

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bestimmung neuer Grenzwerte der präoperativen MSKCC- und Martini-
Nomogramme zur Entscheidungsfindung über Nervenschonung und
Lymphadenektomie bei der roboter-assistierten radikalen Prostatektomie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Johanna Wiedmann
aus Stuttgart

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1. Gutachter:	PD Dr. med. Thomas Höfner
2. Gutachter:	PD Dr. med. René Mager
Tag der Promotion:	28. Mai 2026
Nachnutzungslizenz:	Es gilt das deutsche Urheberrecht.

In Dankbarkeit und Liebe widme ich diese Arbeit meiner Familie, die mir die Werte vermittelt hat, die meinen Weg bis hierher geprägt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
1 Einführung.....	1
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	1
1.2 Früherkennung und diagnostisch relevante Parameter.....	2
1.2.1 Früherkennung eines Prostatakarzinoms.....	2
1.2.2 Multiparametrische Magnetresonanztomographie.....	3
1.2.3 Stanzbiopsie der Prostata	4
1.2.4 Gleason-Grading-System	5
1.2.5 Tumorklassifikation nach TNM.....	7
1.3 Nomogramme als Vorhersagemodelle	8
1.3.1 Nomogramme in der Medizin	8
1.3.2 “Pre-Radical Prostatectomy”-Nomogramm des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.....	10
1.3.3 “Martini”-Nomogramm des Mount Sinai Hospital.....	12
1.4 Therapie des Prostatakarzinoms	13
1.4.1 Risikoklassifikationen.....	13
1.4.2 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms	15
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	17
2 Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign, -zeitraum, -lokalisierung	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.3 Datenerfassung.....	21
2.3.1 mpMRT/US-Fusionsbiopsie	21
2.3.2 MSKCC-Nomogramm	21
2.3.3 Martini-Nomogramm	22
2.3.4 Studienfragebogen	22
2.3.5 Roboter-assistierte radikale Prostatektomie.....	23

2.4	Ethik- und Datenschutzvotum.....	24
2.5	Statistische Methoden	24
2.5.1	Häufigkeitsverteilungen.....	24
2.5.2	Testgütekriterien	25
2.5.3	Receiver Operating Characteristic-Analyse.....	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Häufigkeitsverteilungen	27
3.1.1	Deskriptive prä- und postoperative Analyse	28
3.2	ROC-Analyse zur Ermittlung eines optimalen Grenzwerts	34
3.2.1	Risiko extrakapsuläres Wachstum im MSKCC-Nomogramm	34
3.2.2	Risiko extrakapsuläres Wachstum im Martini-Nomogramm	37
3.2.3	Risiko extrakapsuläres Wachstum im Martini-Nomogramm mit Festlegung eines einheitlichen Grenzwerts.....	43
3.2.4	Risiko Lymphknoteninfiltration im MSKCC-Nomogramm	44
4	Diskussion.....	51
4.1	Grenzwert für ein nervenschonendes Verfahren im MSKCC-Nomogramm.....	53
4.2	Grenzwert für ein nervenschonendes Verfahren im Martini-Nomogramm.....	55
4.3	Grenzwert für eine Lymphadenektomie im MSKCC-Nomogramm	61
4.4	Limitationen	64
5	Zusammenfassung.....	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Anhang	79
7.1	Studienfragebogen	79
8	Danksagung.....	81
9	Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

PCa	-	Prostatakarzinom
PSA	-	Prostata-spezifisches Antigen
DRU	-	Digital rektale Untersuchung
BPH	-	Benigne Prostatahyperplasie
EAU	-	European Association of Urology
mpMRT	-	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
DWI	-	Diffusion-Weighted Images
ADC	-	Apparent Diffusion Coefficient
DCE	-	Dynamic Contrast-Enhancement
ECE	-	Extracapsular extension
ERS	-	Endorektalspule
ESUR	-	European Society of Urogenital Radiology
PI-RADS	-	Prostate Imaging Reporting and Data System
TRUS	-	Transrektaler Ultraschall
VACURG	-	Veterans Administration Cooperative Urological Research Group
ISUP	-	International Society of Urological Pathology
TNM	-	Tumor-Node-Metastasis
AJCC	-	American Joint Commission on Cancer
UICC	-	Union for International Cancer Control
TUR-P	-	Transurethrale Resektion der Prostata
RPE	-	Radikale Prostatektomie
c-Index	-	Konkordanz-Index
AUC	-	Area Under the Curve
MSKCC	-	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
SVI	-	Seminal Vesicle Invasion

NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network
AS	-	Active Surveillance
ADT	-	Androgendeprivationstherapie
PARP	-	Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren
PSMA	-	Prostata-spezifisches Membranantigen
WW	-	Watchful Waiting
RARP	-	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
mpMRT/US	-	mpMRT/Ultraschall
Pn1	-	Perineuralscheideninfiltration
IIEF	-	International Index of Erectile Function
ROC	-	Receiver Operating Characteristic
IQR	-	Interquartilrange

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kattan-Nomogramm	9
Abbildung 2: Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
Abbildung 3: Balkendiagramm zum Hoch- und Herabstufen des ISUP-Scores.....	31
Abbildung 4: Boxplot Risiko ECE im MSKCC-Nomogramm.....	32
Abbildung 5: Boxplot Risiko ECE rechts im Martini-Nomogramm	32
Abbildung 6: Boxplot Risiko ECE links im Martini-Nomogramm.....	33
Abbildung 7: Balkendiagramm zur Entscheidung nervenschonendes Operationsverfahren und R-Status	34
Abbildung 8: Boxplot Risiko ECE im MSKCC-Nomogramm und pT3-Situation.....	35
Abbildung 9: Balkendiagramm mit Grenzwert 67,5% für ECE.....	37
Abbildung 10: Boxplot Risiko ECE rechts im Martini-Nomogramm und pT3-Situation.....	38
Abbildung 11: Boxplot Risiko ECE links im Martini-Nomogramm und pT3-Situation	38
Abbildung 12: Balkendiagramm mit Grenzwert 24% für ECE rechts	42
Abbildung 13: Balkendiagramm mit Grenzwert 19% für ECE links	42
Abbildung 14: Balkendiagramm mit gemeinsamem Grenzwert 20% für ECE	44
Abbildung 15: Boxplot Risiko N1 im MSKCC-Nomogramm und pN1-Situation	45
Abbildung 16: ROC-Kurve zu N1 im MSKCC-Nomogramm	46
Abbildung 17: Balkendiagramm mit Grenzwert 21,5% für N1	48
Abbildung 18: Balkendiagramm mit Grenzwert 7% für N1	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleason-Score und ISUP-Grad.....	6
Tabelle 2: D'Amico-Klassifikation	14
Tabelle 3: Risikostratifizierung nach NCCN	14
Tabelle 4: Übersicht Betreuungszeiten der Studie durch medizinische Doktorandinnen	19
Tabelle 5: Allgemeine Vierfeldertafel	25
Tabelle 6: Interpretation der Area Under the Curve	26
Tabelle 7: Deskriptive Statistik - Alter, PSA, Volumen und IIEF	27
Tabelle 8: Deskriptive Statistik zum MSKCC-Nomogramm – ECE, SVI und Lymphknoteninfiltration.....	27
Tabelle 9: Deskriptive Statistik zum Martini-Nomogramm – ECE und SVI	28
Tabelle 10: Klinisches und pathologisches T-Stadium.....	29
Tabelle 11: Prä- und postoperativer Vergleich ECE, SVI, Pn1 und N1	30
Tabelle 12: Pathologisches N-Stadium.....	30
Tabelle 13: ISUP-Score nach Stanzbiopsie und nach radikaler Prostatektomie.....	30
Tabelle 14: Anteil einer Hoch- und Herabstufung des ISUP-Scores	31
Tabelle 15: Entscheidung nervenschonendes Operationsverfahren und R-Status.....	33
Tabelle 16: Binäre Zielvariable ECE	34
Tabelle 17: Koordinaten der ROC-Kurve für ECE im MSKCC-Nomogramm.....	35
Tabelle 18: Vierfeldertafel mit Grenzwert für ECE im MSKCC-Nomogramm	37
Tabelle 19: Koordinaten der ROC-Kurve für ECE rechts im Martini-Nomogramm	39
Tabelle 20: Koordinaten der ROC-Kurve für ECE links im Martini-Nomogramm.....	40
Tabelle 21: Vierfeldertafel mit zwei Grenzwerten für ECE im Martini-Nomogramm.....	41
Tabelle 22: Vierfeldertafel mit gemeinsamem Grenzwert für ECE im Martini-Nomogramm ..	43
Tabelle 23: Binäre Zielvariable Lymphknoteninfiltration	44
Tabelle 24: Koordinaten der ROC-Kurve für N1 im MSKCC-Nomogramm.....	45
Tabelle 25: Area Under the Curve im MSKCC-Nomogramm zu N1	47
Tabelle 26: Vierfeldertafel mit Grenzwert für N1 im MSKCC-Nomogramm	47
Tabelle 27: Vierfeldertafel mit internationalem Grenzwert für N1 im MSKCC-Nomogramm ..	49
Tabelle 28: Übersicht der Ergebnisse des Martini-Nomogramms zu ECE im Original und in der vorliegenden Arbeit	56
Tabelle 29: Übersicht der Ergebnisse externer Validierungsstudien zu ECE nach Sighinolfi et al. und Soeterik et al.....	57
Tabelle 30: Nomogramm-Ergebnisse zu ECE von Soeterik et al., Model 2.....	58
Tabelle 31: Nomogramm-Ergebnisse zu ECE von Nyarangi-Dix et al. und Wibmer et al. mit Integration von ESUR-Kriterien	59

Tabelle 32: Nomogramm-Ergebnisse zu ECE von Song et al. mit Integration des PI-RADS-Scores	60
Tabelle 33: Nomogramm-Ergebnisse zu Lymphadenektomie im MSKCC-Original, validiert durch Milonas et al., verglichen mit denen der vorliegenden Arbeit	62

1 Einführung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) zählt zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen des Mannes. Im Jahr 2020 wurden weltweit über 1,4 Millionen Neuerkrankungen registriert. Mit einer Inzidenz von 7,3 % stellt das PCa die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern dar. Trotz der hohen Inzidenz ist die Mortalitätsrate vergleichsweise niedrig: Im Jahr 2020 verstarben 375.304 Männer an den Folgen eines PCa, womit die Erkrankung die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit darstellt (1). In Deutschland hingegen führte das PCa im Jahr 2020 mit 65.820 Neuerkrankungen (25,1 % aller Krebsdiagnosen bei Männern) die Statistik der häufigsten Tumorerkrankungen an. Auch hinsichtlich der krebsbedingten Sterbefälle lag das PCa mit 15.403 Todesfällen (12,3 %) hinter dem Lungenkarzinom an zweiter Stelle (2).

Die Inzidenz des PCa variiert erheblich zwischen verschiedenen Regionen, wobei ein deutliches Nord-Süd-Gefälle erkennbar ist. Die Diagnose PCa wird häufiger in Ländern gestellt, die einen hohen sozioökonomischen Status aufweisen (1). Etwa zwei Drittel aller malignen Prostatatumoren werden in frühen, lokalisierten Stadien erkannt, in denen sie in der Regel kurativ behandelt werden können (2). Dies ist vor allem auf den verstärkten Einsatz von Früherkennungsuntersuchungen wie dem Prostataspezifischen-Antigen-Screening und den besseren medizinischen Ressourcen in gut entwickelten Ländern zurückzuführen. Die höchste Inzidenz wird in Nord- und West-Europa verzeichnet, während die niedrigsten Raten in Asien und Nordafrika beobachtet werden (1, 3). Infolge niedriger Screening-Raten in asiatischen Ländern wird das PCa hier häufig erst in einem fortgeschrittenen, oft metastasierten Stadium diagnostiziert, was mit einer höheren Mortalität einhergeht (3).

Obwohl die genauen Ursachen der PCa-Entstehung weiterhin nicht vollständig geklärt sind, konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden. Neben einer afrikanischen Abstammung, einer positiven Familienanamnese und einer genetischen Prädisposition spielt insbesondere das Alter eine entscheidende Rolle (4). Während das 10-Jahres-Erkrankungsrisiko für einen 35-jährigen Mann unter 0,1 % (1 von 4800) liegt, steigt es bei einem 75-jährigen Mann auf 6,7 % (1 von 15). Dies spiegelt sich auch im mittleren Erkrankungsalter¹ wider, das im Jahr

¹ Median

2020 bei 71 Jahren lag (2). Angesichts des demographischen Wandels wird die altersabhängige Inzidenz des PCa künftig weiter an Bedeutung gewinnen (3).

1.2 Früherkennung und diagnostisch relevante Parameter

1.2.1 Früherkennung eines Prostatakarzinoms

Da bis zu 90 % aller PCa aus der peripheren Zone der Prostata hervorgehen, treten Symptome häufig erst in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien auf (5). Um eine kurative Therapie zu ermöglichen, muss das PCa in einem lokal begrenzten Tumorstadium diagnostiziert werden. Die deutsche S3-Leitlinie zum PCa sieht zur Früherkennung die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum vor. Im Unterschied zu den Vorjahren wird die digital-rektale Untersuchung (DRU) in der aktuellen Version aus August 2025 nicht mehr empfohlen (6, 7).

Das PSA ist eine Serinprotease, die ausschließlich in den Epithelzellen der Prostata gebildet wird und somit einen organspezifischen Marker darstellt (3). Eine PSA-Erhöhung kann jedoch nicht nur bei Prostatakrebs, sondern auch bei benignen Veränderungen wie einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder einer Prostatitis auftreten, weshalb ein erhöhter Wert nicht zwangsläufig karzinomverdächtig ist (8). Daher muss vor einer PSA-Bestimmung im Rahmen der Früherkennung eine umfassende Aufklärung über das Nutzen-Risiko-Verhältnis erfolgen (3, 7). Hintergrund dieser Empfehlung ist die kontroverse Diskussion über die Einführung eines flächendeckenden PSA-Screenings, da eine Überdiagnostik und damit eine vermehrte Detektion klinisch insignifikanter Tumoren mit der Folge einer potenziellen Übertherapie befürchtet werden (3). Klinisch insignifikante Tumore werden nach Epstein et al. (9) durch folgende Kriterien definiert: Gleason-Score ≤ 6 , PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/cc, weniger als drei Karzinom-positive Gewebezyylinder in der Stanzbiopsie und < 50 % Karzinomnachweis pro Zylinder (10). Diese Karzinome bleiben im Verlauf des Lebens mit höherer Wahrscheinlichkeit klinisch inapparent und benötigen nach aktuellem Wissensstand nur in circa 60 % eine aktive Therapie im Verlauf (11, 12).

