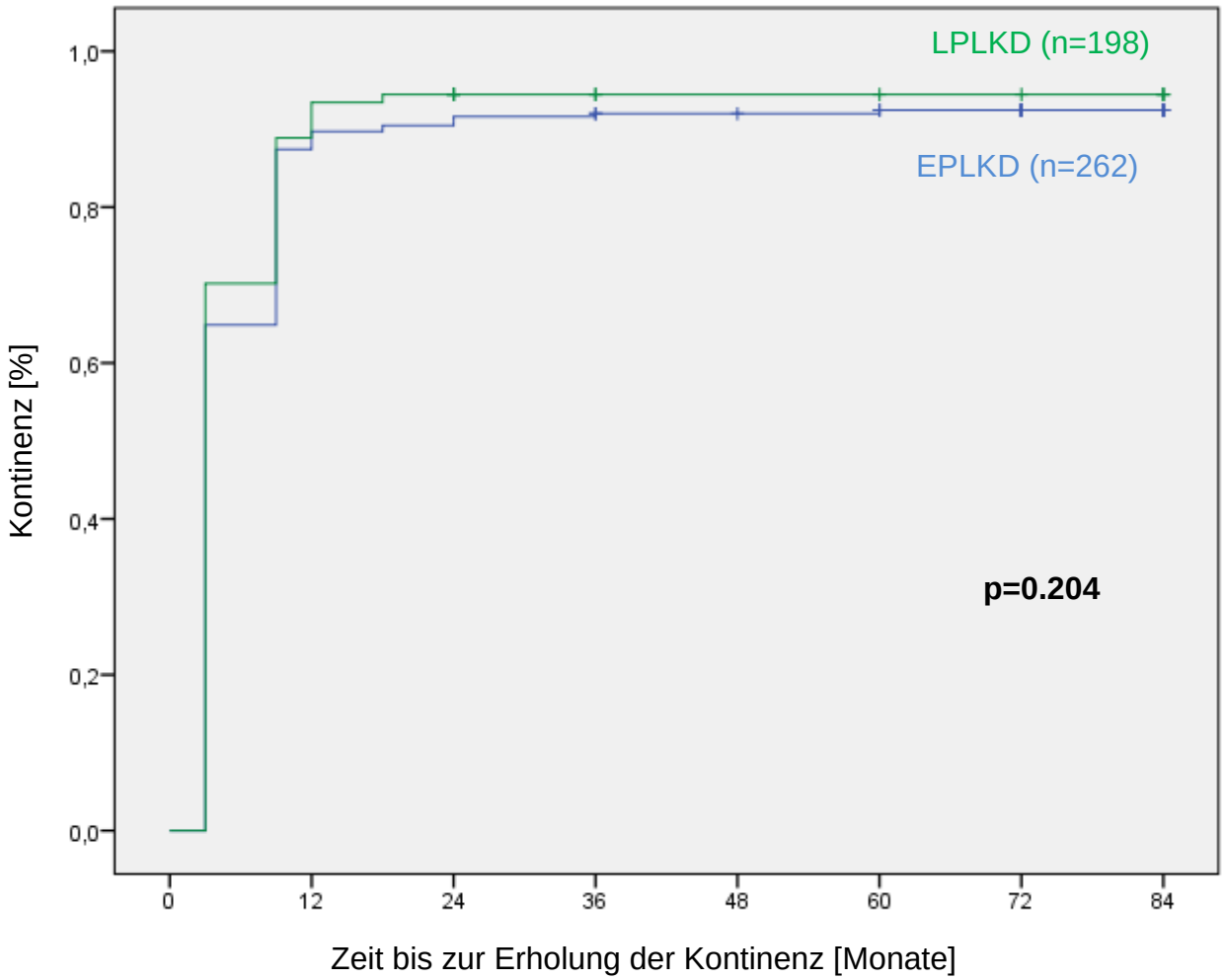
Tabelle 1: Patientencharakteristika (n=460 Patienten)

	Gesamt	Extendierte PLKD	Limitierte PLKD	p-Wert
Anzahl der Patienten	460	262 (57.0%)	198 (43.0%)	
Durchschnittl. Alter bei Op mit Standardabweichung [Jahre]	64.8 ± 7.6	64.9 ± 7.5	64.6 ± 7.8	0.685
Alter der Pat. bei Op [Jahre]				0.587
< 60	103 (22.4%)	55 (21.0%)	48 (24.2%)	
60-70	235 (51.1%)	139 (53.0%)	96 (48.5%)	
> 70	122 (26.5%)	68 (26.0%)	54 (27.3%)	
Mittlerer PSA bei ED mit Standardabweichung [ng/ml]	8.3 ± 6.3	9.9 ± 7.8	6.1 ± 1.9	<0.001
Klin. Tumorstadium				<0.001
≤ cT1c	298 (64.8%)	150 (57.3%)	148 (74.7%)	
≥ cT2a	162 (35.2%)	112 (42.7%)	50 (25.3%)	
Biopt. Gleason Score				<0.001
6	198 (43.0%)	0	198 (100.0%)	
7	232 (50.4%)	232 (88.6%)	0	
8	21 (4.6%)	21 (8.0%)	0	
9	9 (2.0%)	9 (3.4%)	0	
Präop. IIEF-5-Score				0.569
keine ED (22-25)	133 (28.9%)	77 (29.4%)	56 (28.3%)	
schwache ED (17-21)	102 (22.2%)	59 (22.5%)	43 (21.7%)	
schwache bis moderate ED (12-16)	28 (6.1%)	18 (6.9%)	10 (5.0%)	
moderate ED (8-11)	37 (8.0%)	24 (9.2%)	13 (6.6%)	
schwere ED (1-7)	160 (34.8%)	84 (32.0%)	76 (38.4%)	
Path. Gleason Score				0.016
6	194 (42.2%)	105 (40.1%)	89 (44.9%)	
7	225 (48.9%)	125 (47.7%)	100 (50.6%)	
8-10	41 (8.9%)	32 (12.2%)	9 (4.5%)	
Path. Tumorstadium				0.211
pT2	360 (78.3%)	200 (76.3%)	160 (80.8%)	
pT3a	61 (13.3%)	34 (13.0%)	27 (13.6%)	
pT3b	37 (8.0%)	26 (9.9%)	11 (5.6%)	
pT4	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	
Mittlere Anzahl der entfernten pelv. Lymphknoten mit Standardabweichung	13.7 ± 11	20.4 ± 9.7	4.7 ± 4	<0.001
Mediane Anzahl der entfernten pelv. Lymphknoten mit Spannbreite	12 [0; 65]	18 [10; 65]	6 [0; 10]	<0.001

Einfluss des Ausmaßes der pelvinen Lymphadenektomie auf die Kontinenz

Das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Erholungsrate der Kontinenz nach Operation: Nach 12 Monaten war die Kontinenzrate in der Gruppe der Patienten mit limitierter, pelviner Lymphadenektomie 93,4%, in der Gruppe mit extendierter Lymphadenektomie 89,7% (p= 0,204). Diese Ergebnisse blieben während der gesamten Nachbeobachtungszeit (84 Monate) konstant. In Abbildung 4 wird dieser stabile Verlauf des Kontinenzverhaltens, ermittelt durch Kaplan Meier und stratifiziert nach den beiden Gruppen, gezeigt. Ferner wurde eine uni- und multivariate Cox Regression hinsichtlich des Einflusses von Alter der Patienten bei Operation, präoperativer erektiler Funktion, PSA-Wert bei Erstdiagnose, Gleason Score, pathologischem Tumorstadium [pT3(a/b) + pT4 versus pT2(a/b/c)], limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie und Prostatavolumen auf das Kontinenzverhalten nach bilateraler, nervenschonender, radikaler Prostatovesikulektomie durchgeführt. In dieser Auswertung hatte keine der genannten Variablen eine signifikante Auswirkung auf das Kontinenzverhalten.

Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve des Kontinenzverhaltens bei Patienten mit limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie

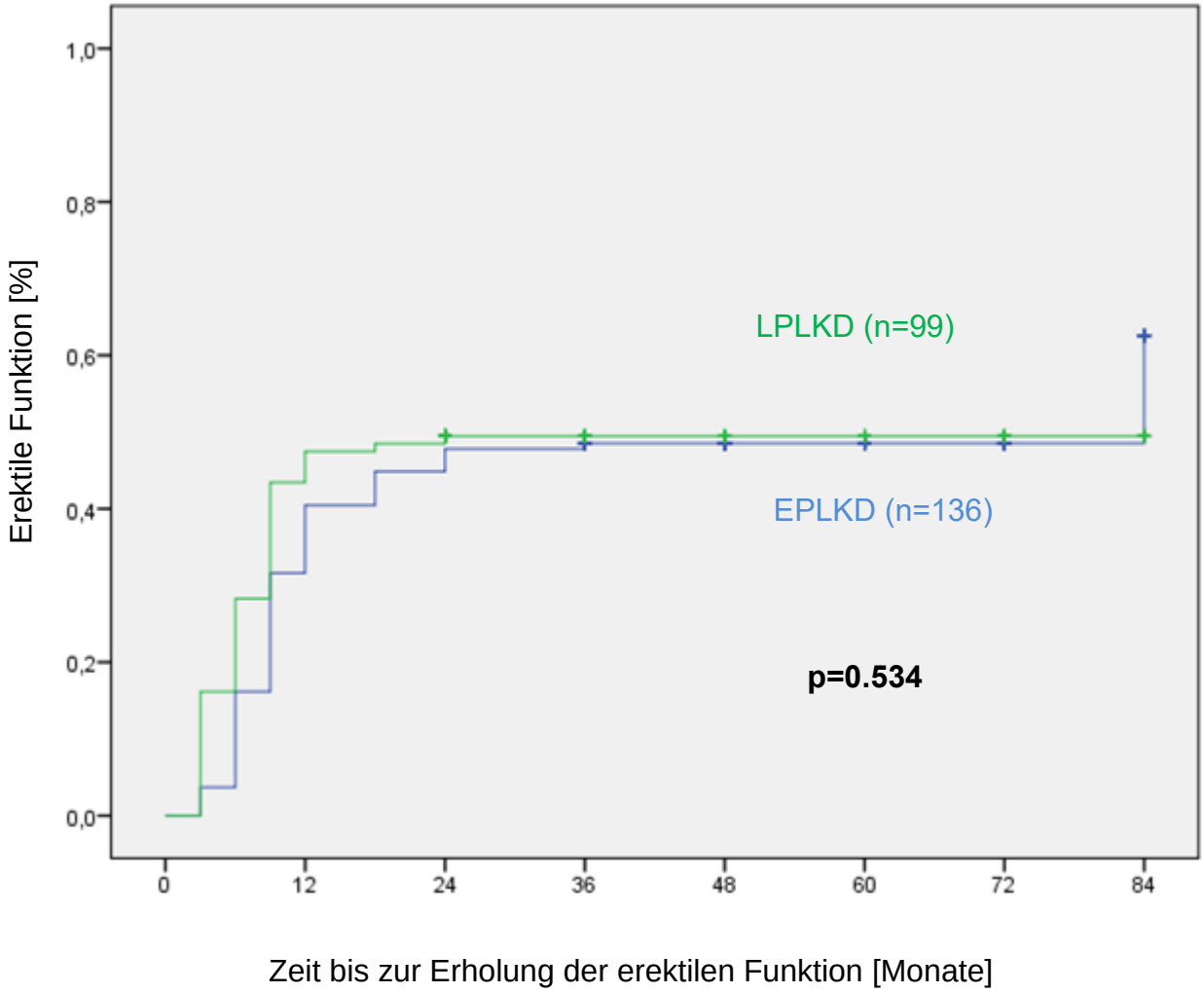


		Start	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre
LPLKD	Kontinenz	-	93,4%	94,4%	94,4%	94,4%	94,4%	94,4%	94,4%
	Keine Kontinenz	198	22	11	7	7	5	4	3
EPLKD	Kontinenz	-	89,7%	91,6%	92%	92%	92,4%	92,4%	92,4%
	Keine Kontinenz	262	33	25	22	19	18	15	6

Einfluss des Ausmaßes der pelvinen Lymphadenektomie auf die erektile Funktion

In Hinblick auf die erektile Funktionsfähigkeit waren 136/262 Patienten (51,9%) bzw. 99/198 Patienten (50,0%) in der jeweiligen Gruppe mit extendierter bzw. limitierter, pelviner Lymphadenektomie potent im Sinne eines IIEF-5-Scores ≥ 17. Insgesamt standen somit 235 Patienten für eine Analyse des Potenzverhaltens nach Operation zur Verfügung. Keiner dieser Patienten benutzte prä- oder postoperativ PDE-5-Inhibitoren. Die Spontanerholung der erektilen Funktion ohne medizinische Unterstützung lag nach 12 Monaten in der Gruppe der Patienten nach limitierter, pelviner Lymphadenektomie bei 47,5% und in der Gruppe nach extendierter, pelviner Lymphadenektomie bei 40,4%. Die Rate der Spontanerholung der erektilen Funktion war somit zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (p= 0,534). Diese Ergebnisse blieben während der gesamten Nachbeobachtungszeit (84 Monate) konstant. In Abbildung 5 wird die Erholungsrate, sowie der stabile Verlauf der erektilen Funktion, ermittelt durch Kaplan Meier und stratifiziert nach den beiden Gruppen, gezeigt. Ferner wurde wiederum eine uni- und multivariate Cox Regression hinsichtlich des Einflusses von Alter der Patienten bei Operation, präoperativer erektiler Funktion (keine erektile Dysfunktion IIEF-5-Score 22-25 versus schwache erektile Dysfunktion IIEF-5-Score 17-21), PSA-Wert bei Erstdiagnose, Gleason Score, pathologischem Tumorstadium [pT3(a/b) + pT4 versus pT2(a/b/c)], limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie und Prostatavolumen auf die Spontanerholung der erektilen Funktion nach bilateraler, nervenschonender, radikaler Prostatovesikulektomie durchgeführt. Uni- wie auch multivariat zeigten sich in dieser Cox Regression Alter der Patienten bei Operation, der präoperative IIEF-5-Score, sowie das pathologische Tumorstadium als signifikante, unabhängige Prognosefaktoren für die Spontanerholung des Potenzverhaltens nach radikaler Prostatovesikulektomie: Ein höheres Alter bei Operation (p= 0,019), ebenso wie eine präoperativ schwache erektile Dysfunktion (IIEF-5-Score 17-21) im Vergleich zu keiner erektilen Dysfunktion (IIEF-5-Score 22-25) (p < 0,001) und ein höheres Tumorstadium [pT3(a/b) + pT4 versus pT2(a/b/c)] (p= 0,030) waren jeweils mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative erektile Dysfunktion verbunden. Insbesondere beeinflusste das Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie (limitiert versus extendiert) nicht signifikant den Verlauf der erektilen Funktion nach bilateraler, nervenschonenender, radikaler Prostatovesikulektomie.

Abbildung 5: Kaplan Meier Kurve der Spontanerholung der erektilen Funktion bei Patienten mit limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie

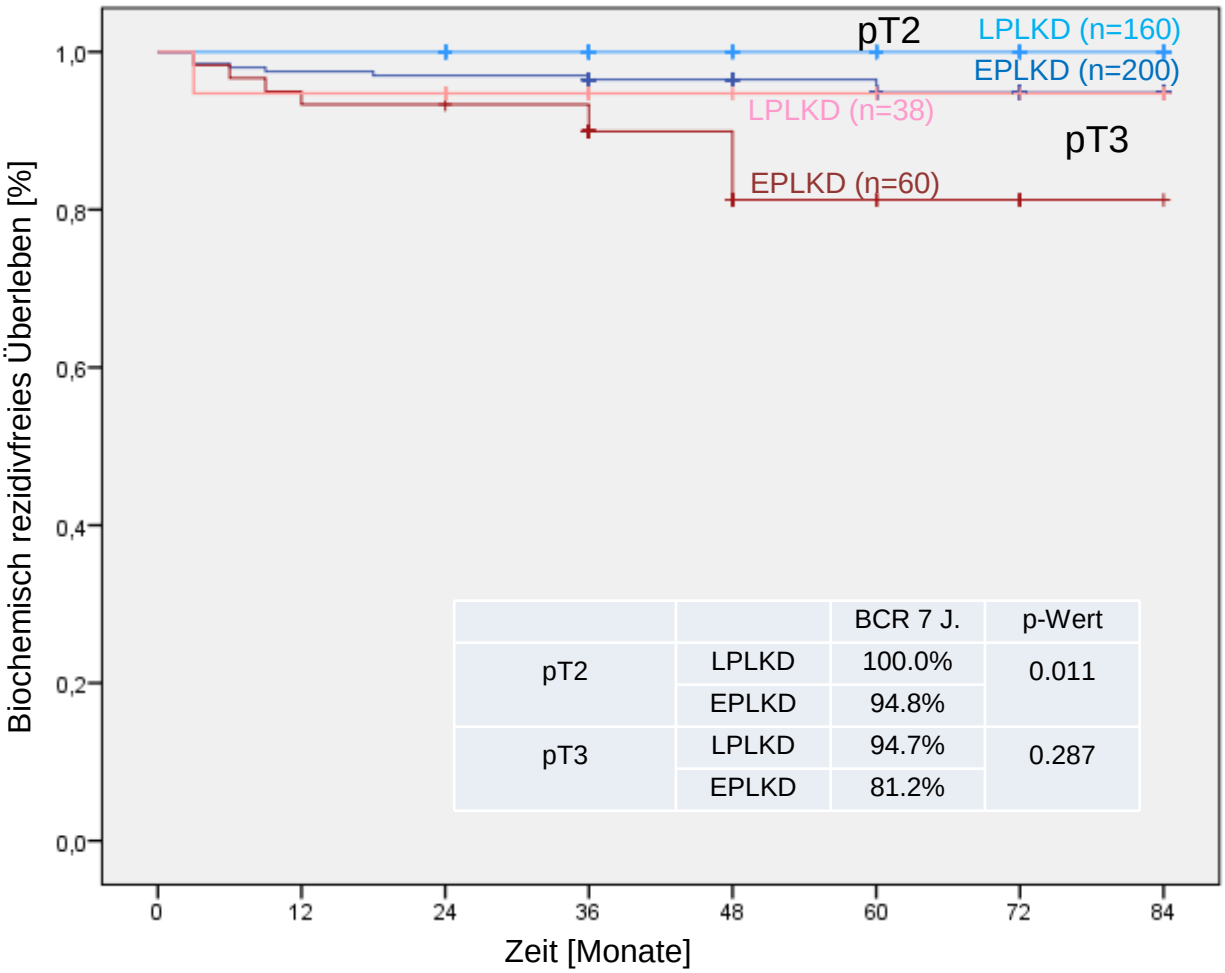


		Start	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre
LPLKD	EF	-	47,5%	49,5%	49,5%	49,5%	49,5%	49,5%	49,5%
	Keine EF	99	56	51	31	23	18	12	5
EPLKD	EF	-	40,4%	47,8%	47,8%	48,5%	48,5%	48,5%	62,6%
	Keine EF	136	93	75	71	57	37	26	11

Einfluss des Ausmaßes der pelvinen Lymphadenektomie auf das biochemisch rezidivfreie Überleben

Das biochemisch rezidivfreie Überleben von Patienten mit Tumorstadium pT2 war in der vorliegenden Arbeit, unabhängig von dem in der endgültigen Histologie gewonnenen Gleason Score, mit 100% bzw. 94,8% in der Gruppe der Patienten mit limitierter bzw. extendierter, pelviner Lymphadenektomie signifikant unterschiedlich (p= 0,011). Für Patienten mit Tumorstadium pT3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens zwischen den beiden Gruppen (94,7% versus 81,2%; p= 0,287). In Abbildung 6 wird das biochemisch rezidivfreie Überleben, ermittelt durch Kaplan Meier Analyse und stratifiziert nach limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie, dies wiederum aufgeschlüsselt nach dem vorliegenden Tumorstadium pT2 bzw. pT3, gezeigt.