Die DRU ist dennoch in den meisten Fällen Teil der Früherkennungsuntersuchung, weist jedoch mit einer Sensitivität von 53,2 %, einer Spezifität von 83,6 % und einem positiven prädiktiven Wert von 17,8 % eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit auf und wird daher nicht mehr offiziell im Rahmen des Screenings empfohlen (7, 13). Ist der PSA-Wert erhöht (> 3 ng/ml), so empfiehlt die internationale Leitlinie der European Association of Urology (EAU)

zunächst eine multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata, gefolgt von einer bioptischen Abklärung abhängig vom Vorhandensein karzinomsuspekter Läsionen im MRT und dem individuellen Risikoprofil (7, 14).

1.2.2 Multiparametrische Magnetresonanztomographie

Aufgrund eines negativen prädiktiven Werts von 90,8 % ist die mpMRT derzeit die präziseste bildgebende Methode zur Erkennung verdächtiger Prostatabefunde (15) und wird mittlerweile in den deutschen und internationalen Leitlinien zum PCa als Bestandteil der Primärdiagnostik empfohlen (7, 14). Die mpMRT ist ein bildgebendes Verfahren, das verschiedene MR-Bildgebungssequenzen kombiniert, um detaillierte anatomische und funktionelle Informationen des Prostatagewebes im Rahmen der Karzinomdiagnostik zu liefern. Durch den Einsatz moderner MRT-Systeme mit Magnetfeldstärken von 1,5 und 3 Tesla konnte die Bildqualität optimiert und die Differenzierung zwischen gesundem und malignem Gewebe präzisiert werden (16). Die T2-gewichtete (T2w) Bildgebung bildet die strukturelle Grundlage der mpMRT und liefert eine hochauflösende anatomische Darstellung der Prostata. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI, Diffusion-Weighted Images) misst die Beweglichkeit von Molekülen im Gewebe. In malignem Prostatagewebe ist diese Diffusion durch die erhöhte Zelldichte und das verdrängende Wachstum erheblich eingeschränkt. Die unterschiedlichen Diffusionswerte werden als „Apparent Diffusion Coefficient“ (ADC) quantifiziert und als Bildkontrast visuell dargestellt. Ein erniedrigter ADC-Wert sowie ein verändertes Signalverhalten weisen auf ein aggressiv wachsendes PCa hin und können im Verlauf wertvolle Informationen zur Tumorprogression liefern. Die dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (DCE, Dynamic Contrast-Enhanced Imaging) ermöglicht nach intravenöser Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels die Beurteilung der Gewebedurchblutung sowie die Identifikation von tumorverdächtigem Kontrastmittelverhalten. Hierzu zählt insbesondere ein frühes Anfluten des Kontrastmittels (Enhancement), das auf eine erhöhte Durchblutung hindeutet und häufig bei einem PCa beobachtet wird. Die DCE-Sequenz umfasst zudem eine T1-gewichtete (T1w) Bildgebung vor Kontrastmittelgabe, die zur Beurteilung der Samenblasen auf tumoröse Infiltration, des Knochenmarks auf osteoblastische Veränderungen sowie der regionalen Lymphknoten auf Vergrößerung genutzt werden kann (17). Darüber hinaus liefert die mpMRT essenzielle Informationen zur Beurteilung eines Kapselkontakts oder einer extrakapsulären Extension (ECE, extracapsular extension), was für die präoperative Planung und zur Reduktion des Risikos positiver Resektionsränder von entscheidender Bedeutung ist (18, 19).

Der Einsatz einer Endorektalspule (ERS) zur Verbesserung der Bildqualität wird mittlerweile nur noch selten empfohlen. In den meisten modernen Kliniken und Zentren ist die ERS aufgrund technischer Fortschritte in der MRT-Bildgebung nicht mehr standardmäßig erforderlich (17).

Die durch die mpMRT gewonnenen Informationen sind essenziell für die weiterführende Diagnostik, insbesondere für die Durchführung gezielter Biopsien. Zur standardisierten Befundung und Kommunikation zwischen Urologie und Radiologie entwickelte die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) im Jahr 2012 das „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (PI-RADS) (20). Die überarbeitete Version 2.1 aus 2019 legte zusätzliche Kriterien zur Standardisierung und Interpretation der mpMRT-Daten fest und reduzierte Abweichungen bei der Befunddokumentation weiter (21).

Das PI-RADS-System klassifiziert verdächtige Befunde in der mpMRT in fünf Kategorien (20):

- **PI-RADS 1:** Klinisch signifikanter Krebs ist sehr unwahrscheinlich.
- **PI-RADS 2:** Klinisch signifikanter Krebs ist unwahrscheinlich.
- **PI-RADS 3:** Klinisch signifikanter Krebs ist unklar, Befund kontrollbedürftig.
- **PI-RADS 4:** Klinisch signifikanter Krebs ist wahrscheinlich.
- **PI-RADS 5:** Klinisch signifikanter Krebs ist mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhanden.

Das PI-RADS-System unterstützt die klinische Entscheidungsfindung. Bei Befunden der Kategorien PI-RADS 1 und 2 wird eine gezielte Biopsie in der Regel nicht empfohlen, da ein klinisch signifikanter Tumor als unwahrscheinlich gilt. Dennoch sollte dem Patienten bei pathologisch erhöhten PSA-Werten eine systematische Biopsie beziehungsweise bei niedrigen PSA-Werten eine engmaschige PSA-Kontrolle angeboten werden, da trotz unauffälliger mpMRT ein Restrisiko für signifikante Karzinome besteht (22, 23). In der aktuellen S3-Leitlinie wird bei Vorliegen eines individuellen Risikoprofils ab PI-RADS 3 eine gezielte Biopsie der verdächtigen Areale sowie eine histologische Untersuchung des entnommenen Materials empfohlen (7).

1.2.3 Stanzbiopsie der Prostata

Die standardisierte Prostatastanzbiopsie wird als systematische Ultraschallbiopsie durchgeführt. Dabei werden mit einer Hohlnadel mindestens zwölf randomisierte Gewebezylinder nach einem festgelegten Schema aus der Basis, der Mitte und dem Apex beider Prostataseiten entnommen und der Entnahmeort sorgfältig dokumentiert. Eichler et al. zeigten in einem systematischen Review aus dem Jahr 2006, dass diese Erweiterung des

veralteten Sextanten-Schemas, bei dem lediglich sechs systematische Stanzzyylinder entnommen wurden, die Krebsentdeckungsrate signifikant erhöhte, ohne die Nebenwirkungsrate zu steigern. Hingegen ergab die Entnahme von mehr als zwölf Stanzzyclindern keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen (24).

Seit Jahrzehnten gilt die Biopsie als Standardmethode in der Prostatadiagnostik. Sie kann transperineal oder als transrektale Ultraschallbiopsie (TRUS-Biopsie) erfolgen. Die Leitlinien bevorzugen hierbei primär die transperineale Biopsie, die in der Regel unter Lokalanästhesie erfolgt (14). Bei transrektaler Durchführung fordert die deutsche S3-Leitlinie zum PCa eine Antibiotikaphylaxe zur Reduktion des Infektionsrisikos (7). Hinsichtlich der Krebsdetektionsrate unterscheiden sich beide Verfahren nicht signifikant (25).

Eine Metaanalyse von Kasivisvanathan et al. zeigte, dass die MRT-gestützte, gezielte Biopsie unter Verwendung einer mpMRT eine verbesserte Alternative zur systematischen Biopsie darstellt. Durch dieses Verfahren konnten signifikant mehr klinisch relevante Karzinome detektiert und gleichzeitig unnötige Biopsien vermieden werden (26). Eine prospektive Studie von Filson et al., die von 2009 bis 2014 durchgeführt wurde, ergab, dass die Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie die höchste Detektionsrate erzielt (23). Die Leitlinien empfehlen deshalb aktuell die Kombination aus MRT-gezielter Biopsie und zusätzlichen systematischen Biopsien als Standard in der Primärdiagnostik (7, 14).

1.2.4 Gleason-Grading-System

Der Pathologe Donald Floyd Gleason aus Minnesota entwickelte 1966 gemeinsam mit der Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) ein Klassifizierungssystem für Adenokarzinome der Prostata, das bis heute weltweit in der klinischen Praxis Anwendung findet (27, 28). Das Gleason-Grading-System basiert auf der histologischen Morphologie von Hämatoxylin-Eosin-gefärbtem Prostatagewebe in geringer Vergrößerung unter dem Mikroskop und wird in Grad 1 bis 5 unterteilt. Dabei werden die Drüsendifferenzierung und das Wachstumsmuster der Tumorzellen beurteilt. Ein höherer Gleason-Grad geht mit einer stärkeren Entdifferenzierung des Tumorgewebes einher und korreliert zudem mit prognostisch relevanten histopathologischen Merkmalen wie Tumorgroße, Lymphgefäßinvasion, positiven Resektionsrändern und einem erhöhten Risiko für eine ECE und Metastasierung (28).

Der Gleason-Score ergibt sich aus der Summe des häufigsten und des zweithäufigsten Wachstumsmusters. Falls nur ein Muster vorliegt, wird dessen Wert mit sich selbst addiert, wodurch sich ein Score zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) ergibt (28). In Kombination mit weiteren

Parametern wie dem PSA-Wert, dem Patientenalter und dem klinischen Stadium dient der Gleason-Score zur Abschätzung des pathologischen Tumorstadiums (Stadieneinteilung vergleiche 1.2.5) (28).

Seit dessen Einführung im Jahr 1966 (27) wurde das Gleason-Grading-System in mehreren „Consensus Conferences“ diskutiert und überarbeitet, um eine einheitliche Anwendung in der klinischen Praxis zu gewährleisten (29). Aktuelle Forschungserkenntnisse, darunter die 2004 von Helpap et al. durchgeführte Studie, die einen Rückgang niedriger Gleason-Scores 2 bis 5 auf 0 % dokumentierte (30), sowie die Problematik uneinheitlicher Interpretationen bestimmter histologischer Muster insbesondere kribiformer Drüsen, führten zur zuletzt vorgenommenen Überarbeitung des Gleason-Grading-Systems in 2014 (29). Zur besseren Standardisierung führte die International Society of Urological Pathology (ISUP) ein neues Schema mit Gradgruppen 1 bis 5 ein. Diese Klassifikation erleichtert nicht nur die klinische Anwendung, sondern verbessert auch die Verständlichkeit für Patienten. Beispielsweise entspricht ISUP 1 (niedrigste Risikogruppe) nun Gleason 6, wodurch Missverständnisse in der Kommunikation über die Aggressivität des Tumors reduziert werden. Die einzelnen ISUP-Gradgruppen setzen sich wie folgt zusammen (31):

Tabelle 1: Gleason-Score und ISUP-Grad

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

Die Validierung dieses Systems erfolgte durch Epstein et al. anhand einer großen multinationalen Kohorte von radikalen Prostatektomiepräparaten und Prostatabiopsien (31). Im Jahr 2016 übernahm die Weltgesundheitsorganisation die ISUP-Gradgruppen in ihre Klassifikation für das PCa („Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs“) (29).

1.2.5 Tumorklassifikation nach TNM

Die Abkürzung „TNM“ steht für „Tumor, Node, Metastasis“ und beschreibt eine weltweit anerkannte Tumorklassifikation für Krebserkrankungen. Die TNM-Klassifikation wurde 1992 von der American Joint Commission on Cancer (AJCC) und der Union for International Cancer Control (UICC) erstmals eingeführt und zuletzt in der 8. Auflage im Jahr 2018 überarbeitet (32). Handelt es sich um ein klinisches Stadium, so wird vor das jeweilige TNM-Stadium ein kleines „c“ (clinical) gestellt. Das klinische Stadium basiert auf allen vor der Erstbehandlung erhobenen Befunden, wie der DRU oder der TRUS. Ist dem jeweiligen TNM-Buchstaben ein „p“ (pathologic) vorangestellt, basiert die Klassifikation auf der histologischen Untersuchung und Beurteilung des Prostatapräparates (33).

Die Tumorklassifikation T reicht von T1-T4. T1 beschreibt einen klinisch unauffälligen Tumor, der weder in der DRU tastbar noch im TRUS sichtbar ist (32, 33). Wird im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) in weniger als 5 % des untersuchten Präparates ein Karzinom nachgewiesen, liegt ein T1a-Stadium vor (32). Sind mehr als 5 % des Präparates vom Karzinom betroffen, wird es als T1b-Stadium klassifiziert (34). Ein PCa im T1c-Stadium wird mittels Prostatastanzbiopsie diagnostiziert (9).

Ein in der DRU tastbares, aber auf die Prostata begrenztes Karzinom wird als T2-Tumor klassifiziert. In der aktualisierten Auflage erfolgt die Einteilung in drei Subgruppen nur noch innerhalb der cT-Kategorie (32): cT2a, wenn weniger als 50 % eines Prostataseitenlappens betroffen sind, cT2b, wenn 50 % oder mehr eines Lappens infiltriert sind, und cT2c, wenn das Karzinom beide Lappen der Prostata befallen hat (35).

Bei einer Durchbrechung der Prostatakapsel mit definitionsgemäß ECE handelt es sich um einen fortgeschrittenen T3-Tumor. Dieser wird in zwei Subkategorien unterteilt: Liegt ein bilaterales, extraprostatitisches Wachstum vor, wird das Stadium T3a diagnostiziert. Sind hingegen die Samenblasen befallen, spricht man von einem T3b-Stadium (32). Ein T4-Tumor wird definiert durch die Infiltration von Nachbarorganen wie der Harnblase, dem Rektum oder der Beckenwand (36).

Der Buchstabe N im TNM-System steht für Lymphknoten (Nodus). Im Stadium pN0 werden histologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Liegen hingegen regionale Lymphknotenmetastasen vor, wird das Stadium pN1 diagnostiziert. Eine weitere Subklassifizierung erfolgt nicht. Im Stadium pNx wurden keine Lymphknoten entfernt und untersucht, so dass keine Aussage bezüglich Lymphknotenmetastasierung möglich ist. Ferne Absiedlungen von Tumorzellen werden als Metastasen bezeichnet. Im TNM-System werden

sie durch das M erfasst und in die Subkategorien a bis c unterteilt. pM1a kennzeichnet extraregionäre Lymphknotenmetastasen, pM1b beschreibt Knochenmetastasen und pM1c umfasst alle anderen Fernmetastasen (33).