Abbildung 6: Kaplan Meier Kurve des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie



pT2	BCR LPLKD	0	0	0	0	0	0	0	0
	BCR EPLKD	0	5	6	7	7	8	9	9
	Kein BCR LPLKD	160	160	158	108	69	58	43	25
	Kein BCR EPLKD	200	195	194	193	154	115	85	38
pT3	BCR LPLKD	0	2	2	2	2	2	2	2
	BCR EPLKD	0	4	4	5	7	9	9	9
	Kein BCR LPLKD	38	36	35	19	10	8	5	4
	Kein BCR EPLKD	60	56	55	54	30	14	7	0

Diskussion

In der hier vorliegenden und bereits publizierten Arbeit wird untersucht, in wieweit das Ausmaß der Lymphadenektomie das postoperative Risiko für Inkontinenz und erektile Dysfunktion sowie das biochemisch rezidivfreie Überleben beeinflusst (Hatzichristodoulou et al., 2015). Bislang gibt es kaum Studien, welche sowohl funktionelle als auch onkologische Ergebnisse nach extendierter Lymphadektomie beschreiben. Gerade die kombinierte Beurteilung der funktionellen und onkologischen Ergebnisse ist ein Maß für den Erfolg einer radikalen Prostatektomie und Lymphadenektomie. In der aktuellen Literatur werden häufig lediglich die Operationstechnik und das onkologische Ergebnis nach extendierter Lymphadenektomie angegeben (Bivalacqua et al., 2013; Ludwig & Tewari, 2013; Mattei et al., 2013).

Ferner gibt es kaum Arbeiten, bei welchen die Ein- und Ausschlusskriterien so eindeutig wie in der hier vorliegenden Studie definiert sind. Um mögliche nicht operationsbedingte Einflussfaktoren auf das biochemisch rezidivfreie Überleben sowie die Kontinenz und erektile Funktion von vornherein auszuschalten, wurden Patienten mit neoadjuvanter oder adjuvanter/Rezidiv- Therapie nach Operation aus dem untersuchten Kollektiv ausgeschlossen, da diese Therapien einen Einfluss auf das onkologische wie auch funktionelle Ergebnis haben können. Insbesondere nach postoperativer Strahlentherapie kann es zu einer Verschlechterung von Kontinenz und Potenz, ebenso wie zu einer potenziellen Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens kommen. Da Patienten mit positiven Schnittrand oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen einer adjuvanten Therapie bedürfen, sind die Patienten bei Vorliegen eines solchen histopathologischen Befundes ebenfalls ausgeschlossen worden. Weiterhin sind Patienten mit präoperativer Einschränkung der erektilen Funktion (IIEF-5-Score < 17) und der prä- und/oder postoperativen Einnahme von PDE-5-Inhibitoren nicht in die Studienpopulation aufgenommen worden. Durch Einhaltung dieser Kriterien, wurden nur Patienten, welche sich lediglich in Hinblick auf limitierte versus extendierte Lymphadenektomie, Tumorstadium, postoperativen Gleason Score, PSA-Wert bei Erstdiagnose, Prostatavolumen und Alter bei Operation unterschieden, untersucht. Diese Studienpopulation wies keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Inkontinenz oder Impotenz nach limitierter oder extendierter Lymphadenektomie auf: Nach 12 Monaten bestanden bei 89,7% der Patienten nach

extendierter und bei 94,4% nach limitierter Lymphadenektomie eine komplette Kontinenz (p= 0,204) mit dem Bedarf von keiner oder maximal einer Sicherheitsvorlage, die am Ende des Tages noch trocken war. Bei 40,4% der Patienten nach extendierter versus 47,5% nach limitierter Lymphadenektomie konnte nach 12 Monaten eine Erholung der erektilen Dysfunktion (IIEF-5-Score ≥ 17) (p= 0,534) erreicht werden. In uni- und multivariater Cox-Analyse konnte weitestgehend ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, wenn Variablen, wie Ausmaß der Lymphadenektomie, Tumorstadium, postoperativer Gleason Score, PSA-Wert bei Erstdiagnose, Prostatavolumen, präoperativer IIEF-5-Score und Alter bei Operation herangezogen werden. Lediglich Alter bei Operation (p= 0,019), präoperativer IIEF-5-Score (schwache versus keine erektile Dysfunktion) (p < 0,001) und pathologisches Tumorstadium [pT3(a/b) + pT4 versus pT2(a/b/c)] (p= 0,030) beeinflussten signifikant die Erholungsrate der erektilen Funktion. Bei der Wiedergewinnung der Kontinenz zeigten sich in der uni- und multivariaten Cox Regression die oben genannten Variablen als nicht signifikant.

Ähnliche funktionelle Ergebnisse der Kontinenz und Potenz lassen sich in der aktuellen Literatur nach extendierter Lymphadenektomie finden (Gandaglia et al., 2012; Sagalovich et al., 2013). Sagalovich et al. haben 760 Patienten, welche eine Roboter-assistierte radikale Prostatektomie von Januar 2010 bis Mai 2011 erhalten haben, untersucht (Sagalovich et al., 2013). Entsprechend der D'Amico Klassifikation haben Patienten mit einem Prostatakarzinom von niedrigem und intermediärem Risiko (678 Patienten) eine limitierte Lymphadenektomie mit Entfernung der Lymphknoten im Bereich der Fossa obturatoria und der A. iliaca externa erhalten. Hingegen ist bei Patienten mit Hoch-Risiko-Prostatakarzinom (82 Patienten) eine extendierte Lymphadenektomie ebenfalls im Bereich der Fossa obturatoria, der A. iliaca externa und darüber hinaus im Bereich des pelvinen Plexus, des Marcill'schen Dreiecks sowie im Bereich der A. iliaca communis bis zur Kreuzung mit dem Ureter durchgeführt worden. Der Einfluss der extendierten Lymphadenektomie auf die funktionellen Ergebnisse wurde anhand der Patienten (459 Patienten) erhoben, welche präoperativ potent (IIEF-5-Score ≥ 17) und kontinent waren sowie eine bilaterale, nervenschonende, radikale Prostatektomie erhalten haben. Nach extendierter Lymphadenektomie mit Entfernung von mindestens 13 Lymphknoten ergibt sich in dieser Arbeit kein Unterschied in Hinblick auf die Kontinenzrate nach 26 Wochen im Vergleich zu Patienten mit Entfernung von < 13 Lymphknoten (90%

versus 90,2%; p= 0,845). Ebenso besteht kein signifikanter Unterschied des Kontinenzverhaltens nach 26 Wochen bei Patienten mit < 20 entfernten Lymphknoten im Vergleich zu Patienten mit Dissektion von mindestens 20 Lymphknoten (92,8% versus 86,6%; p= 0,529) (Sagalovich et al., 2013). In der Studie von Sagalovich et al. ist damit die Kontinenzrate nach 6,5 Monaten (86,6%) bei Entfernung von mindestens 20 Lymphknoten vergleichbar mit der von uns ermittelten Kontinenzrate (89,7%) nach 12 Monaten bei Entfernung von durchschnittlich 20,4 ± 9,7 Lymphknoten in der Gruppe der Patienten mit extendierter Lymphadenktomie. Bei gleicher Methodik der Quantifizierung der Kontinenz in der hier vorliegenden und der Arbeit von Sagalovich et al. ist aufgrund derselben Definition des Vorliegens einer Kontinenz (Gebrauch von keiner Vorlage oder maximal einer Sicherheitsvorlage) die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen gegeben.

Ferner lassen sich die Ergebnisse unserer Arbeit mit der Studie von Bianco et al. über onkologische und funktionelle Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie vergleichen (Bianco et al., 2005). In dieser Arbeit entspricht das Ausmaß der angewandten Lymphadenektomie weitestgehend der extendierten Lymphadenektomie in der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar. Die Lymphadenektomie ist aber im Bereich der A. iliaca interna auf den Konfluens mit der A. iliaca externa begrenzt und wurde im distalen Anteil der A. iliaca interna nicht durchgeführt. Daher ist bei der von Bianco et al. angewandten Lymphadenektomie die Gefahr einer Verletzung des sakralen Plexus geringer. Eine komplette Kontinenz nach Operation lag nach Bianco et al. vor, wenn keine Vorlage oder lediglich eine Vorlage innerhalb der ersten 24 Monate bei sportlichen Aktivitäten benutzt wurde. Bianco et al. berichten in ihrer Arbeit von 1746 Patienten, welche seit 1983 mit kurativer Intention bei lokalisiertem Prostatakarzinom operiert worden sind. Die Nachbeobachtungszeit lag insgesamt bei 6 Jahren. Von den insgesamt 1472 Patienten mit Operation seit 1991 waren 1288 präoperativ kontinent. Die Erholungsrate der Kontinenz lag in dieser Gruppe nach 12 Monaten bei 91% und nach 24 Monaten bei 95% und ist damit vergleichbar und gering besser als unsere Kontinenzraten. Dies könnte daran liegen, dass Bianco et al. auf die Entfernung des lymphatischen Gewebes entlang des distalen Anteils der A. iliaca interna verzichtet haben.

Abgesehen von den Arbeiten von Sagalovich et al. und Bianco et al. gibt es kaum weitere Studien, welche das funktionelle Ergebnis des Kontinenzverhaltens nach extendierter Lymphadenktomie beleuchten. Vergleicht man aber die in unserer Arbeit ermittelte Kontinenzrate mit Studien, die die Kontinenz nach radikaler Prostatektomie ohne Lymphadenektomie beschreiben, so weisen unsere Patienten nach radikaler Prostatektomie und zum Teil extendierter Lymphadenektomie insgesamt eine hohe Kontinenzrate auf. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit trotz des erhöhten Risikos einer Verletzung des pelvinen Plexus während der extendierten Lymphadenektomie in räumlicher Nähe zum Lymphabstromgebiet der A. iliaca interna erreicht.

In der Arbeit von Penson et al. wurde das Potenz- und Kontinenzverhalten von 1288 Patienten nach alleiniger radikaler Prostatektomie ermittelt. 24 Monaten nach Erstdiagnose des Prostatakarzinoms und nach radikaler Prostatektomie innerhalb 6 Monate nach Erstdiagnose bestand bei 11% der Patienten eine Inkontinenz (Penson et al., 2005). Dies ist vergleichbar zu den Kontinenzraten unserer Patienten nach extendierter Lymphadenektomie nach 12 Monaten (89,7%) und 24 Monaten (91,6%).

Hinsichtlich des postoperativen Erektionsverhaltens bestand kein signifikanter Unterschied bei Patienten nach limitierter versus extendierter Lymphadenektomie in der hier vorliegenden Studie. In der Cox-Analyse zeigten sich lediglich Alter bei Operation, präoperativer IIEF-5-Score (schwache versus keine erektile Dysfunktion) und pathologisches Tumorstadium [pT3(a/b) + pT4 versus pT2(a/b/c)] als signifikant für die Erholungsrate der erektilen Funktion.

Dies ist vergleichbar zu der Arbeit von Gandaglia et al. (Gandaglia et al., 2012). In dieser wurden 396 Patienten mit bilateraler, nervenschonender, radikaler Prostatektomie behandelt. Davon erhielten 161 keine und 235 eine extendierte Lymphadenektomie. Nach zwei Jahren konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p= 0,33) des Potenzverhaltens zwischen Patienten mit keiner (46,6%) versus extendierter Lymphadenektomie (49,7%) gesehen werden. Dies entspricht weitestgehend der Erholungsrate der Potenz unserer Patienten nach limitierter (49,5%) versus extendierter Lymphadenektomie (47,8%) nach 2 Jahren (p= 0,534). Die ausreichende Potenzfähigkeit wurde von Gandaglia et al. ebenfalls anhand des IIEF-5-Scores definiert. Von ihnen wurde aber eine ausreichende erektile Funktion ab einen IIEF-5-Score ≥ 22 gesehen. In der multivariaten Cox Analyse in der Arbeit von Gandaglia et al. zeigten sich ebenfalls Alter bei Operation und der präoperative IIEF-

5-Score als signifikant (p≤ 0,03) für das Wiedererlangen der Potenz. Die Studie von Gandaglia et al. unterscheidet sich zu der von uns untersuchten Studienpopulation dadurch, dass nur Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risiko für ein biochemisches Rezidiv eingeschlossen worden sind und die Durchführung keiner versus extendierter Lymphadenektomie vom Operateur subjektiv und nicht nach nachvollziehbaren Kriterien wie der D'Amico Klassifikation entschieden wurde. Dagegen wurden in unserer Studienpopulation auch Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem mittleren und hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv untersucht und es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Potenz- und Kontinenzraten verglichen zu Patienten mit einem Prostatakarzinom niedrigen Risikos. Analog zu unserer Studie mit im Mittel 20,4 ± 9,7 entfernten Lymphknoten in der extendierten Lymphadenektomie wurden auch in der Arbeit von Gandaglia et al. durchschnittlich 20,3 Lymphknoten entfernt, ohne dass dies einen Einfluss auf die postoperative Erholung der Erektionsfähigkeit hatte.

In der Studie von Sagalovich et al., in welcher Patienten ebenfalls, wie oben beschrieben, eine extendierte Lymphadenektomie in Abhängigkeit der D'Amico Klassifikation erhalten haben, wurde eine schlechtere Potenzrate bei Entfernung von ≥ 20 Lymphknoten gesehen (Sagalovich et al., 2013). Dies weicht von den Ergebnissen von Gandaglia et al. und unserer Studie ab, bei welchen kein Unterschied der Potenz in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten gesehen wurde. Am ehesten lässt sich dies durch Unterschiede der Studie von Sagalovich et al. und den Arbeiten von Gandaglia et al. und uns erklären: Zunächst beträgt die mediane Nachbeobachtungszeit in der Studie von Sagalovich et al. lediglich 6 Monate. Diese könnte somit für eine ausreichende Erholungszeit der Potenz zu kurz sein. Hingegen wird in unserer Arbeit die erste Potenzrate nach 12 Monaten, sowie jährlich bis zu 7 Jahren postoperativ berichtet. Ferner ist die Anzahl der Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom und einer Dissektion von ≥ 20 Lymphknoten, welche hinsichtlich ihrer Potenzrate nach Operation ausgewertet worden sind, mit 29 Patienten in der Arbeit von Sagalovich et al. relativ klein, um solch eine definitive Aussage treffen zu können. Außerdem unterscheidet sich die Studie von Sagalovich et al. in Hinblick auf die Auswertung der erektilen Funktion. Präoperativ wurde entsprechend unserer Arbeit und der von Gandaglia et al. die erektile Funktion mit dem IIEF-5-Score ermittelt. Postoperativ hingegen wurde die Potenz lediglich mittels der Fragen 2 und 3 aus dem IIEF-5-Score beurteilt. Bei

Sagalovich et al. lag eine Potenz vor, wenn beide Fragen jeweils mit ≥ 3 (entspricht „manchmal, etwa in der Hälfte der Fälle“) beantwortet wurden. Durch Anwendung des kompletten Fragebogens des IIEF-5-Scores ist in unserer Arbeit die Potenzfähigkeit in allen ihren Dimensionen erhoben worden. Nimmt man für alle 5 Fragen des IIEF-5-Scores hypothetisch eine Beantwortung mit ≥ 3 an, so würde sich im Minimum eine Summe von 15 ergeben. Dies wäre nach der Definition des Vorliegens einer Potenz in unserer Arbeit (IIEF-5-Score ≥ 17) sowie in der von Gandaglia et al. (IIEF-5-Score ≥ 22) zu niedrig, als dass diese Patienten mit einem IIEF-5-Score von 15 als potent gegolten hätten. Somit fand in unserer Arbeit sowie in der von Gandaglia et al. insgesamt eine präzisere Erfassung der Potenz statt.

Ebenso haben Bianco et al. über die Potenzrate nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie berichtet. Zu berücksichtigen gilt, dass die Definition der Potenzrate anders als in der hier vorliegenden Arbeit gewählt war. Laut Bianco et al. galten in ihrer Studie Patienten als potent, wenn sie innerhalb der ersten 24 Monate nach Operation eine komplette oder partielle Erektion mit der Fähigkeit zur Penetration mit oder ohne PDE-5-Hemmern hatten. Bei 785 der 1472 Patienten (Bianco et al.; 2005), welche seit 1991 eine radikale Prostatektomie und pelvine Lymphadenektomie, wie oben beschrieben, erhalten haben, lag die Information zum prä- und postoperativen Potenz-Status vor. Nach 24 Monaten lag eine Potenzrate von 70% vor. Im Vergleich hierzu lag die Rate nach 2 Jahren in unserer Arbeit nach limitierter Lymphadenektomie bei 49,5% und nach extendierter bei 47,8% (p= 0,534). Die bessere Potenzrate von Bianco et al. lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass auch Patienten mit der Einnahme von PDE-5-Hemmern als potent galten und in der Auswertung berücksichtigt worden sind. Ferner wurde auch keine Lymphadenektomie im Bereich der A. iliaca interna durchgeführt und somit die Gefahr einer Verletzung des pelvinen Plexus minimiert. Der Großteil der Patienten bei Bianco et al. hat mindestens eine unilaterale, nervenschonende, radikale Prostatektomie erhalten und ist somit in Hinblick auf die radikale Prostatektomie weitestgehend mit unserer Arbeit, bei welcher bei allen Patienten eine bilaterale Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels durchgeführt worden ist, vergleichbar. Somit liegt die höhere Potenzrate am ehesten an der unterschiedlichen Definition der erektilen Funktion, der Einnahme von PDE-5-Hemmern sowie an dem Verzicht auf eine Lymphknotendissektion im Bereich der A. iliaca interna.

Vergleicht man aber die in unserer Arbeit ermittelte Potenzrate mit der Studie von Penson et al. (Penson et al., 2005), die das funktionelle Ergebnis der Potenz nach alleiniger, radikaler Prostatektomie beschreibt, so ergibt sich in der hier vorliegenden Arbeit insgesamt eine hohe Potenzrate. Nach 60 Monaten nach Erstdiagnose des Prostatakarzinoms und nach radikaler Prostatektomie innerhalb 6 Monate nach Erstdiagnose bestand bei 28% der Patienten eine Potenz, welche ausreichend für einen Geschlechtsverkehr war. Die Anzahl der Patienten mit ausreichender postoperativer Potenz hat signifikant von 22% nach 24 Monaten nach Erstdiagnose auf 28% nach 60 Monaten in der Arbeit von Penson et al. zugenommen (p= 0,003). Dies unterstreicht die These, dass für die Erholung der Potenz eine längere Nachbeobachtungszeit als die von Sagalovich et al. gewählten 6 Monate nach Operation notwendig sind. In der Arbeit von Penson et al. waren Patienten, die PDE-5-Hemmer zur Unterstützung der erektilen Funktion einnahmen, bei der Auswertung der postoperativen Potenz zugelassen. In der multivariaten Cox-Analyse zeigte sich ebenfalls das Alter als signifikant für die Erholungsrate der erektilen Funktion. Ferner waren in der Gruppe der Patienten mit bilateraler, nervenschonender Prostatektomie signifikant mehr Patienten mit postoperativer Potenz, die einen Geschlechtsverkehr zuließ, als in der Gruppe der Patienten mit unilateraler oder keiner Nervenschonung (40% versus 23% versus 23%, p= 0,01). Somit zeigt sich wiederholt, dass nicht nur das Alter, sondern auch das Ausmaß der Nervenschonung signifikant für eine gute postoperative erektile Funktion ist. Die Potenzrate von 40% 60 Monate nach Erstdiagnose und 6 Monate nach bilateraler, nervenschonender Prostatektomie ähnelt daher den von uns erhobenen Potenzraten nach bilateraler, nervenschonender Prostatektomie und extendierter (48,5%) versus limitierter (49,5%) Lymphadenektomie.

In Hinblick auf das biochemisch rezidivfreie Überleben (PSA < 0,2 ng/ml) ergibt sich in der Gruppe der Patienten mit Tumorstadium pT3 kein signifikanter Unterschied nach limitierter (38 Patienten) versus extendierter Lymphadenektomie (60 Patienten) nach 7 Jahren (94,7% versus 81,2%; p= 0,287). Insgesamt ist wahrscheinlich die Anzahl von 98 Patienten mit Tumorstadium pT3 zu klein, um einen Vorteil für die extendierte Lymphadenektomie hinsichtlich eines verbesserten, onkologischen Ergebnisses erkennen zu können. Anhand der 38 Patienten mit limitierter Lymphadenektomie und postoperativen Tumorstadium pT3 zeigt sich die Schwierigkeit, präoperativ anhand von Gleason-Score, klinischen Tumorstadium und

PSA-Wert eine Zuordnung zu der jeweiligen, auch postoperativ gültigen Risikogruppe vorzunehmen (Boorjian et al., 2008; Oliveira et al., 2010). Nichtsdestotrotz stellt die D'Amico Klassifikation den Versuch einer bestmöglichen, klinischen Zuordnung dar und ermöglicht ein leitliniengerechtes Therapievorgehen. Vielleicht wäre auch ein Unterschied bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach limitierter versus extendierter Lymphadenektomie bei Tumorstadium pT3 gesehen worden, wenn Patienten mit positiven Lymphknotenbefall pN1 nicht aus der Auswertung ausgeschlossen worden wären. Um eine Verfälschung der funktionellen und onkologischen Ergebnisse durch adjuvante Therapien von vornherein zu verhindern, wurden Patienten mit pN1 nicht in die Studienpopulation aufgenommen. Dies könnte möglicherweise der Grund für den fehlenden Nachweis eines Unterschieds des onkologischen Ergebnisses zwischen limitierter und extendierter Lymphadenektomie sein.