Neben dem TNM-Stadium wird nach erfolgter radikaler Prostatektomie ebenfalls der Status der chirurgischen Resektionsränder mit dem Buchstaben R vom Pathologen angegeben, da dieser ein wichtiger Prognosefaktor ist. Ein R0-Stadium bedeutet, dass kein Tumorrest im Resektionsgebiet verblieben ist. Ein R1-Stadium beschreibt mikroskopische Residuen, während ein R2-Stadium auf makroskopische Tumorresiduen hinweist. Im Stadium Rx können die Resektionsgrenzen nicht bewertet werden (37).

1.3 Nomogramme als Vorhersagemodelle

1.3.1 Nomogramme in der Medizin

Das PCa ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Verlaufsformen, die komplexe diagnostische und therapeutische Entscheidungen erfordert. Ein Teil der Patienten verstirbt trotz nachgewiesener PCa-Diagnose an konkurrierenden Ursachen, beispielsweise kardiovaskulären Erkrankungen, während andere einen aggressiven Krankheitsverlauf mit rascher Progression, früher Metastasierung und tumorbedingtem Tod entwickeln. Deshalb stellt die Wahl der optimalen Behandlungsstrategie und deren verständliche Kommunikation mit dem Patienten in Abhängigkeit von der Tumordynamik eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Prognosemodelle und Risikokalkulatoren können Ärzte und Ärztinnen in der Entscheidungsfindung unterstützen und zugleich eine informierte Patientenbeteiligung ermöglichen (38). In der Urologie sind derartige Modelle, insbesondere Nomogramme, weit verbreitet (39, 40). Die Nomogramme basieren auf den von Michael Wayne Kattan entwickelten prädiktiven Modellen, bei denen einzelnen prognostischen Faktoren entsprechende Punktwerte zugeordnet werden. Durch die Summation dieser Werte lässt sich ein Gesamtpunktwert berechnen, der in eine Wahrscheinlichkeitsaussage umgerechnet und grafisch dargestellt wird (40). Auf diese Weise können individuelle Risikoprofile erstellt und der kombinierte Einfluss mehrerer Faktoren auf ein definiertes klinisches Ereignis abgeschätzt werden (39). Die folgende Abbildung 1 zeigt exemplarisch das Kattan-Nomogramm zur Vorhersage der 5-Jahres-biochemischen-Rezidivfreiheit nach radikaler Prostatektomie (RPE) (41).

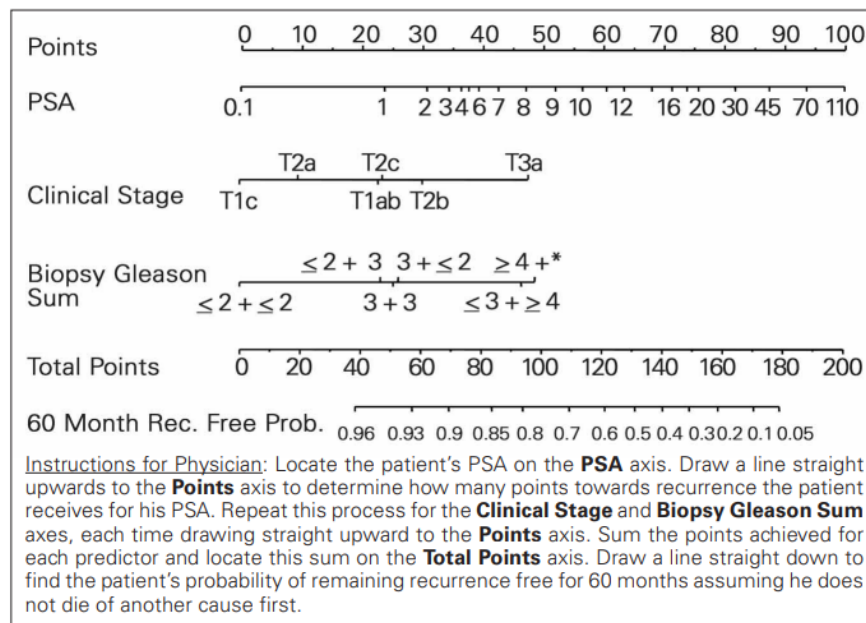


Abbildung 1: Kattan-Nomogramm

Präoperatives Nomogramm zur Vorhersage einer 5-Jahres-biochemischen-Rezidivfreiheit. Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press.

Ein Nomogramm sollte nicht unkritisch angewendet werden. Die folgenden vier Gütekriterien helfen, um die Eigenschaften eines Vorhersagemodells zu beurteilen und dessen Qualität einzuordnen:

1. **Vorhersagegenauigkeit und Diskrimination:** Dies sind die wichtigsten Gütekriterien eines Vorhersagemodells. Sie beschreiben die Fähigkeit, zwischen einem eintretenden oder nicht eintretenden Ereignis unterscheiden zu können. In der Regel wird eine interne Validierung mittels Bootstrapping durchgeführt, bei der durch die zufällige Erstellung von Subgruppen das Modell unter neuen Bedingungen getestet und validiert wird (38).
2. **Kalibrierung:** Die Kalibrierung zeigt im Detail, wie gut das Vorhersagemodell tatsächlich performt, denn die Vorhersagegenauigkeit berücksichtigt das gesamte Modell. So kann ein Modell trotz einer Gesamtgenauigkeit von 80 % in bestimmten Patientengruppen ungenaue Vorhersagen liefern. Das Verhältnis zwischen richtigen und falschen Vorhersagen wird grafisch in Kalibrierungsdiagrammen dargestellt. Ein optimales Nomogramm entspräche einer 1:1-Vorhersage, die sich in einer 45°-Steigung im Diagramm widerspiegeln würde (38, 40).
3. **Generalisierbarkeit:** Die Generalisierbarkeit eines Vorhersagemodells beschreibt dessen Fähigkeit, auch außerhalb von Studienbedingungen in einer anderen

Patientenpopulation verlässliche Ergebnisse zu liefern. Dies wird durch externe Validierung überprüft. Ein Review von Shariat et al. zeigt, dass zwischen Januar 2006 und Juli 2007 nur 68 der insgesamt 109 publizierten Vorhersagemodellen extern validiert wurden. Dies entspricht einem Anteil von 62,4 % (38) und sollte beim Vergleich der Modelle zwingend berücksichtigt werden.

4. Grad der Komplexität: Der Grad der Komplexität eines Vorhersagemodells oder Nomogramms bestimmt dessen Praktikabilität im klinischen Alltag. Erfordert ein Modell aufwendige oder nicht standardisierte Methoden, ist es wirtschaftlich kaum umsetzbar. Selbst das beste Vorhersagemodell findet in der Klinik keine Anwendung, wenn es nicht praktikabel ist (38).

Hier sei zu erwähnen, dass Kattan et al. ausdrücklich betonen, dass Nomogramme als ergänzendes Instrument nach dem Prinzip der „comparative effectiveness“ in die Therapieplanung einfließen sollte. Eine Entscheidung muss dabei stets unter Berücksichtigung aller Vor- und Nachteile im individuellen Patientenkontext getroffen und gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden (42).

1.3.2 “Pre-Radical Prostatectomy”-Nomogramm des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Kattan et al. entwickelten 1998 das erste Nomogramm zur Vorhersage der 5-Jahres-biochemischen-Rezidivfreiheit nach RPE. Dieses basiert auf dem PSA-Wert, dem Gleason-Score der Prostatastanzbiopsie und dem klinischen Tumorstadium. Ein biochemisches Rezidiv wurde dabei als ein Anstieg des Serum-PSA auf 0,4 ng/ml oder höher definiert (41). Bis heute zählt dieses Nomogramm zu den am häufigsten verwendeten Vorhersageinstrumenten in der Onkologie (43) und wurde 2002 von Graefen et al. in einer multi-zentrischen internationalen Studie extern validiert (44). Da ein biochemisches Rezidiv auch nach mehr als fünf Jahren auftreten kann, erweiterten Stephenson et al. 2006 das ursprüngliche Modell, um auch die 10-Jahres-Rezidivfreiheit abzubilden (39, 43). Dadurch wurde eine Abschätzung des progressionsfreien Überlebens im Zeitraum von ein bis zehn Jahren nach RPE ermöglicht, was insbesondere bei der Therapieplanung von Bedeutung ist (43, 45, 46). Angesichts des zunehmenden Stellenwertes minimalinvasiver chirurgischer Verfahren überarbeiteten Kattan et al. ihr Nomogramm 2011, um auch Patienten nach laparoskopisch-assistierter RPE einzubeziehen (47). Mit einem Konkordanz-Index (c-Index) von 0,77, der näherungsweise der Area Under the Curve (AUC) entspricht (40), erzielte das Nomogramm eine akzeptable prädiktive Vorhersagekraft (47).

Diese Nomogramme bilden die Grundlage des präoperativen Nomogramms des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), das als webbasiertes Tool öffentlich zugänglich ist (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op) und im Folgenden als „MSKCC-Nomogramm“ bezeichnet wird. Das Modell basiert auf Daten von über 10.000 PCa-Patienten, die am MSKCC behandelt wurden und wird regelmäßig aktualisiert, sobald neue Daten in die MSKCC-Datenbank aufgenommen werden (48). Das MSKCC-Nomogramm ist ausschließlich für Patienten geeignet, die zuvor keine Hormon- oder Strahlentherapie der Prostata erhalten haben (47). Nach Eingabe individueller Patientendaten, darunter Alter, PSA-Wert, Gleason-Score, klinisches Tumorstadium sowie die Anzahl positiver und negativer Stanzbiopsien werden Wahrscheinlichkeiten für das 15-Jahres-Gesamtüberleben sowie die 5- und 10-Jahres-biochemische-Rezidivfreiheit nach einer radikalen Prostatektomie berechnet (48).

Darüber hinaus ermöglicht das präoperative MSKCC-Nomogramm eine Risikoabschätzung für das Vorliegen einer ECE, einer Samenblaseninfiltration (SVI, seminal vesicle invasion) sowie einer Lymphknotenmetastasierung (48). Das Ursprungsmodell zur Vorhersage einer ECE bilden die von Ohori et al. entwickelten Nomogramme aus dem Jahr 2004 (49). Diese drei aufeinander aufbauenden Nomogramme werden allgemein auch als „Kattan-Nomogramme“ bezeichnet: das „Standard Model“, das „Intermediate Model“ und das „Full Model“. Die Grundlage bildet das „Standard Model“, in dem die klinischen Parameter PSA-Wert, klinisches Tumorstadium und höchster Gleason-Score in die Berechnung der Vorhersage mit einfließen. Mit einer AUC von 0,788 zeigte dieses Modell eine solide Trennschärfe zwischen hohem und niedrigem Risiko. Durch die zusätzliche Berücksichtigung von Informationen aus der Stanzbiopsie, wie der prozentuale Anteil positiver Biopsien („Intermediate Model“, AUC 0,798) und der maximale Infiltrationsgrad („Full Model“, AUC 0,806), konnte die Gesamtgenauigkeit (Accuracy) von 78,8 % auf 80,6 % gesteigert werden. Auf Grundlage ihrer Ergebnisse empfehlen Ohori et al. einen Grenzwert von 50 % für die Resektion des neurovaskulären Bündels (49). Das „Intermediate Model“ weist die größte Ähnlichkeit mit dem präoperativen MSKCC-Nomogramm auf. Es berücksichtigt die klinischen Parameter PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, höchster Gleason-Score und den prozentualen Anteil positiver Biopsien und stellt einen integralen Bestandteil zur präoperativen Abschätzung einer möglichen ECE dar (48, 49).

Ein wesentlicher Beitrag zur prädiktiven Modellierung der Lymphknoteninfiltration innerhalb des MSKCC-Nomogramms stammt von Cagiannos et al., die 2003 entsprechende Nomogramme entwickelten. In einer multizentrischen retrospektiven Studie mit 5.510 Patienten, die zwischen 1985 und 2000 eine RPE mit pelviner Lymphadenektomie

erhielten, belegte eine AUC von 0,760 einen Zusammenhang zwischen PSA-Wert, klinischem Stadium und Gleason-Score einerseits und dem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung andererseits (50). Eine externe Validierungsstudie durch Milonas et al. aus dem Jahr 2020 zeigte eine Accuracy von 79 % für das MSKCC-Nomogramm zur Vorhersage einer Lymphknoteninfiltration. Bei einem Grenzwert von 7 % für die Indikation zur Lymphadenektomie wurden eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 45,2 % erreicht. Dies ermöglichte es, bei 41 % der Patienten auf eine Lymphadenektomie zu verzichten, während das Risiko, eine Lymphknotenmetastase zu übersehen, mit 3,2 % gering blieb (51). Diese präzise Risikoabschätzung trägt dazu bei, Patienten mit einem geringen Metastasierungsrisiko vor einer unnötigen Lymphadenektomie und den damit verbundenen Komplikationen zu bewahren (50).

1.3.3 “Martini“-Nomogramm des Mount Sinai Hospital

Im Jahr 2018 entwickelte Alberto Martini gemeinsam mit seinem Team am Mount Sinai Hospital in New York ein Nomogramm zur prädiktiven Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer seitenspezifischen ECE (52). Dieses Modell wurde konzipiert, um Chirurgen bei der Entscheidung für eine ein- oder beidseitig nervenschonende RPE zu unterstützen (52). Bereits im Jahr 1982 berichteten Walsh und Donker über die anatomischen Besonderheiten des neurovaskulären Bündels und dessen Verlauf außerhalb der Prostatakapsel (53). So kann eine Präparation entlang der Prostatakapsel unter Schonung des neurovaskulären Bündels die erektile Funktion und Kontinenz weitestgehend erhalten und ein optimales postoperatives, funktionelles Ergebnis erzielt werden (54-56). Ein wesentlicher Vorteil des Martini-Nomogramms ist die Integration der mpMRT. Zeigt die mpMRT im Rahmen der Primärdiagnostik Hinweise auf eine ECE (57) und wird eine radikale Prostatektomie als Therapieoption gewählt, bleibt die Entscheidung über die chirurgische Technik eine Herausforderung. Der Operateur sollte das Risiko einer R1-Resektion gegen die Vorteile einer nervenschonenden Operation abwägen (55, 58).