Hingegen war bei Patienten mit postoperativen Tumorstadium pT2 das biochemisch rezidivfreie Überleben nach limitierter versus extendierter Lymphadenektomie nach 7 Jahren signifikant unterschiedlich (100,0% versus 94,8%; p= 0,011). Dies erklärt sich am ehesten durch die präoperativ günstigeren Parameter, wie Gleason-Score, PSA-Wert und klinischen Tumorstadium mit einer Zuordnung zur einem Niedrig-Risiko Prostatakarzinom und der daraus resultierenden, limitierten Lymphadenektomie. Das Vorliegen eines Niedrig-Risiko Prostatakarzinoms ist verbunden mit dem signifikant besseren, biochemisch rezidivfreien Überleben bei Patienten mit postoperativen Tumorstadium pT2 (D'Amico et al., 2002). Ferner könnte die größere Stichprobenzahl (360 Patienten) statistisch dafür verantwortlich sein, dass sich der signifikante Unterschied des biochemisch rezidivfreien Überlebens mit pT2-Tumor nach limitierter (160 Patienten) versus extendierter (200 Patienten) Lymphadenektomie überhaupt nachweisen ließ.

In den Arbeiten von Sagalovich et al. und Gandaglia et al. werden die onkologischen Ergebnisse nicht präsentiert. Hingegen werden in der Arbeit von Bianco et al. entsprechend unserer Arbeit neben den funktionellen Daten auch die onkologischen Ergebnisse aufgeführt (Bianco et al., 2005). Biochemisch rezidivfreies Überleben war in ihrer Studie analog unserer Arbeit als postoperativer PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2ng/ml definiert. Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie, wie oben

beschrieben, betrug für die gesamte Kohorte (1746 Patienten) 83% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren. Aufgeschlüsselt nach dem pathologischen Tumorstadium ergaben sich biochemische Kontrollraten nach 5 Jahren für Patienten mit pT2pN0-Tumor von 94%, mit pT3apN0-Tumor von 73% und mit pT3bpN0-Tumor von 40%. Die Tumorkontrollraten sind in der historischen Studienpopulation, welche von Juni 1983 bis Dezember 2003 operiert worden sind, niedriger als das in unserer Arbeit angegebene, biochemisch rezidivfreie Überleben. Dies mag mit dem Operationszeitpunkt, den damaligen, diagnostischen Möglichkeiten und veränderten Formen des histopathologischen Gradings zusammenhängen (Cooperberg et al., 2003). Vergleichend zu dem Patientenkollektiv von Bianco et al. sind die in unserer Arbeit berücksichtigten Patienten zwischen Januar 2007 und Mai 2012 operiert worden.

Vergleicht man unsere onkologischen Ergebnisse mit aktuelleren Daten, wie der Arbeit von Suardi et al. (Suardi et al., 2012), in welcher 184 Patienten mit einer roboterassistierten, radikalen Prostatektomie zwischen 2003 und 2005 eingeschlossen worden sind, so ist das biochemisch rezidivfreie Überleben stadienabhängig vergleichbarer mit unseren Ergebnissen. Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 7 Jahren lag für die gesamte Kohorte in der Arbeit von Suardi et al. bei 81%, stadienabhängig lag sie bei Tumorstadium pT2 bei 85%, bei pT3a bei 84% und bei pT3b bei 43%. Dass unsere Überlebensdaten sich trotz der aktuelleren Kohorte von Patienten mit Prostatakarzinom in der Arbeit von Suardi et al. weiterhin unterscheiden, liegt am ehesten an der in unserer Arbeit vorgenommenen Selektion. Entgegen der Arbeit von Suardi et al. wurden von uns nur Patienten mit erfolgter Lymphadenektomie eingeschlossen sowie Patienten mit positivem Resektionsrand oder Nachweis von pN1 ausgeschlossen.

Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der onkologischen und funktionellen Ergebnisse zwischen den verschiedenen Arbeiten erschwert, da zum einen diese unterschiedlich definiert sind und zum anderen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens von positiven Resektionsrändern oder von pathologisch befallenen Lymphknoten unterschiedlich gewählt sind. Dies zeigt sich auch in der Übersichtsarbeit von Xylinas et al. zu onkologischen und funktionellen Ergebnissen bei Patienten nach radikaler Prostatektomie (Xylinas et al., 2010): Seit 2003 sind 7 Arbeiten, welche sowohl funktionelle wie auch onkologische Ergebnisse

berücksichtigen, publiziert worden. In dieser Übersichtsarbeit lagen die Raten für Kontinenz zwischen 66% und 98%, für Potenz zwischen 33% und 93% und für das biochemisch rezidivfreie Überleben zwischen 79% und 96%. Diese Variabilität lässt sich durch die unterschiedlichen Definitionen der Kontinenz und Potenz und durch die unterschiedliche Wahrnehmung einer Beeinträchtigung des Kontinenz- und Sexualverhaltens in Abhängigkeit dessen, ob der Operateur oder der Patient die funktionellen Ergebnisse beurteilen, erklären. Um eine Vergleichbarkeit der funktionellen und onkologischen Ergebnisse in zukünftigen Arbeiten zu gewährleisten, sollte eine einheitliche Erhebung von Potenz, Kontinenz und biochemisch rezidivfreien Überleben gewählt werden. Ferner sollte die Nachbeobachtungszeit ausreichend lang sein, da es im langfristigen Verlauf zum einen zu einer Besserung der erektilen Dysfunktion und Inkontinenz und zum anderen zu einer Zunahme der biochemischen Rezidivrate kommen kann.

Diese beiden geforderten Punkte sind in der hier vorliegenden Arbeit weitestgehend gegeben: Die mediane Nachbeobachtungszeit unserer Studie war mit 48 Monate (im Mittel: 53 Monate, 24 – 84 Monate) ausreichend lang für eine vernünftige Beurteilung der funktionellen und onkologischen Ergebnisse. Ferner wurde die prä- und postoperative Erhebung der Potenz in unserer Arbeit nach einer einheitlichen Definition mittels des IIEF-5-Scores durchgeführt. Kritisch bleibt anzumerken, dass die Erhebung der Kontinenz mittels der Anzahl der benutzen Vorlagen pro Tag und dem Feuchtigkeitsgrad der Vorlage nicht anhand eines validierten Fragebogens erfolgt ist. Die Angaben der Patienten zur jeweils vorliegenden Kontinenz wären sicherlich aussagekräftiger, wenn mit einem validierten Fragebogen gearbeitet worden wäre. Nichtdestotrotz lässt die Anzahl der verwendeten Vorlagen einen Rückschluss auf die vorliegende Kontinenz zu. Ferner ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur erektilen Funktion aufgrund der entgegen anderen Arbeiten bei allen unseren Patienten durchgeführten beidseits nervenschonenden, radikalen Prostatovesikulektomie eingeschränkt, da bekanntermaßen die beidseitige Nervenschonung des Gefäß-Nerven-Bündels mit einer Verbesserung der erektilen Funktion einhergeht. Dieser systematische Unterschied muss bei einem Vergleich mit anderen Arbeiten berücksichtigt werden. Sicherlich hätte die Studienpopulation insgesamt größer sein können. Um aber eine positive oder negative Beeinflussung der funktionellen und onkologischen Ergebnisse durch eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie auszuschließen, wurden rigide Ein- und Ausschlusskriterien

gewählt, welche zu einer Verkleinerung der untersuchten Studienpopulation führten. Ebenfalls wurden Patienten mit wesentlich eingeschränkter, präoperativer, erektiler Funktion und/oder der Einnahme von PD5-Inhibitoren aus der Studienpopulation entfernt, um die operationsbedingte Verschlechterung der erektilen Funktion präziser feststellen zu können. Gerade aber diese so streng und eindeutig gewählten Ein- und Ausschlusskriterien sind eine unabdingbare Voraussetzung für die Güte und Richtigkeit der vorliegenden Ergebnisse. Insgesamt waren in der vorliegenden Arbeit nur wenige Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom eingeschlossen, bei denen primär standardmäßig eine extendierte Lymphadenektomie empfohlen wird. Dies könnte somit zu einem insgesamt besseren biochemisch rezidivfreien Überleben der Patienten nach extendierter Lymphadenektomie geführt haben, da diese Patientengruppe sich zum Großteil aus Patienten mit einem Prostatakarzinom niedrig- oder intermediären Risikos zusammengesetzt hat. In einer Zeit zunehmender laparoskopischer bzw. roboterassistierter radikaler Prostatovesikulektomien ist die Vergleichbarkeit unserer offen retropubisch operierten Patienten mit Patienten behandelt analog diesen neueren Operationstechniken gegeben, solange die extendierte Lymphadenektomie entsprechend der von uns definierten Ausdehnung, wie oben beschrieben, durchgeführt wird. Der Erkenntniswert dieser Studie wird sicherlich durch die Tatsache eingeschränkt, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt. Eine statistisch gültige Bewertung unserer Ergebnisse wäre nur durch eine prospektive, multizentrische Studie möglich. Nichtdestotrotz sind immerhin 460 Patienten in der vorliegenden Arbeit alle mittels einheitlicher Operationstechnik (bilateral nervenschonender, radikaler Prostatovesikulektomie) und alle entsprechend ihrer präoperativen Risikokonstellation nach D'Amico mittels extendierter versus limitierter Lymphadenektomie behandelt worden. Bei der statistischen Auswertung der Nachbeobachtungsergebnisse wurden einheitliche Definitionen des biochemisch rezidivfreien Überlebens, der erektilen Funktion sowie der Kontinenz und strenge Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Im Vergleich zu Patienten mit limitierter Lymphadenektomie wiesen Patienten mit extendierter Lymphknotendissektion keine erhöhte Rate von postoperativer Potenz- und/oder Kontinenzstörung auf. Auch hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens waren die Patienten nach dem jeweils durchgeführten Ausmaß der Lymphadenektomie miteinander vergleichbar.

Somit ist die in der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar durchgeführte extendierte Lymphadenektomie ein sicheres und nebenwirkungsarmes Operationsverfahren, welches ein genaues Staging erlaubt sowie möglicherweise eine Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit lymphknotenpositiven Prostatakarzinom erreicht.

Zusammenfassung

Das Ziel der radikalen Prostatektomie beim Prostatakarzinom ist die Rezidivfreiheit bei gleichzeitigem Erhalt der Organfunktionen, wie der Kontinenz und Potenz. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie im Rahmen einer bilateralen, nervenschonenden, radikalen Prostatektomie die biochemische Rezidivfreiheit, die Kontinenz und die Potenz durch eine limitierte (LPLKD) oder extendierte (EPLKD), pelvine Lymphknotendissektion beeinflusst werden. Mit Hilfe der D`Amico-Klassifikation wurden Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, in zwei Risikogruppen eingeteilt: Bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein biochemisches Rezidiv (PSA ≤ 10ng/ml, Gleason Score von ≤ 6 und klinisches T-Stadium T1c-T2a) wurden lediglich die Obturatorius-Lymphknoten entfernt (LPLKD), bei allen übrigen Patienten wurden zusätzlich die Lymphknoten im Bereich der A. iliaca interna, A. iliaca externa, und A. iliaca communis entfernt (EPLKD). Die Erholung der Kontinenz (keine Einlage/eine am Ende des Tages noch trockene Einlage) und die der Potenz (International Index of Erectile Function (IIEF-5-Score) ≥ 17) wurden nach 12 Monaten bewertet. Von Januar 2007 bis Mai 2012 wurden insgesamt 966 Patienten mittels bilateraler, nervenschonender, radikaler Prostatektomie konsekutiv operiert. Patienten mit präoperativem Gebrauch von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, mit positiven Lymphknoten oder mit schnittrandpositivem Prostatakarzinomresektat wurden aus dem Studienkollektiv entfernt. Insgesamt entsprachen 460 Patienten den oben definierten Einschlusskriterien: 198 Patienten erhielten eine limitierte und 262 Patienten eine extendierte Lymphadenektomie. Die Anzahl der entfernten Lymphknoten war signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit extendierter, pelviner Lymphadenektomie mit im Mittel 20,4 (10-65) entfernten Lymphknoten im Vergleich zur Patientengruppe mit limitierter Lymphadenektomie mit im Mittel 4,7 (0-10) entfernten Lymphknoten ($p < 0,001$). Die Kontinenz nach 12 Monaten war in den beiden Gruppen (LPLKD: 93,4%, EPLKD: 89,7%; $p > 0,05$) nicht signifikant unterschiedlich. Dies traf ebenfalls für das Potenzverhalten nach 12 Monaten zu. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (LPLKD: 47,5%, EPLKD: 40,4%: $p > 0,05$). Die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigten, dass nur das Alter zum OP-Zeitpunkt ($p < 0,001$), das Vorhandensein einer schwachen, präoperativen, erektilen Dysfunktion (IIEF-5-Score

17-21) (p< 0,001) oder ein Tumorstadium von > pT2 (p< 0,008), nicht aber die Durchführung einer EPLKD, eine signifikante Bedeutung für die Wiedergewinnung der erektilen Funktion hatten. Eine signifikante Assoziation von Patientencharakteristika oder dem Ausmaß der Lymphadenektomie mit der Wiederherstellungsrate der Kontinenz konnte nicht gefunden werden. Das biochemisch rezidivfreie Überleben der Patienten mit pT2-Tumor betrug nach sieben Jahren bei denjenigen mit LPLKD 100,0% und bei denjenigen mit EPLKD 94,8% (p= 0,011). Bei Patienten mit pT3-Tumor lag das biochemisch rezidivfreie Überleben nach sieben Jahren bei LPLKD bei 94,7% hingegen bei Patienten mit EPLKD bei 81,2% (p= 0,287).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die EPLKD bei gleichzeitiger bilateraler, nervenschonender, radikaler Prostatektomie auch bei Hochrisikopatienten für ein biochemisches Rezidiv nicht mit einem erhöhten Risiko einer postoperativen Harninkontinenz oder erektilen Dysfunktion assoziiert ist. Unabhängige Risikofaktoren für das Vorliegen einer postoperativen erektilen Dysfunktion sind nur das Alter bei Operation, die präoperative Einschränkungen der Erektionsfähigkeit und der Befund eines ausgedehnten Tumors bei der radikalen Prostatektomie. Das biochemisch rezidivfreie Überleben war bei Patienten mit pT2-Tumor und EPLKD signifikant schlechter als bei Patienten mit pT2-Tumor und LPLKD, bei Patienten mit pT3-Tumor und jeweils LPLKD oder EPLKD war diese nicht signifikant unterschiedlich.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die anatomischen Begrenzungen der extendierten Lymphadenektomie 19
Abbildung 2: Selbsttest Erektionsstörungen 21
Abbildung 3: Kontinenzfragebogen nach Nitti et al. 23
Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve des Kontinenzverhaltens bei Patienten mit limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie 33
Abbildung 5: Kaplan Meier Kurve der Spontanerholung der erektilen Funktion bei Patienten mit limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie 35
Abbildung 6: Kaplan Meier Kurve des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit limitierter versus extendierter, pelviner Lymphadenektomie 37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika (n=460 Patienten) 31

Literaturverzeichnis

Abuzallouf, S., Dayes, I., & Lukka, H. (2004). Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 171:2122-2127.

Afshar-Oromieh A., Zechmann C. M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Holland-Letz T., Hadaschik B. A., Giesel F. L., Debus J., Haberkorn U. (2014). Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 41:11-20.

Allaf, M. E., Palapattu, G. S., Trock, B. J., Carter, H. B., & Walsh, P. C. (2004). Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol, 172:1840-1844.

Aumüller G., Aust G., Doll A., Engele J., Mense S., Reißig D., Salvetter J., Schmidt W., Schmitz F., Schulte E., Spanel-Borowski K., Wolff W., Wurzinger L.J., Zilch H.-G. (2007). Anatomie. (1. Auflage) Germany.

Bader, P., Burkhard, F. C., Markwalder, R., & Studer, U. E. (2003). Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol, 169:849-854.

Bader, P., Burkhard, F. C., Markwalder, R., & Studer, U. E. (2002). Is a Limited Lymph Node Dissection An Adequate Staging Procedure for Prostae Cancer? J Urol, 168:514-518.

Besenthal, I. (2009). Tumormarker. In Birgid Neumeister, Ingo Besenthal, & Bernhard Otto Böhm (Eds.), Klinikleitfaden Labordiagnostik (Vol. 4.). München: Elsevier.

Bhatta-Dhar N., Reuther A. M., Zippe C., Klein E. A. (2004). No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. Urology, 63:528-531.

Bianco Jr., Fernando J., Scardino, P. T., & Eastham, J. A. (2005). Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”).Urology,66:83-94.

Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Filén, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C., Nordling S., Häggman M., Andersson S. O., Bratell S., Spångberg A., Palmgren J., Adami H. O., Johansson J. E., 4, Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number. (2008). Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the

Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst, 100: 1144-1154.

Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J. R., Busch, C., Nordling S., Häggman M., Andersson S. O., Bratell S., Spångberg A., Palmgren J., Steineck G., Adami H. O., Johansson J. E., Investigators, SPCG-4. (2011). Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 364:1708-1717.

Bivalacqua, T. J., Pierorazio, P. M., Gorin, M. A., Allaf, M. E., Carter, H. B., & Walsh, P. C. (2013). Anatomic Extent of Pelvic Lymph Node Dissection: Impact on Long-term Cancer-specific Outcomes in Men With Positive Lymph Nodes at Time of Radical Prostatectomy. Urology, 82:653-659.

Boorjian, S. A., Karnes, R. J., Rangel, L. J., Bergstralh, E. J., & Blute, M. L. (2008). Mayo Clinic Validation of the D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. J Urol, 179:1354-1361.

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2009). Age at diagnosis and age at death in familial prostate cancer. Oncologist, 14:1209-1217.

Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2010). Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. Eur Urol, 58:275-280.

Brath, J. M. S., Grill, S., Ankerst, D. P., Thompson Jr, I. M., Gschwend, J. E., & Herkommer, K. (2016). No Detrimental Effect of a Positive Family History on Long-Term Outcomes Following Radical Prostatectomy. J Urol, 195:343-348.

Bratt, O. (2002). Hereditary Prostate Cancer: Clinical Aspects. J Urol, 168: 906-913.

Bravo, M. P., Castellanos, E., & del Rey Calero, J. (1991). Dietary factors and prostatic cancer. Urol Int, 46:163-166.

Briganti, A., Karnes, J. R., Da Pozzo, L. F., Cozzarini, C., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi M., Freschi M., Doglioni C., Fazio F., Rigatti P., Montorsi F., Blute M. L. (2009). Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol, 55:261-270.

Briganti, A., Chun, F. K. H., Salonia, A., Zanni, G., Scattoni, V., Valiquette, L., Rigatti P., Montorsi F., Karakiewicz P. I. (2006). Validation of a Nomogram Predicting the

Probability of Lymph Node Invasion among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy. Eur Urol, 49:1019-1027.
Bruner, D. W., Moore, D., Parlanti, A., Dorgan, J., & Engstrom, P. (2003). Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer, 107:797-803.
Burkhard, F. C., Schumacher, M., & Studer, U. E. (2005). The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol, 2:336-342.
Castellucci, P., & Picchio, M. (2013). 11C-Choline PET/CT and PSA kinetics. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 40:36-40.
Cheng, L., Zincke, H., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Scherer, B., & Bostwick, D. G. (2001). Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer, 91:66-73.
Clark, T., Parekh, D. J., Cookson, M. S., Chang, S. S., Smith Jr, E. R., Wells, N., & Smith Jr, J. A. (2003). Randomized Prospective Evaluation of Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. J Urol, 169:145-148.
Cooperberg, M. R., Lubeck, D. P., Mehta, S. S., Carroll, P. R., & CaPSURE. (2003). Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). J Urol, 170:21-25.
Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 34:187-220.
D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Cote, K., Loffredo, M., Schultz, D., Chen M. H., Tomaszewski J. E., Renshaw A. A., Wein A., Richie, J. P. (2002). Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. Cancer, 95:281-286.
D'Amico A. V., Whittington R., Malkowicz S. B., Schultz D., Blank K., Broderick G. A., Tomaszewski J. E., Renshaw A. A., Kaplan I., Beard C. J., Wein A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 288:969-974.
D'Amico, A. V., Whittington, R., Schultz, D., Malkowicz, S. B., Tomaszewski, J. E., & Wein, Alan. (1997). Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J Urol, 158:1422-1426.