Zur Berechnung des individuellen ECE-Risikos werden die folgenden präoperativen Parameter herangezogen: der PSA-Wert, der höchste ISUP-Grad sowie der maximale Infiltrationsgrad der Prostatastanzbiopsie (≤ 50 % versus > 50 %). Zusätzlich wird das mpMRT-Ergebnis hinsichtlich einer möglichen ECE berücksichtigt. Da das Nomogramm eine seitenspezifische Einschätzung ermöglicht, werden sämtliche Variablen ebenfalls getrennt für jede Seite betrachtet. Dies bedeutet, dass der höchste ipsilaterale ISUP-Grad, der maximale Infiltrationsgrad sowie die in der mpMRT dokumentierte ipsilaterale ECE in die Modellierung einfließen. Patienten mit einer neoadjuvanten Hormon- oder Strahlentherapie werden von der

Analyse ausgeschlossen. In der internen Validierung erzielte das Martini-Nomogramm eine AUC von 0,821 und zeigte somit eine gute prädiktive Genauigkeit. Es konnte belegt werden, dass das Modell unter Berücksichtigung der mpMRT-Befunde eine wertvolle Entscheidungshilfe für Chirurgen darstellt, um das Risiko einer ECE abzuschätzen und die Technik der nervenschonenden RPE entsprechend anzupassen. Ein vorgeschlagener Grenzwert von 20 % für die Indikation zur nervenschonenden Operation konnte das Risiko positiver Resektionsränder minimieren (52). Die externe Validierung durch Soeterik et al. bestätigte eine gute Vorhersagegenauigkeit des Nomogramms, wies jedoch auf eine unzureichende Kalibrierung hin. Bei Benutzung des Nomogramms wird hier ein Grenzwert von 25 % für ein nervenschonendes Operationsverfahren empfohlen, da damit die besten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität (82 %) und Spezifität (58 %) erzielt wurden (59).

1.4 Therapie des Prostatakarzinoms

1.4.1 Risikoklassifikationen

Die Therapie des PCa orientiert sich maßgeblich an Risikoklassifikationen, um eine individuell angepasste, stadiengerechte Behandlung zu gewährleisten und sowohl eine Über- als auch Untertherapie zu vermeiden (7). Im Jahr 1998 etablierten D'Amico et al. eine Risikostratifizierung für Patienten mit lokal begrenztem PCa (60) (T1/T2, N0, M0 (61)). Diese Einteilung basiert auf dem individuellen 5-Jahres-Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach RPE oder Strahlentherapie. Die D'Amico-Klassifikation berücksichtigt prätherapeutische Parameter wie den PSA-Wert, den Gleason-Score und das klinische Tumorstadium (60) und ist bis heute ein etabliertes Instrument in den internationalen Leitlinien der EAU (14).

Die Klassifikation unterteilt Patienten in drei Risikogruppen: Niedriges, intermediäres und hohes Risiko. In der Niedrig-Risiko-Gruppe müssen alle drei prognostischen Kriterien erfüllt sein. In der intermediären und hohen Risikogruppe genügt bereits das Vorliegen eines einzelnen dieser prätherapeutischen Faktoren (60).

Eine detaillierte Übersicht der Klassifikationskriterien nach D'Amico findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: D'Amico-Klassifikation (60)

Risikostratifizierung des lokal begrenzten PCa nach D'Amico			
Rezidivrisiko	Prätherapeutische Befunde		
	PSA-Wert (ng/ml)	Gleason-Score	Klinisches Tumorstadium
Niedriges Risiko	≤10	6	T1c oder T2a
Intermediäres Risiko	>10-20	7	T2b
Hohes Risiko	>20	≥8	T2c

Eine weitere, in den Leitlinien beschriebene und in der urologischen Praxis häufig verwendete Klassifikation ist die Risikostratifizierung nach dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN), die neben dem lokal begrenzten PCa auch das lokal fortgeschrittene PCa berücksichtigt. Diese differenziert nicht nur zwischen niedrigen, intermediären und hohen Risikogruppen, sondern erweitert die Einteilung zusätzlich um die Kategorien sehr niedriges Risiko, günstiges und ungünstiges intermediäres Risiko sowie sehr hohes Risiko. Während für die Einordnung in die Gruppen mit sehr niedrigem, niedrigem und intermediärem Risiko mit günstigem Profil jeweils alle Kriterien erfüllt sein müssen, reicht in den übrigen Risikokategorien bereits das Vorliegen eines einzelnen Faktors aus. Eine Ausnahme bildet das sehr hohe Risiko, für das die gleichzeitige Erfüllung von mindestens zwei Kriterien erforderlich ist (7, 14). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die klinischen und pathologischen Kriterien, die zur Einordnung in die jeweiligen Risikogruppen herangezogen werden.

Tabelle 3: Risikostratifizierung nach NCCN (7)

Risikostratifizierung des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa nach NCCN	
Rezidivrisiko	Klinische und pathologische Kriterien
Sehr niedriges Risiko	cT1c ISUP 1 PSA <10 ng/ml <3 positive Biopsien ≤50 % Tumorinfiltration pro Biopsie PSA-Dichte <0,15 ng/ml/g
Niedriges Risiko	cT1c oder cT2a ISUP 1 PSA <10 ng/ml

Intermediäres Risiko	cT2b oder cT2c ISUP 2 oder 3 PSA 10-20 ng/ml	Günstig	1 intermediärer Risikofaktor ISUP 1 oder 2 <50 % positive Biopsien
		Ungünstig	2 oder 3 intermediäre Risikofaktoren ISUP 3 ≥50 % positive Biopsien
Hohes Risiko	cT3 oder cT4 ISUP 4 oder 5 PSA >20 ng/ml		
Sehr hohes Risiko	cT3 oder cT4 ISUP 4 oder 5 PSA >40 ng/ml		

1.4.2 Therapieoptionen des Prostatakarzinoms

Die Wahl der optimalen Therapie beim PCa hängt maßgeblich vom Tumorstadium und dem Gesundheitszustand des Patienten ab. Für Patienten mit einem lokal begrenzten PCa aus der Niedrigrisikogruppe nach D'Amico (60) beziehungsweise aus der sehr niedrigen bis niedrigen Risikogruppe nach NCCN (7) stellt die Active Surveillance (AS) eine kurativ intendierte Behandlungsstrategie dar (62). In einer prospektiven Studie mit 1.818 Männern unter AS zeigten Tosoian et al., dass das Risiko für eine Metastasierung oder einen krebsbedingten Tod über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren mit <1 % äußerst gering war (62). Um einen möglichen Tumorprogress nicht zu übersehen, erfolgten regelmäßige PSA-Kontrollen sowie eine DRU im sechsmonatigen Abstand. Das Ziel der AS besteht darin, eine Übertherapie klinisch insignifikanter Tumoren und deren Nebenwirkungen zu vermeiden, ohne die Erfolgsaussichten einer gegebenenfalls erforderlichen kurativen Behandlung zu beeinträchtigen (62). Die Ergebnisse der prospektiven PROTECT-Studie zeigten an mehreren Zentren, dass bei guter Langzeitüberlebensrate der so überwachten Patienten nur circa 60 % eine aktive Therapie benötigen, die anderen 40 % der Patienten vermeiden die Nebenwirkungen aggressiverer Therapien (12). Allerdings kann diese Strategie für viele Patienten eine psychische Belastung darstellen, da trotz der Krebsdiagnose zunächst auf eine aktive Behandlung verzichtet wird (63). Als alternative kurative Therapieoptionen stehen für Patienten mit lokal begrenztem PCa die RPE sowie die Strahlentherapie zur Verfügung (64). Letztere kann entweder extern (perkutan) oder in Form einer Brachytherapie (intern)

erfolgen (65). In einer randomisierten Studie mit 1.643 Patienten aus der niedrigen bis mittleren Risikogruppe verglichen Hamdy et al. die drei oben genannten Behandlungsansätze über einen Zeitraum von zehn Jahren. Hinsichtlich der krebspezifischen Mortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,48$), jedoch war die Metastasierungsrate in der AS-Gruppe signifikant höher als nach RPE oder perkutaner Strahlentherapie ($p=0,004$) (64). Beim Vergleich der Strahlentherapieformen fanden Kupelian et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen einer perkutanen Bestrahlung (≥ 72 Gray) und der Brachytherapie hinsichtlich der onkologischen Kontrolle ($p < 0,001$) (65). Dennoch wird in der deutschen S3-Leitlinie bei günstigem intermediären Risikoprofil eine Brachytherapie als Monotherapie vorgeschlagen, während den Patienten mit ungünstigem intermediären Risikoprofil eine Kombinationstherapie aus perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie empfohlen wird (7). Zudem ist eine Kombination der Strahlentherapie mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) insbesondere für Patienten mit einem hohen Risikoprofil vorteilhaft, sofern keine schwerwiegenden Komorbiditäten vorliegen, die den Einsatz einer ADT beschränken (66, 67). Nach aktueller S3-Leitlinie kann ebenfalls bei lokal fortgeschrittenem PCa und einer Lebenserwartung von über zehn Jahren die RPE oder Strahlentherapie als Bestandteil einer multimodalen Therapie angeboten werden (7).

Die posttherapeutische Lebensqualität wird im Wesentlichen durch therapiebedingte Nebenwirkungen beeinflusst. Während nach RPE Inkontinenz und erektile Dysfunktion die relevantesten, langfristigen Nebenwirkungen darstellen, leiden Patienten nach perkutaner Strahlentherapie häufiger unter intestinalen Symptomen wie zum Beispiel Diarrhö und Proktitis (68). Der Erhalt der erektilen Funktion kann durch eine nervenschonende Operationsmethode begünstigt werden, wobei stets das Risiko positiver Resektionsränder abgewogen werden muss (52). Eine ausführliche Patientenaufklärung ist daher essenziell (7).

Bei metastasiertem PCa mit Lymphknotenmetastasierung oder systemischer Metastasierung kommt eine multimodale Therapie im Sinne einer medikamentösen ADT in Kombination mit modernen, gezielten Therapieansätzen zum Einsatz. Hierzu zählen taxanbasierte Chemotherapien, PARP-Inhibitoren wie Olaparib, die PSMA-Radioligandentherapie, Androgenrezeptorblocker der neuen Generation sowie die Immuntherapie beispielsweise mit Checkpoint-Inhibitoren (7, 14).

Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine kurative Therapie, kann Watchful Waiting (WW) als Option erwogen werden. Diese Strategie verfolgt einen palliativen, abwartenden Ansatz mit symptomorientierter Behandlung und verzichtet auf regelmäßige PSA-Kontrollen. WW wird vor allem bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten und einer eingeschränkten

Lebenserwartung unter zehn Jahren empfohlen (69). Eine sofortige Androgendeprivation kann das progressionsfreie Überleben verbessern und die Lebensqualität erhalten, wobei das Nebenwirkungsprofil sorgfältig abzuwägen ist (70).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Studie ist die Definition eines Grenzwerts im präoperativen MSKCC-Nomogramm sowie im Martini-Nomogramm zur Vorhersage einer ECE. Dadurch soll die klinische Entscheidungsfindung für ein nervenschonendes Operationsverfahren im Rahmen der roboter-assistierten radikalen Prostatektomie (RARP) erleichtert werden. (52). Ein empfohlener Grenzwert soll Ärztinnen und Ärzte bei der Planung der operativen Therapie unterstützen, um sowohl onkologische als auch funktionelle Ergebnisse für die Patienten zu optimieren.

Darüber hinaus wird untersucht, ob die Sensitivität zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen weiter verbessert werden kann. Die deutsche S3-Leitlinie zum PCa weist darauf hin, dass aufgrund fehlender aktueller Evidenz keine eindeutige Empfehlung zur Indikation einer Lymphadenektomie gegeben werden kann. Die Entscheidung erfordert eine sorgfältige Abwägung zwischen dem potenziellen kurativen und diagnostischen Nutzen bei positivem Lymphknotenbefund sowie den Risiken einer unnötigen Intervention bei negativem Befund (7). Mit der Definition eines Grenzwerts im MSKCC-Nomogramm, ab dem eine roboter-assistierte Lymphadenektomie sinnvoll erscheint, soll diese Arbeit eine hilfreiche Entscheidungsgrundlage für die klinische Praxis liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign, -zeitraum, -lokalisation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine nicht-interventionelle, prospektive Beobachtungsstudie, die in Zusammenarbeit mit Privatdozent Dr. med. Thomas Höfner, Dr. med. Katharina Böhm, Dr. med. Gregor Duwe und Doktorandin Daniela Nothhof an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 1. Mai 2020 bis zum 1. Juli 2024. Durch die kooperative Nutzung der Daten der beiden medizinischen Doktorandinnen Frau Nothhof und Frau Wiedmann ergeben sich folgende Betreuungszeiträume der Studie, die in Tabelle 4 dargestellt sind:

Tabelle 4: Übersicht Betreuungszeiten der Studie durch medizinische Doktorandinnen

	Zeitraum	Patienteneinschluss
Daniela Nothhof	05/2020 – 02/2022	1 - 126
Johanna Wiedmann	03/2022 – 07/2024	127 - 260

Die Studiengruppe um Doktorandin Daniela Nothhof beschäftigte sich mit der Sekundärevaluation des MSKCC-Nomogramms sowie des mpMRT-basierten Martini-Nomogramms im Hinblick auf deren Vorhersagegüte für das Vorliegen einer ECE bei der RPE, mit besonderem Fokus auf die Sensitivität.

Die Fortführung der Studie wurde sowohl zur Steigerung der Fallzahl als auch zur Ausweitung der Fragestellung angestrebt:

1. Ausreichende Fallzahl für die statistische Bestimmung eines klinisch nutzbaren Grenzwerts im präoperativen MSKCC- und Martini-Nomogramm, ab wann auf ein nervenschonendes Operationsverfahren aus onkologischer Sicht verzichtet werden sollte.
2. Ausreichende Fallzahl der Gruppe von Patienten mit pathologisch verifizierten Lymphknotenmetastasen zur Bestimmung eines Grenzwerts im MSKCC-Nomogramm, ab wann eine Lymphadenektomie sinnvoll ist.