Daneshmand S, Quek M. L., Stein J. P., Lieskovsky G., Cai J., Pinski J., Skinner E. C., Skinner D. G. (2004). Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol, 172:2252-2255.

De Angelis, G., Brandt, B., Schmid, H. P., & Semjonow, A. (2000). [From antigen to tumor marker. Results of research regarding PSA and its clinical applications]. Urologe A, 39:309-312.

DiMarco, D. S., Zincke, H., Sebo, T. J., Slezak, J., Bergstralh, E. J., & Blute, M. L. (2005). The extent of Lymphadenectomy for pTXN0 prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. J Urol, 173:1121-1125.

D'Amico A. V., Whittington R., Malkowicz S. B., Weinstein M., Tomaszewski J. E., Schultz D., Rhude M., Rocha S., Wein A., Richie J. P. (2001). Predicting prostate sepcific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol, 166:2185-2188.

Eastham, J. A., Scardino, P. T., & Kattan, M. W. (2008). Predicting an Optimal Outcome After Radical Prostatectomy: The Trifecta Nomogram. J Urol, 179:2207-2211.

Fleischmann, A., Schobinger, S., Markwalder, R., Schumacher, M., Burkhard, F., Thalmann, G. N., & Studer, U. E. (2008). Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival. Histopathology, 53:468-475.

Fromont, G., Cathelineau, X., Rozet, F., Prapotnich, D., Validire, P., & Vallancien, G. (2004). Impact of margin size on the incidence of local residual tumor after laparoscopic radical prostatectomy. J Urol, 172:1845-1847.

Fromont, G., Baumert, H., Cathelineau, X., Rozet, F., Validire, P., & Vallancien, G. U. Y. (2003). Intraoperative Frozen Section Analysis During Nerve Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy: Feasibility Study. J Urol, 170:1843-1846.

Gandaglia G., Suardi N., Gallina A., Abdollah F., Capitanio U., Salonia A., Colombo R., Bianchi M., Chun F. K., Hansen J., Rigatti P., Montorsi F., Briganti A. (2012). Extended Pelvic Lymph Node Dissection Does Not Affect Erectile Function Recovery in Patients Treated with Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. J Sex Med, 9:2187-2194.

Graute V., Jansen N., Übleis C., Seitz M., Hartenbach M., Scherr M., Thieme S., Cumming P., Klanke K., Tiling R., Bartenstein P., Hacker M. (2012). Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in

patients with prostate cancer after total prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 39:271-282.

Hatzichristodoulou G., Wagenpfeil S., Wagenpfeil G., Maurer T., Horn T., Herkommer K., Hegemann M., Gschwend J., Kübler H. (2015). Extended versus limited pelvic lymph node dissection during bilateral nerve-sparing radical prostatectomy and its effect on continence and erectile function recovery: long-term results and trifecta rates of a comparative analysis. World J Urol, 1-10.

Hatzichristodoulou G., Wagenpfeil S., Weirich G., Autenrieth M., Maurer T., Thalgott M., Horn T., Heck M., Herkommer K., Gschwend J., Kübler H. (2015). Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome. World J Urol, 1-8.

Hautmann, R. (2010). Urologie (Vol. 4): Springer.

Heidenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., Mason M. D., Matveev V., Mottet N., van der Kwast T. H., Wiegel T., Zattoni F. (2012). Guidelines on prostate cancer. In European Association of Urology (Ed.), EAU - Guidelines 2012.

Heidenreich A., Varga Z., & Von Knobloch R. (2002). Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol, 167:1681-1686.

Hemminki, K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol, 30:143-148.

Herkommer, K., Heimpel, M., & Gschwend, J. E. (2014). [Familial prostate cancer research: meaningfulness of hereditary criteria in view of demographic change]. Urologe A, 53:1779-1785.

Herkommer, K., Schmidt, C., & Gschwend, J. E. (2011). [Ten years national research project "familial prostate cancer": problems in identifying risk families]. Urologe A, 50:813-820.

Heshmat M. Y., Kaul L., Kovi J., Jackson M. A., Jackson A. G., Jones G. W., Edson M., Enterline J. P., Worrell R. G., Perry S. L. (1985). Nutrition and prostate cancer: a case-control study. Prostate, 6:7-17.

Hodge, K. K., McNeal, J. E., & Stamey, T. A. (1989). Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol, 142:66-70.

Hodge, K. K., McNeal, J. E., Terris, M. K., & Stamey, T. A. (1989). Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol, 142:71-75.

Hoogendam, A., Buntinx, F., & de Vet, H. C. (1999). The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. Fam Pract, 16:621-626.

Huland, H. (2001). Radical prostatectomy: options and issues. Eur Urol, 39:3-9.

Huncharek, M., & Muscat, J. (1996). Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. Abdom Imaging, 21:364-367.

Joslyn, S. A., & Konety, B. R. (2006). Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urol, 68:121-125.

Kaplan, E. L., & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. J Am Stat Assoc., 53:457-481.

Ledezma, R. A., Negron, E., Razmaria, A. A., Dangle, P., Eggener, S. E., Shalhav, A. L., & Zagaja, G. P. (2015). Robotic-assisted pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency of nodal metastases and oncological outcomes. World J Urol., 33:1689-1694.

Loeb, S., Smith, N. D., Roehl, K. A., & Catalona, W. J. (2007). Intermediate-Term Potency, Continence, and Survival Outcomes of Radical Prostatectomy for Clinically High-Risk or Locally Advanced Prostate Cancer. Urol, 69:1170-1175.

Ludwig, W., & Tewari, A. (2013). Retraction of External Iliac Vessels and Obturator Nerve With the Vas Deferens During Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Robot-assisted Radical Prostatectomy. Urol., 81:1369-1371.

Mattei, A., Di Pierro, G. B., Grande, P., Beutler, J., & Danuser, H. (2013). Standardized and Simplified Extended Pelvic Lymph Node Dissection During Robot-assisted Radical Prostatectomy: The Monoblock Technique. Urol., 81:446-450.

Maurer T., Weirich G., Schottelius M., Weineisen M., Frisch B., Okur A., Kübler H., Thalgott M., Navab N., Schwaiger M., Wester H., Gschwend J. E., Eiber M. (2015). Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery for Metastatic Lymph Nodes in Prostate Cancer. European Urology, 68:530-534.

Michl U., Molfenter F., Graefen M., Tennstedt P., Ahyai S., Beyer B., Budäus L., Haese A., Heinzer H., Oh S. J., Salomon G., Schlomm T., Steuber T., Thederan I., Huland H., Tilki D. (2015). Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors May

Adversely Impact Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. J Urol, 193:479-483.

Morganti, G., Gianferrari, L., Cresseri, A., Arrigoni, G., & Lovati, G. (1956). [Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate]. Acta Genet Stat Med, 6:304-305.

Morton, M. S., Griffiths, K., & Blacklock, N. (1996). The preventive role of diet in prostatic disease. Br J Urol, 77(4), 481-493.

Nitti, Victor W., Mourtzinos, Arthur, & Brucker, Benjamin M. (2014). Correlation of Patient Perception of Pad Use with Objective Degree of Incontinence Measured by Pad Test in Men with Post-Prostatectomy Incontinence: The SUFU Pad Test Study. J Urol, 192:836-842.

Noldus, J., Michl, U., Graefen, M., Haese, A., Hammerer, P., & Huland, H. (2002). Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Eur Urol, 42:118-124.

Oliveira I. S., Pontes-Junior J., Abe D. K., Crippa A., Dall'oglio M. F., Nesralah A. J., Leite K. R., Reis S. T., Srougi M. (2010). Undergrading and understaging in patients with clinically insignificant prostate cancer who underwent radical prostatectomy. Int Braz J Urol, 36:292-299.

Palapattu, G. S., Allaf, M. E., Trock, B. J., Epstein, J. I., & Walsh, P. C. (2004). Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. J Urol, 172:1860-1864.

Parra, R. O., Isorna, S., Perez, M. G., Cummings, J. M., & Boullier, J. A. (1996). Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: selection criteria and early results. J Urol, 155: 612-615.

Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I., & Pearson, J. D. (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urol., 58:843-848.

Passoni N. M., Abdollah F., Suardi N., Gallina A., Bianchi M., Tutolo M., Fossati N., Gandaglia G., Salonia A., Freschi M., Rigatti P., Montorsi F., Briganti A. (2014). Head-to-head comparison of lymph node density and number of positive lymph nodes in stratifying the outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer submitted to radical prostatectomy and extended lymph node dissection. Urol Oncol, 32:29.e21-29.e28.

Paul R., Zimmermann F., Dettmar P., Adam M., van Randenborgh H., Alschibaja M., Herkommer K., Seitz M. (2008). Prostatakarzinom. In U Treiber & D Zaak (Eds.), Urogenitale Tumoren (Vol. 4, pp. 1-82): W.Zuckschwerdt Verlag München Wien New York.

Pedersen, K. V., Carlsson, P., Varenhorst, E., Löfman, O., & Berglund, K. (1990). Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. BMJ, 300:1041-1044.

Penson D. F., McLerran D., Feng Z., Li LIN, Albertsen P. C., Gilliland F. D., Hamilton A., Hoffman R. M., Stephenson R. A., Potosky A. L., Stanford J. L.. (2005). 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. J Urol, 173:1701-1705.

Perner S., Hofer M. D., Kim R., Shah R. B., Li H., Möller P., Hautmann R. E., Gschwend J. E., Kuefer R., Rubin M. A. (2007). Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. Human Pathology, 38:696-701.

Presti, J. C. (2007). Prostate biopsy: current status and limitations. Rev Urol, 9:93-98.