Die ursprünglich angestrebte Rekrutierung von 400 Patienten konnte nicht vollständig erreicht werden, so dass die Rekrutierung nach Maßgabe der Studienleitung nach vierjährigem

Studienzeitraum beendet und eine abschließende Analyse durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte im Excel-Format und umfasste zum Zeitpunkt des Rekrutierungsendes 260 Patienten.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden männliche Patienten über 18 Jahren eingeschlossen, die gemäß den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (71) umfassend über die Studie aufgeklärt wurden und ihr schriftliches Einverständnis erteilt haben. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine zuvor durchgeführte mpMRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (mpMRT/US-Fusionsbiopsie) der Prostata mit histologisch gesichertem PCa. Zudem musste der Patient für ein roboter-assistiertes Operationsverfahren geeignet sein.

Ausschlusskriterien waren demnach eine fehlende MRT-Fähigkeit beziehungsweise das Fehlen einer mpMRT/US-Fusionsbiopsie der Prostata sowie eine fehlende Eignung für ein roboter-assistiertes Operationsverfahren. Ebenfalls führte eine neoadjuvante Hormon- oder Strahlentherapie der Prostata zum Studienausschluss. Abbildung 2 fasst die gesamte Studienpopulation mit den Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

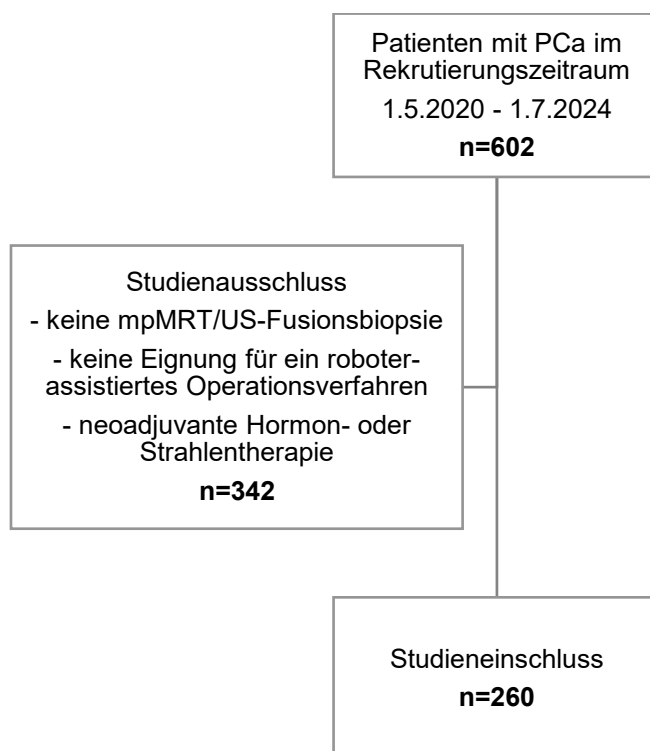


Abbildung 2: Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Datenerfassung

2.3.1 mpMRT/US-Fusionsbiopsie

Die mpMRT/US-Fusionsbiopsie ist eine moderne Biopsiemethode, bei der zuvor akquirierte mpMRT-Bilder in Echtzeit mit Ultraschallaufnahmen fusioniert werden. Diese Technik ermöglicht eine Kombination der hochauflösenden anatomischen und funktionellen Bildgebung der mpMRT mit der Sonographie, wodurch eine präzisere Lokalisation verdächtiger Areale innerhalb der Prostata gewährleistet wird.

Die Durchführung der mpMRT/US-Fusionsbiopsie erfolgt in vier aufeinanderfolgenden Schritten, die in einem Review von Das et al. anschaulich beschrieben werden (72). Zunächst erfolgt eine computergestützte Analyse der mpMRT-Bilder mittels Bildverarbeitungssoftware zur Identifikation suspekter Läsionen. Anschließend wird durch Segmentierung ein dreidimensionales Modell der Prostata erstellt. Im zweiten Schritt erfolgt die Ultraschall-Untersuchung, bei der zweidimensionale Ultraschallbilder akquiriert und ebenfalls segmentiert werden, um ein dreidimensionales Rekonstrukt der Prostata zu generieren. Der dritte Schritt umfasst die Fusion der mpMRT-Bildern mit den dreidimensionalen Ultraschallbildern, wobei die identifizierten Indexläsionen aus der mpMRT-Bildgebung präzise auf die Ultraschallbilder übertragen werden. Dies ermöglicht eine gezielte Lokalisation verdächtiger Areale. Im letzten Schritt erfolgt die Biopsie: Zunächst wird eine systematische 12-Stanzbiopsie durchgeführt, gefolgt von einer gezielten Probenentnahme aus den fusionierten Zielregionen (72).

In der vorliegenden Studie wurden sowohl intern als auch extern durchgeführte mpMRT/US-Fusionsbiopsien ausgewertet. Erfasst wurden die Anzahl der PI-RADS-Läsionen, die Gesamtzahl der Biopsien sowie die Anzahl positiver und negativer Stanzbiopsien, jeweils getrennt nach Seitenangabe. Zudem wurde die maximale Tumordinfiltration pro Stanze dokumentiert. Hinweise auf eine ECE, eine SVI oder eine Perineuralscheideninfiltration (Pn1) wurden ebenfalls berücksichtigt.

2.3.2 MSKCC-Nomogramm

Wie bereits in Abschnitt 1.3.2 beschrieben, war das MSKCC-Nomogramm über ein webbasiertes Internettool jederzeit unter https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op abrufbar (48). Zur Berechnung des Risikos für eine ECE, eine SVI und eine Lymphknoteninfiltration wurden folgende Parameter berücksichtigt: Alter des Patienten, aktueller PSA-Wert, höchster Gleason-Score, klinisches Tumorstadium sowie die Anzahl positiver und negativer Stanzbiopsien. Vor der Eingabe dieser Variablen musste eine

neoadjuvante Hormon- oder Strahlentherapie ausgeschlossen werden. (48). Die berechneten Wahrscheinlichkeiten für organbegrenztes Wachstum, ECE, Lymphknoteninfiltration und SVI wurden anschließend in die Daten-Tabelle übertragen.

2.3.3 Martini-Nomogramm

Wie bereits in Abschnitt 1.3.3 ausführlich beschrieben, wurden die Variablen des Martini-Nomogramms seitenspezifisch analysiert. Zur Berechnung des Risikos für eine ECE und eine SVI wurden folgende Parameter berücksichtigt: Aktueller PSA-Wert, höchster ipsilateraler ISUP-Grad, maximaler Infiltrationsgrad einer Stanzbiopsie ($\leq 50\%$ versus $>50\%$), sowie der Verdacht auf eine ipsilaterale ECE und SVI in der mpMRT. Zunächst erfolgte die Risikoermittlung für die rechte, anschließend für die linke Prostataseite. Patienten mit einer neoadjuvanten Hormon- oder Strahlentherapie wurden aus der Studie ausgeschlossen (52). Die berechneten Wahrscheinlichkeiten für eine ECE und eine SVI wurden anschließend in die Excel-Tabelle übertragen.

2.3.4 Studienfragebogen

Zur Erhebung der Patientendaten wurde ein eigens für diese Studie entwickelter, standardisierter Fragebogen verwendet (siehe Anhang unter 7.1). Dieser gliedert sich grundsätzlich in zwei Teile. Nach Einschluss des Patienten in die Studie erfolgte die prospektive Erfassung des ersten Teils, in dem studienrelevante Patientendaten dokumentiert wurden. Dazu zählten Alter, PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, Befund der DRU, Prostatagröße sowie der International Index of Erectile Function (IIEF), der zur Bewertung der präoperativen erektilen Funktion herangezogen wurde (73). Zusätzlich wurden die Ergebnisse der mpMRT/US-Fusionsbiopsie erfasst, darunter Gleason-Score, ISUP-Grad, Anzahl positiver und negativer Stanzbiopsien sowie die maximale Tumordinfiltration. Auch das Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration wurde dokumentiert. Hinweise auf eine ECE oder eine SVI wurden den Befunden der mpMRT entnommen und entsprechend im Fragebogen notiert. Schließlich wurden die berechneten Wahrscheinlichkeiten des MSKCC- und Martini-Nomogramms in den vorgesehenen Feldern festgehalten. Der Fragebogen war mit einem individuellen Patientenbarcode versehen und wurde als fester Bestandteil der Patientenakte geführt. Unmittelbar vor der RARP hatte der Operateur die Möglichkeit, die Ergebnisse der Nomogramme im Fragebogen einzusehen, seine klinische Entscheidung zur Operationsstrategie zu treffen und wurde gebeten, den zweiten Abschnitt auszufüllen. Dort dokumentierte er seine Entscheidung bezüglich eines nervenschonenden Operationsverfahrens und/oder einer Lymphadenektomie. Dabei wurde zusätzlich festgehalten, ob diese Entscheidung auf Basis der Nomogramm-Ergebnisse oder aus anderen

Gründen wie beispielsweise Patientenwunsch, IIEF-Wert, DRU, Bildgebung oder dem Vorliegen einer Pn1-Situation, getroffen wurde.

2.3.5 Roboter-assistierte radikale Prostatektomie

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten unterzogen sich einer RARP, die unter Verwendung des daVinci® X- oder Xi-Operationssystems durchgeführt wurde. Der Eingriff erfolgte minimalinvasiv über mehrere kleine Inzisionen im Abdominalbereich, durch die die roboter-assistierte sowie laparoskopischen Instrumente und die Kamera eingeführt wurden. Diese Methode ermöglicht eine intraperitoneale dreidimensionale Visualisierung des Operationsfeldes und schafft optimale Bedingungen für die vollständige Entfernung der Prostata einschließlich der benachbarten Samenbläschen. Aufgrund der aktuellen Datenlage geben weder die S3-Leitlinie noch die Leitlinie der EAU eine klare Empfehlung für oder gegen eine nervenschonende Operation ab. Es wird lediglich beschrieben, dass präoperative, klinische Risikofaktoren bei der individuellen Entscheidungsfindung dazu beitragen, das Risiko für eine ECE abzuschätzen. Bei hohem Risiko sollte auf eine Nervenschonung verzichtet werden (7, 14). Liegt das Risiko dagegen niedrig, sollte die Präparation entlang der Prostatakapsel erfolgen, um das neurovaskuläre Bündel zu erhalten (54).

Da eine R1-Resektion mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert ist, sollte stets eine vollständige Tumorsektion mit tumorfreien Resektionsrändern angestrebt werden (58). Auch die Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft an zertifizierten PCa-Zentren fordern als Qualitätskriterium (Erhebungsbogen) eine maximale Rate an 15 % R1-Resektionen von allen in einem Jahr operierten pT2-PCa (74).

Laut aktueller S3-Leitlinie kann bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei einem hohen bis sehr hohen Risiko nach NCCN wird hingegen eine Lymphadenektomie empfohlen (7). Auch die EAU-Leitlinien sprechen sich in diesem Zusammenhang für eine erweiterte Lymphadenektomie aus, bei der die Lymphknoten im Bereich der Arteria und Vena iliaca externa, der Fossa obturatoria sowie entlang der Arteria iliaca interna entfernt werden (14).

Die entnommenen Gewebepreparate wurden postoperativ zur histopathologischen Untersuchung in das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz eingesandt. Der endgültige Pathologiebefund umfasste das TNM-Stadium, den postoperativen Gleason-Score sowie den Resektionsrandstatus. Diese Parameter wurden zur späteren Vergleichsanalyse in die Daten-Tabelle übertragen.

2.4 Ethik- und Datenschutzvotum

Die durchgeführte Studie wurde unter der Antragsnummer 2020-14803 von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz am 23. Januar 2020 geprüft und mit einem zustimmenden Votum bewertet.

Die Verarbeitung der personenbezogenen Daten erfolgte auf Grundlage des Datenschutzkonzeptes der Universitätsmedizin Mainz. Alle an der Studie beteiligten Personen waren gemäß § 8 Landesdatenschutzgesetz Rheinland-Pfalz zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet.

2.5 Statistische Methoden

Die Erhebung und Dokumentation der Studiendaten erfolgten mittels Microsoft Excel für Microsoft 365 (Version 2501, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die prospektive Datenerfassung fand in tabellarischer Form statt, wobei jeder Studienpatient eine eigene Zeile und jede Variable eine separate Spalte erhielt. Zur Sicherstellung der Datenintegrität wurden diese regelmäßig auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft. Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics (Version 29.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) als Software verwendet. Neben der deskriptiven Statistik wie Häufigkeitsverteilungen wurden ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) durchgeführt, um optimale Grenzwerte für die oben genannten Nomogramme zu ermitteln und die klinische Entscheidungsfindung hinsichtlich eines nervenschonenden Operationsverfahrens und einer Lymphadenektomie zu untersuchen.

2.5.1 Häufigkeitsverteilungen

Die statistische Beschreibung der Stichprobe erfolgte anhand von Häufigkeitsverteilungen und geeigneten Kenngrößen der deskriptiven Statistik. Dazu zählen Zentralmaße wie Mittelwert und Median, Lagemaße wie Minimum, Maximum und Quartile (25., 50. und 75. Perzentil) sowie Streuungsmaße wie die Standardabweichung. Kategoriale Variablen wurden als relative und absolute Häufigkeiten angegeben, wodurch ein direkter prä- und postoperativer Vergleich möglich war (75). Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte in Form von Balkendiagrammen und Boxplots, die mit SPSS erstellt wurden. Mithilfe von Kreuztabellen ließen sich Häufigkeiten strukturiert darstellen, um Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen zu analysieren (75).

2.5.2 Testgütekriterien

Die Aussagekraft eines neuen Grenzwerts im Nomogramm kann anhand von Testgütekriterien wie Sensitivität und Spezifität beurteilt werden. Diese Werte lassen sich mithilfe einer Vierfeldertafel berechnen, die in Tabelle 5 dargestellt ist (76).

Tabelle 5: Allgemeine Vierfeldertafel

	Nomogramm			
Ist-Zustand	$\geq$ Grenzwert	$<$ Grenzwert		
Krank +	Richtig positiv	Falsch negativ	Krank	$\rightarrow$ Sensitivität
Gesund -	Falsch positiv	Richtig negativ	Gesund	$\rightarrow$ Spezifität
	Positiv	Negativ	Gesamt	

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig-positiven Fälle im Verhältnis zu allen tatsächlich Betroffenen, während die Spezifität den Anteil der richtig-negativen Fälle im Verhältnis zu allen Nicht-Betroffenen angibt. Obwohl in dieser Arbeit nicht im klassischen Sinne zwischen 'krank' und 'gesund' unterschieden wird, soll diese Terminologie exemplarisch für den Ist-Zustand 'ECE ja/nein' sowie 'N1/N0' verwendet werden. Mithilfe der Accuracy lässt sich die Gesamtleistung bewerten, indem die richtig-positiven und richtig-negativen Fälle im Verhältnis zur Gesamtzahl der getesteten Fälle betrachtet werden (76).