Robert-Koch-Institut. (2015). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2011/2012.

Rocco, F. & Rocco, B. (2009). Anatomical reconstruction of the rhabdosphincter after radical prostatectomy. BJU International, 104:274-281.

Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., Smith, M. D., Lipsky, J., & Peña, B. M. (1999). Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 11:319-326.

Sagalovich, Daniel, Calaway, Adam, Srivastava, Abhishek, Sooriakumaran, Prasanna, & Tewari, Ashutosh K. (2013). Assessment of required nodal yield in a high risk cohort undergoing extended pelvic lymphadenectomy in robotic-assisted radical prostatectomy and its impact on functional outcomes. BJU International, 111:85-94.

Schmid, H. P., Mihatsch, M. J., Hering, F., & Rutishauser, G. (1997). Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy. Eur Urol, 31:11-16.

Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., Tammela T. L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L. J., Recker F., Berenguer A.,

Määttänen L., Bangma C. H., Aus G., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B. G., Moss S. M., de Koning H. J., Auvinen A., ERSPC. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med, 360:1320-1328.

Schumacher, Martin C., Burkhard, Fiona C., Thalmann, George N., Fleischmann, Achim, & Studer, Urs E. (2008). Good Outcome for Patients with Few Lymph Node Metastases After Radical Retropubic Prostatectomy. Eur Urol, 54:344-352.

Serefoglu, E. C., Altinova, S., Ugras, N. S., Akincioglu, E., Asil, E., & Balbay, M. D. (2012). How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? Can Urol Assoc J, 1-6.

Shinghal, R., Yemoto, C., McNeal, J. E., & Brooks, J. D. (2003). Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. Urol, 61:380-385.

Sonnad, S. S., Langlotz, C. P., & Schwartz, J. S. (2001). Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. Acad Radiol, 8:149-157.

Stone, N. N., Stock, R. G., & Unger, P. (1997). Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. J Urol, 158:1891-1894.

Suardi N., Ficarra V., Willemsen P., De Wil P., Gallina A., De Naeyer G., Schatteman P., Montorsi F., Carpentier P., Mottrie A. (2012). Long-term Biochemical Recurrence Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Analysis of a Single-center Series of Patients With a Minimum Follow-up of 5 Years. Urol, 79:133-138.

Swindle, P., Eastham, J. A., Ohori, M., Kattan, M. W., Wheeler, T., Maru, N., . . . Scardino, P. T. (2005). Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol, 174:903-907.

Sökeland, Jürgen, & Rübben, Herbert. (2008). Gut- und bösartige Neubildungen. In Jürgen Sökeland & Herbert Rübben (Eds.), Taschenlehrbuch Urologie (Vol. 14.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Testa C., Schiavina R., Lodi R., Salizzoni E., Tonon C., D'Errico A., Corti B., Morselli-Labate A. M., Franceschelli A., Bertaccini A., Manferrarik F., Grigioni W. F., Canini R., Martorana G., Barbiroli B. (2010). Accuracy of MRI/MRSI-based transrectal ultrasound biopsy in peripheral and transition zones of the prostate gland in patients with prior negative biopsy. NMR Biomed, 23:1017-1026.

Thompson, I. M., & Tangen, C. M. (2012). Prostate cancer--uncertainty and a way forward. N Engl J Med, 367:270-271.

Thompson I., Thrasher J. B., Aus G., Burnett A. L., Canby-Hagino E. D., Cookson M. S., D'Amico A. V., Dmochowski R. R., Eton D. T., Forman J. D., Goldenberg S. L., Hernandez J., Higano C. S., Kraus S. R., Moul J. W., Tangen C. M., Prostate Cancer Clinical Guideline Update. (2007). Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol, 177:2106-2131.

Touijer, K., Rabbani, F., Otero, J. R., Secin, F. P., Eastham, J. A., Scardino, P. T., & Guillonneau, B. (2007). Standard Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer in Patients With a Predicted Probability of Nodal Metastasis Greater Than 1%. J Urol, 178:120-124.

Umbehr, M. H., Müntener, M., Hany, T., Sulser, T., & Bachmann, L. M. (2013). The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 64:106-117.

Valeri A., Cormier L., Moineau M. P., Cancel-Tassin G., Azzouzi R., Doucet L., Baschet F., Cussenot I., L'Her J., Berthon P., Mangin P., Cussenot O., Morin J. F., Fournier G. (2002). Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. J Urol, 168:483-487.

Walsh, P. C., & Donker, P. J. (1982). Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol, 128:492-497.

Walsh, P. C., Partin, A. W., & Epstein, J. I. (1994). Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol, 152:1831-1836.

Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., & Chu, T. M. (1979). Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol, 17:159-163.

Weckermann, Dorothea, Goppelt, Marcus, Dorn, Robert, Wawroschek, Friedhelm, & Harzmann, Rolf. (2006). Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of ≤10 ng/mL and biopsy Gleason score of ≤6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. BJU International, 97:1173-1178.

Whittemore A. S., Kolonel L. N., Wu A. H., John E. M., Gallagher R. P., Howe G. R., Burch J. D., Hankin J., Dreon D. M., West D. W. (1995). Prostate cancer in relation to

diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J Natl Cancer Inst, 87:652-661.

Wijkstra, H., Wink, M. H., & de la Rosette, J. J. (2004). Contrast specific imaging in the detection and localization of prostate cancer. World J Urol, 22:346-350.

Wilt T. J., Brawer M. K., Jones K. M., Barry M. J., Aronson W. J., Fox S., Gingrich J. R., Wei J. T., Gilhooly P., Grob B. M., Nsouli I., Iyer P., Cartagena R., Snider G., Roehrborn C., Sharifi R., Blank W., Pandya P., Andriole G. L., Culkin D., Wheeler T., Group PCIvOTPS, Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study. (2012). Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med, 367:203-213.

Wirth M., Weißbach L., Ackermann R., Alberti W., Albrecht C., Göckel-Beining B., Fröhner M., Hinkelbein W., Miller K., Rübben H., Stöckle M., Wenz F., Wiegel T., Wolff J., Wörmann B. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.

Xylinas E., Ploussard G., Durand X., de La Taille A., Gillion N., Allory Y., Vordos D., Hoznek A., Abbou C. C., Salomon L. (2010). Evaluation of Combined Oncological and Functional Outcomes After Radical Prostatectomy: Trifecta Rate of Achieving Continence, Potency and Cancer Control—A Literature Review. Urol, 76:1194-1198.

Zwergel, U., Lehmann, J. A. N., Wullich, B., Schreier, U., Remberger, K., Zwergel, T. & Stoeckle, M. (2004). Lymph Node Positive Prostate Cancer: Long-Term Survival Data After Radical Prostatectomy. J Urol, 171:1128-1131.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Marie-Valerie Hegemann
Dänzergasse 1
93047 Regensburg
Mobil: 0049/1632666227
E-Mail: marievalerie.hegemann@gmail.com

Studium/Schulbesuch

10/10 - 11/14	**Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**: **Humanmedizin**, klinisches Studium, 2. Staatsexamen
10/08 - 07/10	**Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**: **Humanmedizin**, vorklinisches Studium, Physikum
08/07 - 08/08	**MTRA-Ausbildung im Universitätsklinikum Großhadern**
01/05 - 07/07	**Staatliches, neusprachliches Gymnasium Max-Josef Stift München**
09/04 - 12/04	**Katholisches Mädcheninternat St. Leonards-Mayfield, East Sussex, England**
09/98 - 07/04	**Staatliches, neusprachliches Gymnasium Max-Josef Stift München**

Beruflicher Werdegang/Praktika

09/15 - heute	**Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg:** Weiterbildung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie
04/15 - 09/15	**Hautarztpraxis Dr. Damian Bühler, Gossau (SG), Schweiz:** Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie
03/14 - 07/14	**Universitätsklinikum Halle:** 3. Tertial des Praktischen Jahres im Fach Dermatologie und Venerologie bei OA Dr. V. Stadie und OA Dr. B. Kreft
12/13 - 03/14	**Spital Visp/Brig, Schweiz:** 2. Tertial des Praktischen Jahres im Fach Chirugie/Unfallchirurgie/Orthopädie bei Dr. R. Zengaffinen und Dr. M. Arigoni
08/13 - 12/13	**Kantonspital Sankt Gallen, Schweiz:** 1. Tertial des Praktischen Jahres im Fach Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Rheumatologie und Onkologie bei OA Dr. Hiwa Nahid und OA Dr. M. Fengler
02/13-03/13	**Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München:** Famulatur in der Klinik für Urologie bei Prof. Dr. J. Gschwend
08/12-09/12	**Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Beatrix Stransky**: Famulatur in der Allgemeinmedizin
07/12-08/12	**Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München:** Famulatur in der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein bei Herrn Prof. Dr. R. Hein und Dr. T. Jaeger (Ambulanz)
03/12	**Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München:** Famulatur in der Klinik für Allgemeinchirurgie bei PD Dr. Franz Bader.
03/11	**Kardiologische Praxis Dr. Zitzmann-Roth**: Famulatur in der Kardiologie
03/10	**Praktikum zur Einführung in die klinische Medizin bei Belegarzt Dr. Michael Praetorius in der urologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg**
08/09 - 09/09	**Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar:** Krankenpflegedienst in der Klinik für Allgemeinchirurgie
09/07 - 10/07	**Chirurgische Klinik Bogenhausen, München:** Krankenpflegedienst

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Georgios Hatzichristodoulou, Facharzt der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München schulde ich meinen größten Dank dafür, dass er mir das Thema überlassen hat und mir beständig und geduldig mit seiner Unterstützung bei der Durchführung der Doktorarbeit zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend, Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, danke ich für die immer wieder mir freundlich zugewandten und aufmunternden Worte während der Zeit, die ich in der Klinik an der Doktorarbeit gearbeitet habe.

Außerdem gebührt mein Dank Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil und Herrn Professor Dr. Stefan Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, deren statistische Auswertungen diese Arbeit ermöglicht haben.

Frau Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer, Oberärztin der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München danke ich für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten.

Weiter möchte ich meinen Dank den Sekretärinnen und Mitarbeitern der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aussprechen, mit deren fürsorglichen Hilfe ich immer rechnen konnte.

Zu guter Letzt gebührt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und auf deren liebevolle Ratschläge und tatkräftige Unterstützung in der Verwirklichung meiner Träume und Pläne ich immer zählen kann.