2.5.3 Receiver Operating Characteristic-Analyse

Die ROC-Analyse ist eine statistische Methode, die veranschaulicht, wie gut ein diagnostischer Test zwischen zwei Zuständen, beispielsweise 'krank' und 'gesund', unterscheiden kann. Dabei werden die Häufigkeiten richtig-positiver Fälle (Sensitivität) und falsch-positiver Fälle (1-Spezifität) miteinander verglichen (76).

Wie in Abschnitt 1.2.5 bereits erwähnt, spricht man ab einem pT3-Stadium von einer ECE. Durch die Umwandlung der ordinalen Tumorstadien pT1, pT2, pT3 und pT4 in eine binäre Variable konnte zwischen 'ECE ja' ($\geq$ pT3) und 'ECE nein' ($<$ pT3) unterschieden werden. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine ECE im MSKCC- und Martini-Nomogramm wurde als metrische Variable (in Prozent, %) direkt in die ROC-Analyse einbezogen. Die Ergebnisse wurden in einem Diagramm in Form einer ROC-Kurve dargestellt, die die Koordinatenpunkte aller anhand der Testergebnisse gemessenen Schwellenwerte mit '1-Spezifität' auf der x-Achse und 'Sensitivität' auf der y-Achse verbindet. Mithilfe des Youden-Index, der einen

Kompromiss zwischen Sensitivität und 1-Spezifität herstellt, wurde der bestmögliche Grenzwert ermittelt. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 1 für ein optimales Vorhersagemodell steht (76). Die Berechnung erfolgte anhand der folgenden Formel:

Youden-Index = Sensitivität + (Spezifität – 1) (77).

Entsprechend dem oben beschriebenen Verfahren wurde zunächst ein optimaler Grenzwert für das Vorliegen einer ECE im MSKCC-Nomogramm sowie seitengetrent im Martini-Nomogramm ermittelt. Anschließend erfolgte die Anwendung des gleichen methodischen Vorgehens zur Bestimmung eines optimalen Grenzwerts für die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls im MSKCC-Nomogramm. Hierbei wurde aus den Stadien N0, N1 und Nx eine binäre Variable gebildet: 'Lymphknoteninfiltration ja' (N1) und 'Lymphknoteninfiltration nein' (N0). Patienten, bei denen auf eine Lymphadenektomie verzichtet wurde (Nx), wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Zur ROC-Analyse wird jeweils die AUC angegeben, um die Gesamtgüte des MSKCC- und Martini-Nomogramms zu bewerten. Sie spiegelt im Wesentlichen die durchschnittliche Sensitivität über den gesamten Spezifitätsbereich wider und liegt zwischen 0 und 1. Ein AUC-Wert über 0,5 gilt allgemein als aussagekräftig, wobei höhere Werte auf eine bessere Fähigkeit des Tests hinweisen, zwischen Fällen mit niedrigem und hohem Risiko zu unterscheiden. Mit Angabe des 95 %- Konfidenzintervalls wird die Streuung möglicher Werte um den tatsächlichen Wert angegeben. Eine Übersicht über die Interpretation des AUC-Wertes ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Interpretation der Area Under the Curve (76)

AUC	Interpretation
$0,9 \leq$	Sehr gut
$0,8 \leq \text{AUC} < 0,9$	Gut
$0,7 \leq \text{AUC} < 0,8$	Akzeptabel
$0,6 \leq \text{AUC} < 0,7$	Schlecht
$0,5 \leq \text{AUC} < 0,6$	Sehr schlecht
$< 0,5$	Nicht aussagekräftig

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilungen

Bei Diagnosestellung betrug das mittlere Alter der Patienten 66 ± 7 Jahre. Der PSA-Wert lag im Median bei 7,75 ng/ml (Interquartilrange (IQR) 5,73 - 12,75) und das Prostatavolumen bei 46 ml (IQR 34 - 65). Der durchschnittliche IIEF-Wert belief sich auf 15 ± 7 , wobei zu berücksichtigen ist, dass 28 Patienten den entsprechenden Fragebogen nicht ausgefüllt haben, so dass die Auswertung des IIEF-Wertes auf 232 Patienten basiert. Eine Übersicht der oben genannten deskriptiven Parameter stellt Tabelle 7 dar.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik - Alter, PSA, Volumen und IIEF

	Alter (Jahre)	PSA (ng/ml)	Volumen (ml)	IIEF
Anzahl	260	260	260	232
Minimum	45	0,5	10	0
Maximum	81	91	233	25
Mittelwert	66,23	11,07	54,64	14,83
Median	66	7,75	46	16
Standardabweichung	6,93	10,76	31,78	7,28
25. Perzentile	62	5,725	34	9
50. Perzentile	66	7,75	46	16
75. Perzentile	71	12,75	65	21

Tabelle 8 zeigt, dass die berechnete Wahrscheinlichkeit für eine ECE im MSKCC-Nomogramm im Median bei etwa 48 % (IQR 27 - 74) lag. Für eine SVI und eine Lymphknoteninfiltration ergaben sich Werte von 5 % (IQR 1 - 16) beziehungsweise 6 % (IQR 2 - 17).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik zum MSKCC-Nomogramm – ECE, SVI und Lymphknoteninfiltration

	ECE (%)	SVI (%)	Lymphknoteninfiltration (%)
Anzahl	260	260	260
Minimum	6	1	1

Maximum	99	90	93
Mittelwert	50,52	12,79	13,63
Median	48	5	6
Standardabweichung	26,55	18,63	18,34
25. Perzentile	27	1	2
50. Perzentile	48	5	6
75. Perzentile	73,75	16	16,75

Tabelle 9 bezieht sich auf das Martini-Nomogramm. Der Medianwert für eine ECE für die rechte Seite der Prostata lag bei 12 % (IQR 3 - 33) und für die linke Seite bei 9 % (IQR 2 - 35). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für eine SVI betrug im Median auf beiden Seiten der Prostata etwa 3 % (IQR rechts: 1 - 13, IQR links: 1 - 12).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik zum Martini-Nomogramm – ECE und SVI

	ECE rechts (%)	SVI rechts (%)	ECE links (%)	SVI links (%)
Anzahl	260	260	260	260
Minimum	0	0	0	0
Maximum	87,58	90,79	87,58	90,79
Mittelwert	20,67	11,17	20,63	11,93
Median	11,74	2,98	9,01	2,54
Standardabweichung	23,81	18,37	26,57	21,50
25. Perzentile	2,84	0,75	2,49	0,59
50. Perzentile	11,74	2,98	9,01	2,54
75. Perzentile	32,83	12,56	34,59	12,08

3.1.1 Deskriptive prä- und postoperative Analyse

Die präoperative Analyse basierte auf dem mpMRT-Befund und der mpMRT/US-Fusionsbiopsie, während die postoperative Analyse anhand des RPE-Pathologieberichts erfolgte. Präoperativ wurde in 76,2 % der Fälle ein cT1c-Stadium diagnostiziert, während 3,1 % der Patienten ein cT3a- oder höheres Stadium aufwiesen. In 99 Fällen (38,1 %) wurde im mpMRT ein Verdacht auf eine ECE geäußert. Postoperativ zeigte die histologische

Untersuchung in 79 Fällen eine ECE. Somit wurden in 30,4 % der Fälle ein pT3a- oder höheres Stadium nachgewiesen.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der T-Stadium vor und nach der Operation. Die Darstellung erfolgt ausschließlich deskriptiv und soll rein die Anzahl der klinischen und pathologischen Stadien verdeutlichen.

Tabelle 10: Klinisches und pathologisches T-Stadium

T-Stadium	Klinisches Stadium		Pathologisches Stadium	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
T1c	198	76,2	-	-
T2a	36	13,8	19	7,3
T2b	12	4,6	1	0,4
T2c	6	2,3	161	61,9
T3a	6	2,3	51	19,6
T3b	2	0,8	28	10,8
Gesamt	260	100	260	100

Präoperativ ergaben sich bei 23 Patienten im mpMRT Hinweise auf eine SVI (8,8 %). Postoperativ zeigte sich in 28 Fällen histopathologisch eine SVI (10,8 %). In der mpMRT/US-Fusionsbiopsie bestand in 58 Fällen (22,3 %) der Verdacht auf eine Perineuralscheideninfiltration. Postoperativ wurden in 203 Fällen (78,1 %) eine Pn1-Situation im Pathologiebericht dokumentiert. Im mpMRT wurden bei 25 Patienten präoperativ suspekt vergrößerte Lymphknoten festgestellt (9,6 %). Eine N1-Situation bestätigte sich in 8 dieser Fälle (32 %). Der Operateur führte in 151 Fällen eine Lymphadenektomie durch, wobei insgesamt 25 Patienten eine N1-Situation aufwiesen (16,6 %). Die Entscheidung für oder gegen eine Lymphadenektomie erfolgte in 243 Fällen (93,5 %) auf Basis des Nomogramms. Bei 94 Patienten wurde auf die Lymphadenektomie verzichtet, so dass eine Beurteilung des Lymphknotenstatus nicht möglich ist. In 15 Fällen kam es zur Entfernung von Lymphknoten im periprostatichen Fettgewebe, jeweils mit pN0-Befund.

Tabelle 11 fasst die Anzahl der ECE-, SVI-, Pn1- und N1-Befunde vor und nach der Operation zusammen, wobei auch hier nur die deskriptive Darstellung berücksichtigt werden soll. Tabelle 12 zeigt die Gesamtanzahl der verschiedenen pN-Stadien auf.

Tabelle 11: Prä- und postoperativer Vergleich ECE, SVI, Pn1 und N1

	Klinisches Stadium		Pathologisches Stadium	
	Anzahl (n=260)	Prozent	Anzahl (n=260)	Prozent
ECE	99	38,1	79	30,4
SVI	23	8,8	28	10,8
Pn1	58	22,3	203	78,1
	Anzahl (n=260)	Prozent	Anzahl (n=25)	Prozent
cN1 und pN1	25	9,6	8	32
pN1 gesamt	-	-	25	9,6

Tabelle 12: Pathologisches N-Stadium

	Anzahl	Prozent
pN0	141	54,2
pN1	25	9,6
pNx	94	36,2
Gesamt	260	100

Der ISUP-Score nach der Stanzbiopsie und nach der RARP wurden ebenfalls miteinander verglichen. In beiden Fällen wurde der ISUP-Score 2 am häufigsten beobachtet – nach der Stanzbiopsie in 80 Fällen (30,8 %) und nach der RPE in 146 Fällen (56,2 %). Die Anzahl der verschiedenen ISUP-Stadien soll Tabelle 13 veranschaulichen.

Tabelle 13: ISUP-Score nach Stanzbiopsie und nach radikaler Prostatektomie

ISUP	Stanzbiopsie		Präparat nach Prostatektomie	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1	69	26,5	25	9,6
2	80	30,8	146	56,2
3	48	18,5	65	25
4	46	17,7	7	2,7
5	17	6,5	17	6,5
Gesamt	260	100	260	100

Tabelle 14 zeigt, dass bei 120 Patienten (46,15 %) der ISUP-Score nach Prostatektomie im Vergleich zur Stanzbiopsie unverändert blieb. In 72 Fällen (27,7 %) erfolgte eine Herabstufung des ISUP-Scores, während in 68 Fällen (26,15 %) ein Hochstufen festgestellt wurde. Dies wurde zusätzlich in Abbildung 3 in Form von Balkendiagrammen dargestellt.

Tabelle 14: Anteil einer Hoch- und Herabstufung des ISUP-Scores nach Stanzbiopsie und radikaler Prostatektomie

	Anzahl	Prozent
Keine Hoch-/Herabstufung	120	46,15
Herabstufung	72	27,7
Hochstufung	68	26,15
Gesamt	260	100

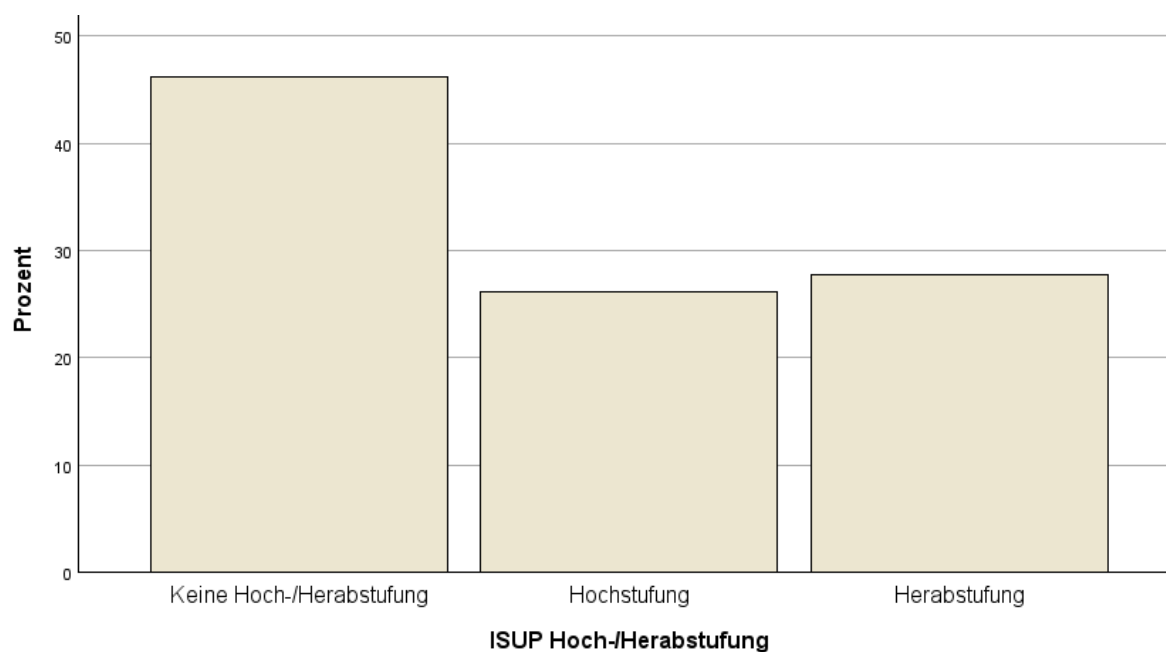


Abbildung 3: Balkendiagramm zum Hoch- und Herabstufen des ISUP-Scores nach Stanzbiopsie und radikaler Prostatektomie

Ein höheres Risiko für eine ECE im MSKCC- oder Martini-Nomogramm korrelierte mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Durchführung eines nervenschonenden Operationsverfahrens, wie in den unten dargestellten Boxplots in Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 ersichtlich ist.

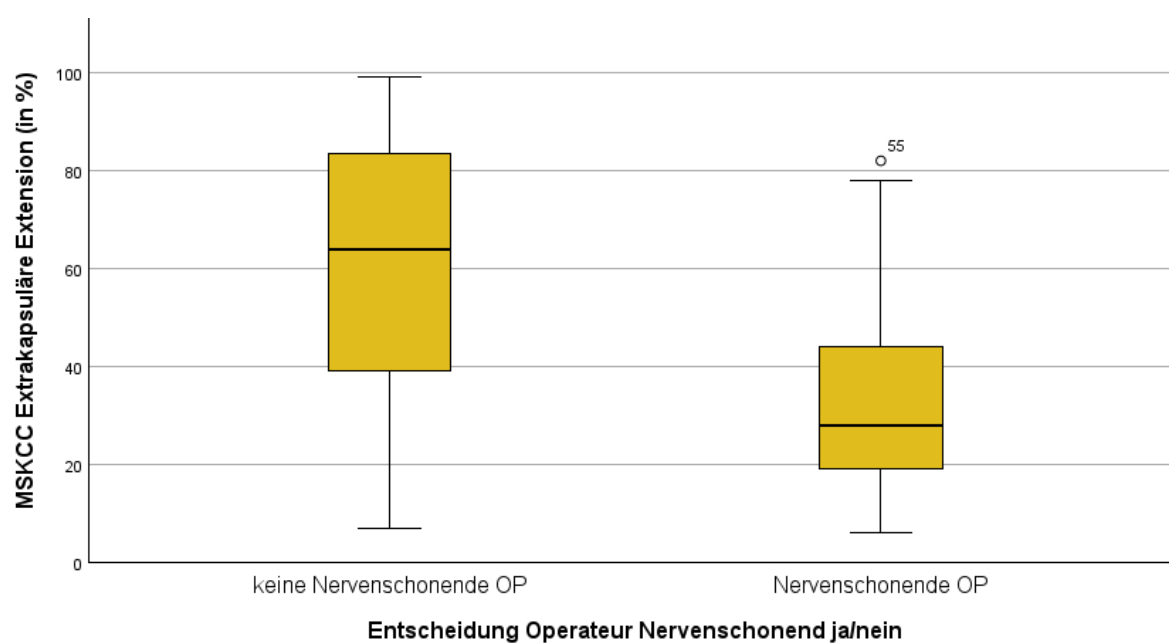


Abbildung 4: Boxplot Risiko ECE im MSKCC-Nomogramm und Nervenschonung

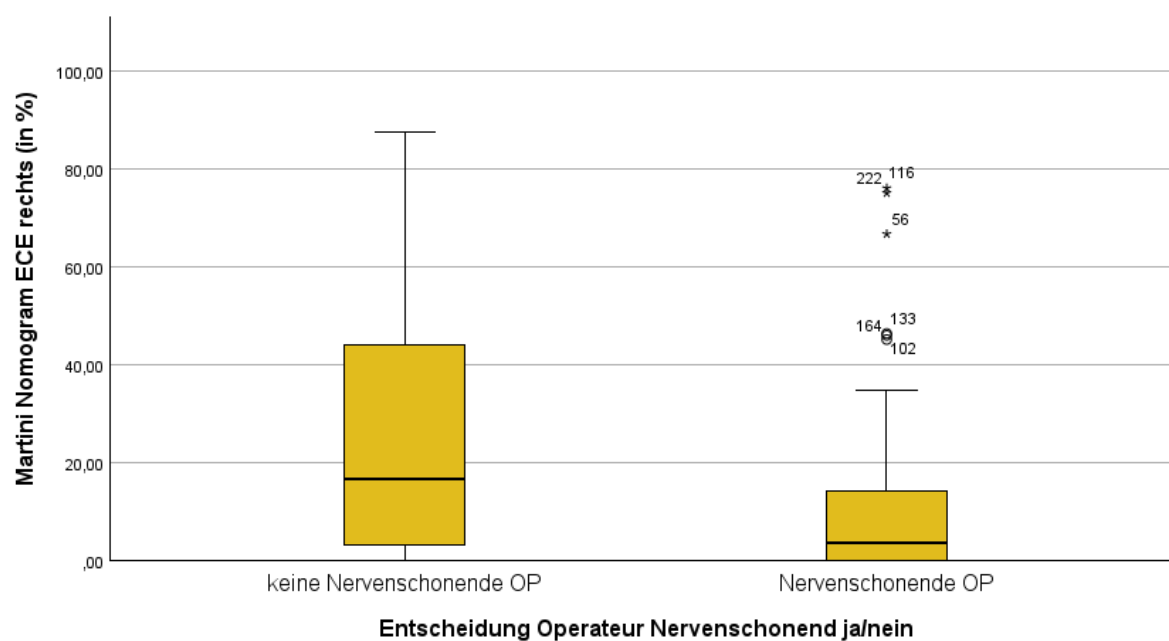


Abbildung 5: Boxplot Risiko ECE rechts im Martini-Nomogramm und Nervenschonung

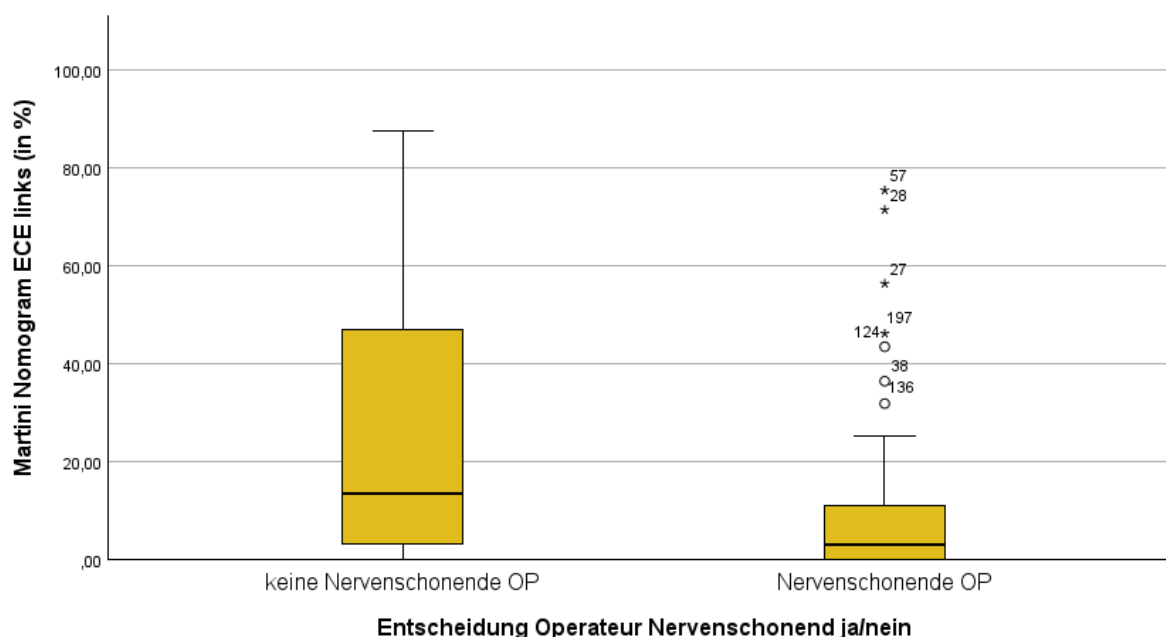


Abbildung 6: Boxplot Risiko ECE links im Martini-Nomogramm und Nervenschonung

In 167 Fällen wurde auf eine Nervenschonung verzichtet, wobei in 120 Fällen (71,9 %) eine R0-Resektion und in 39 Fällen (23,4 %) eine R1-Resektion histopathologisch bestätigt wurden. Entschied sich der Operateur für ein ein- oder beidseitiges nervenschonendes Operationsverfahren (n=93), konnte in 66 Fällen eine R0-Resektion erzielt werden (71 %). In 24 Fällen (25,8 %) wurden Resektionsränder mit mikroskopischen Tumorresiduen nachgewiesen. Eine Auflistung dessen findet sich in Tabelle 15 sowie eine visuelle Darstellung in Abbildung 7.

Tabelle 15: Entscheidung nervenschonendes Operationsverfahren und R-Status

	R0		R1		Rx		Gesamt
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
Nervenschonung ja	66	71	24	25,8	3	3,2	93
Nervenschonung nein	120	71,9	39	23,4	8	4,8	167
							260

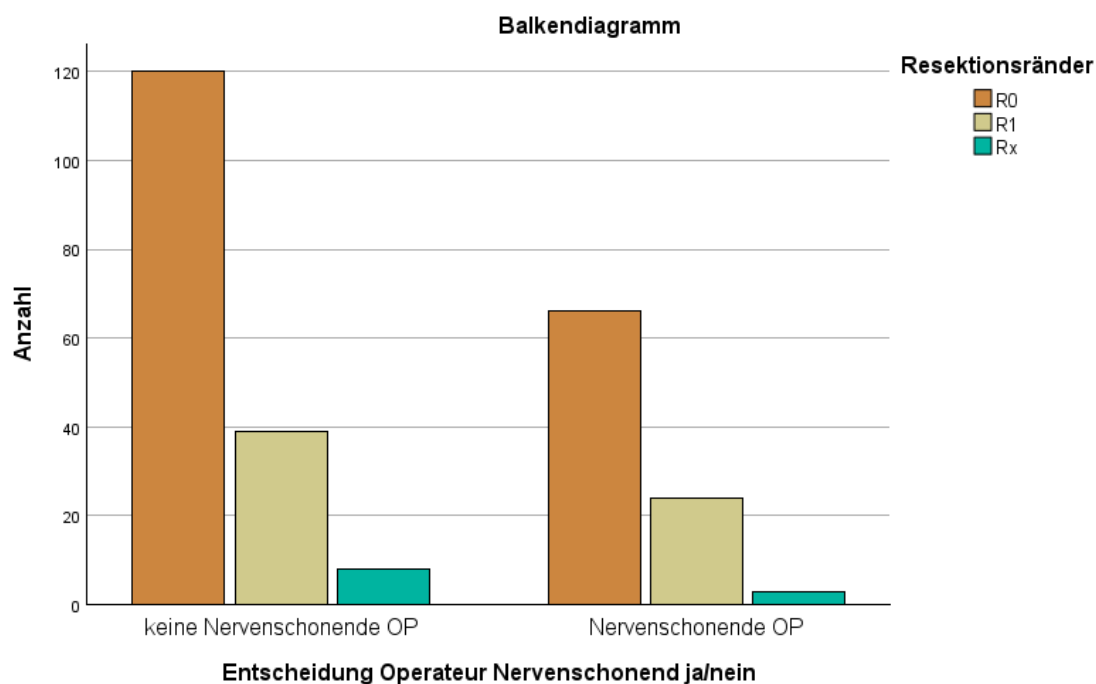


Abbildung 7: Balkendiagramm zur Entscheidung nervenschonendes Operationsverfahren und R-Status

3.2 ROC-Analyse zur Ermittlung eines optimalen Grenzwerts

3.2.1 Risiko extrakapsuläres Wachstum im MSKCC-Nomogramm

Zur Bestimmung eines optimalen Grenzwerts wurde wie oben bereits erwähnt eine ROC-Analyse durchgeführt. Dabei wurde als Testvariable die metrische Vorhersagewahrscheinlichkeit des MSKCC-Nomogramms für eine ECE verwendet. Die binäre Zielvariable, aufgelistet in Tabelle 16, war das Vorliegen eines Tumorstadiums $\geq pT3$ im Vergleich zu $< pT3$.

Tabelle 16: Binäre Zielvariable ECE

	Binäre Zielvariable	
	Anzahl	Prozent
$\geq pT3$	79	30
$< pT3$	182	70
Gesamt	260	100

Anhand eines Boxplots in Abbildung 8 wird deutlich, dass ein hohes Risiko für eine ECE im MSKCC-Nomogramm mit dem tatsächlichen Vorhandensein einer ECE im histologischen Präparat korreliert.

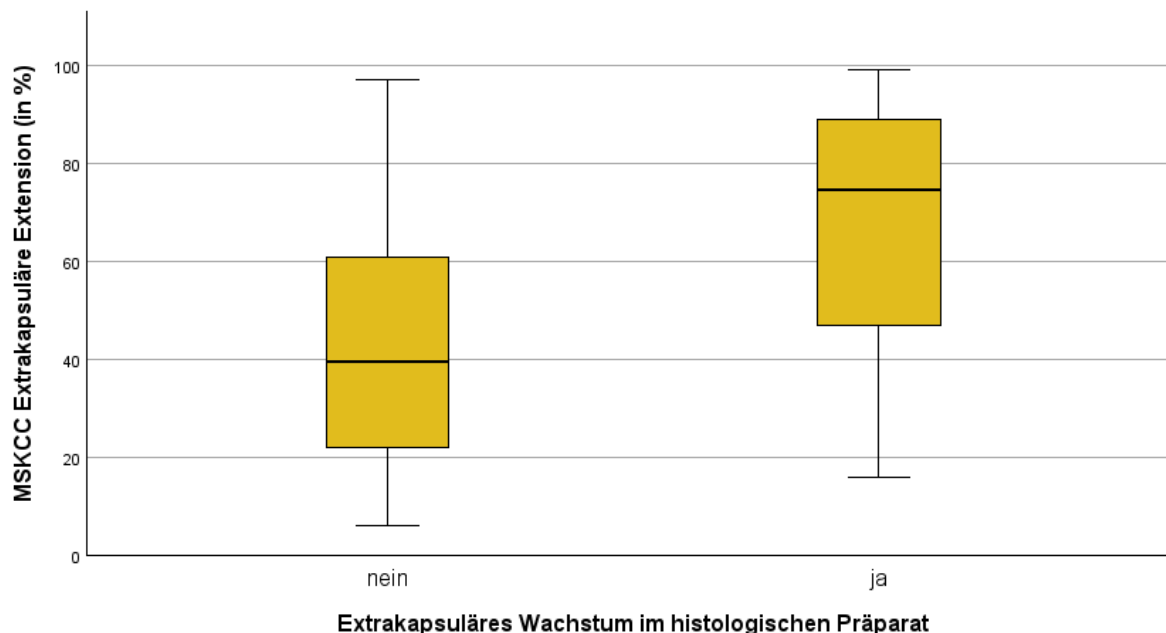


Abbildung 8: Boxplot Risiko ECE im MSKCC-Nomogramm und pT3-Situation

Die ROC-Kurve wurde erstellt, indem die Koordinatenpunkte aller getesteten Grenzwerte mit '1-Spezifität' auf der x-Achse und 'Sensitivität' auf der y-Achse verbunden wurden. Bei einem Youden-Index von 0,442 ergab sich der bestmögliche Grenzwert von 67,5 % mit einer Sensitivität von 60,8 %, einer 1-Spezifität von 16,6 % und einer Spezifität von 83,4 %. Die Koordinatentabelle zur Ermittlung des optimalen Grenzwerts befindet sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Koordinaten der ROC-Kurve für ECE im MSKCC-Nomogramm

Koordinaten der ROC-Kurve				
Variablen für Testergebnis:				
Vorhersagewahrscheinlichkeit MSKCC-Nomogramm	Sensitivität	1-Spezifität	Spezifität	Youden- Index
57,5	0,684	0,271	0,729	0,413
58,5	0,671	0,260	0,740	0,411
59,5	0,671	0,249	0,751	0,422

60,5	0,658	0,249	0,751	0,410
62,0	0,633	0,238	0,762	0,395
63,5	0,633	0,210	0,790	0,423
64,5	0,633	0,199	0,801	0,434
65,5	0,620	0,182	0,818	0,438
66,5	0,608	0,177	0,823	0,431
67,5	0,608	0,166	0,834	0,442
68,5	0,595	0,155	0,845	0,440
69,5	0,570	0,155	0,845	0,415
70,5	0,570	0,149	0,851	0,420
71,5	0,544	0,144	0,856	0,401
72,5	0,532	0,138	0,862	0,394
73,5	0,519	0,133	0,867	0,386
74,5	0,506	0,127	0,873	0,379
75,5	0,494	0,116	0,884	0,378
76,5	0,481	0,116	0,884	0,365

Zur Berechnung der Accuracy wurde eine Vierfeldertafel erstellt, anhand derer die richtig-positiven Fälle (n=48) und die richtig-negativen Fälle (n=151) addiert und durch die Gesamtzahl (n=260) geteilt werden konnten. So ergibt sich eine Accuracy von 76,5 %.

Tabelle 18 zeigt, dass bei einem Vorhersagegrenzwert von <67,5 % 151 Patienten keine ECE aufwiesen, während 31 Patienten eine ECE hatten. Bei einem Risiko von $\geq 67,5$ % hatten 48 Patienten eine pT3-Situation, wohingegen bei 30 Patienten ein niedrigeres Tumorstadium als pT3 vorlag. Ein Balkendiagramm in Abbildung 9 soll das Risiko einer ECE bei einem Grenzwert von 67,5 % im MSKCC-Nomogramm im Vergleich zur tatsächlich vorhandenen ECE im histologischen Präparat visualisieren und zusammenfassen.

Tabelle 18: Vierfeldertafel mit Grenzwert für ECE im MSKCC-Nomogramm

		Pathologisches T-Stadium		
		<pT3	≥pT3	Gesamt
Grenzwert <67,5 %	Anzahl	151 <i>Richtig negativ</i>	31 <i>Falsch negativ</i>	182
	Prozent	83	17	100
Grenzwert ≥67,5 %	Anzahl	30 <i>Falsch positiv</i>	48 <i>Richtig positiv</i>	78
	Prozent	38,5	61,5	100
Gesamt	Anzahl	181	79	260
	Prozent	69,6	30,4	100

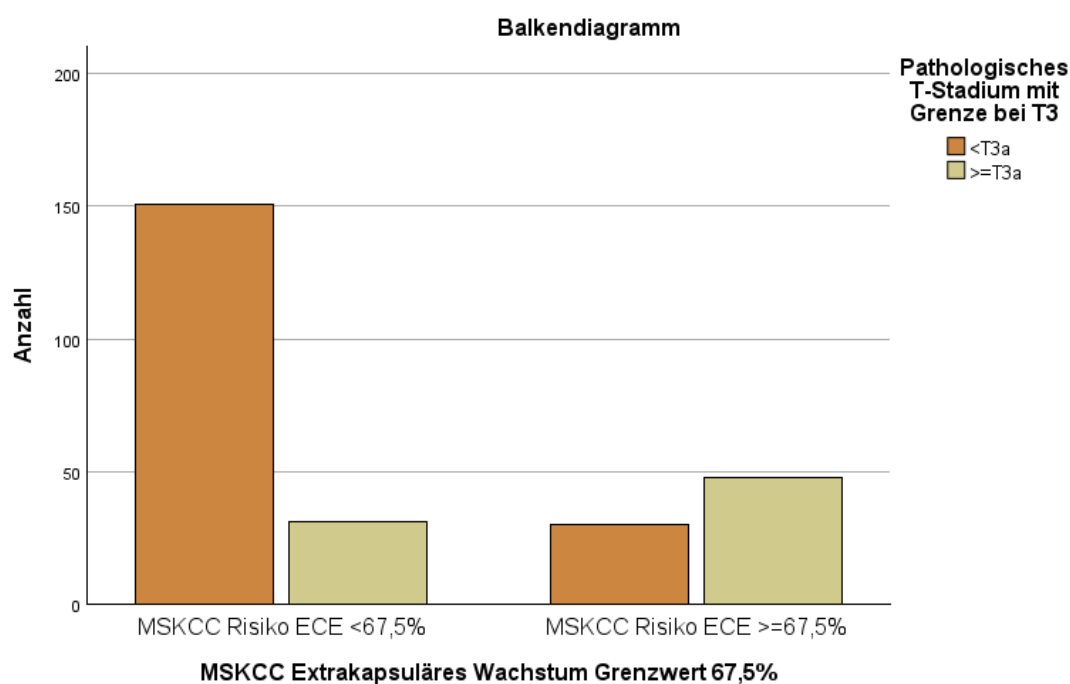


Abbildung 9: Balkendiagramm mit Grenzwert 67,5% für ECE zu tatsächlich vorhandener ECE im MSKCC-Nomogramm

3.2.2 Risiko extrakapsuläres Wachstum im Martini-Nomogramm

Gleiches methodisches Vorgehen erfolgte für einen seitengetrennten Grenzwert zur Vorhersage einer ECE im Martini-Nomogramm. Dabei wurde als Testvariable die metrische Vorhersagewahrscheinlichkeit des Martini-Nomogramms für eine ECE verwendet. Die binäre

Zielvariable war auch hier das Vorliegen eines Tumorstadiums $\geq pT3$ im Vergleich zu $< pT3$. In den untenstehenden Boxplots in Abbildung 10 und Abbildung 11 wird deutlich, dass ein hohes Risiko für eine ECE im Martini-Nomogramm mit dem tatsächlichen Vorhandensein einer ECE im histologischen Präparat korreliert.

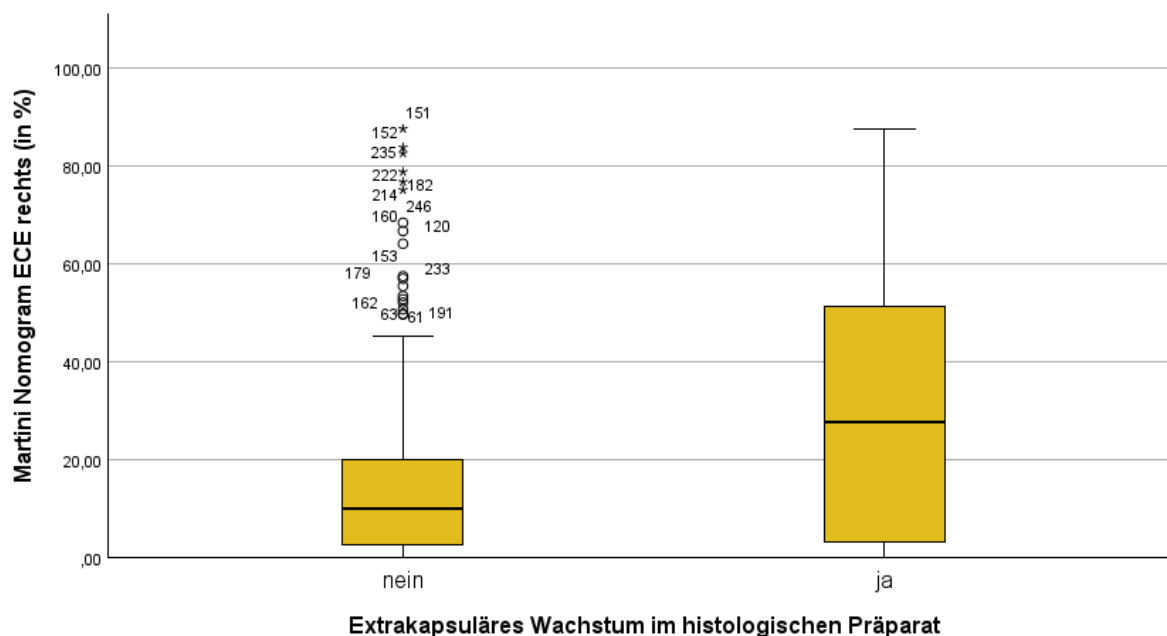


Abbildung 10: Boxplot Risiko ECE rechts im Martini-Nomogramm und pT3-Situation

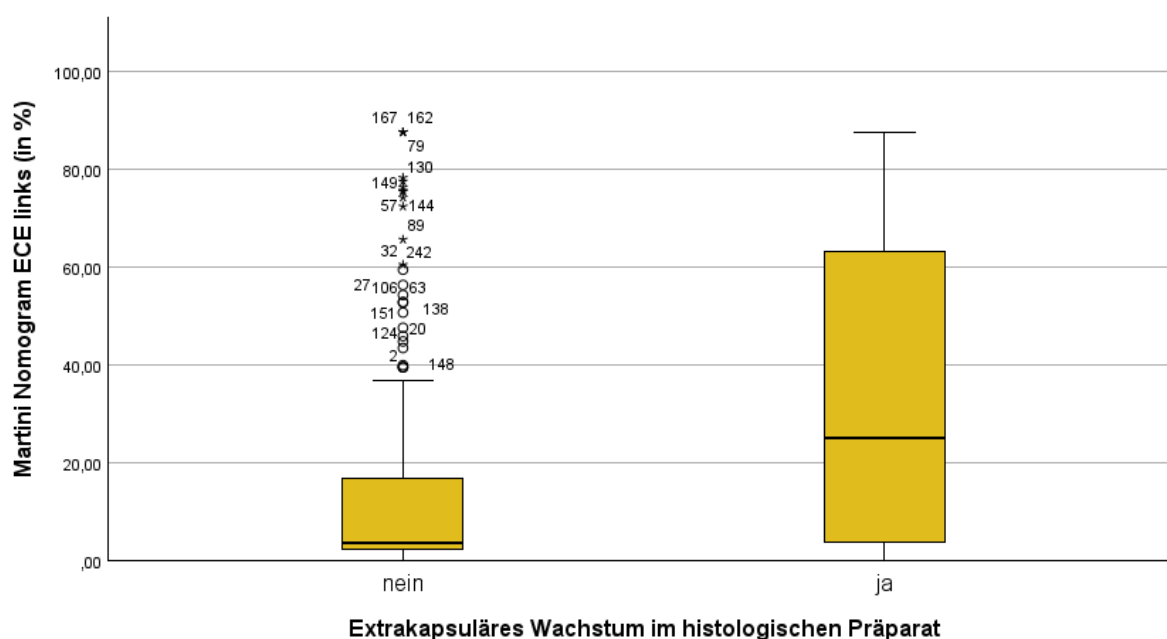


Abbildung 11: Boxplot Risiko ECE links im Martini-Nomogramm und pT3-Situation

In der ROC-Analyse ergab sich für die rechte Seite mit einem Youden-Index von 0,340 ein optimaler Grenzwert von 24 %. Die Sensitivität betrug dabei 54,5 %, die 1-Spezifität 20,4 % und die Spezifität 79,6 %. Für die linke Seite lag der bestmögliche Grenzwert bei 19 %, wobei ein Youden-Index von 0,349 ermittelt wurde. Hier erreichte die Analyse eine Sensitivität von 57 %, eine 1-Spezifität von 22,1 % und eine Spezifität von 77,9 %. Tabelle 19 und Tabelle 20 zeigen die wesentlichen Koordinaten der ROC-Kurven getrennt nach der rechten und linken Seite.

Tabelle 19: Koordinaten der ROC-Kurve für ECE rechts im Martini-Nomogramm

Koordinaten der ROC-Kurve				
Variablen für Testergebnis:				
Vorhersagewahrscheinlichkeit Martini-Nomogramm rechts	Sensitivität	1-Spezifität	Spezifität	Youden- Index
20	0,557	0,249	0,751	0,308
20	0,557	0,243	0,757	0,314
20	0,557	0,238	0,762	0,319
21	0,557	0,232	0,768	0,325
21	0,557	0,227	0,773	0,330
22	0,557	0,221	0,779	0,336
22	0,544	0,221	0,779	0,323
23	0,544	0,215	0,785	0,329
23	0,544	0,210	0,790	0,334
24	0,544	0,204	0,796	0,340
25	0,532	0,204	0,796	0,327
25	0,519	0,204	0,796	0,315
25	0,519	0,199	0,801	0,320
27	0,506	0,199	0,801	0,307
30	0,506	0,193	0,807	0,313
30	0,481	0,182	0,818	0,299
31	0,481	0,166	0,834	0,315
32	0,481	0,160	0,840	0,321
33	0,468	0,160	0,840	0,308

Tabelle 20: Koordinaten der ROC-Kurve für ECE links im Martini-Nomogramm

Koordinaten der ROC-Kurve				
Variablen für Testergebnis:				
Vorhersagewahrscheinlichkeit Martini-Nomogramm links	Sensitivität	1-Spezifität	Spezifität	Youden- Index
16	0,582	0,271	0,729	0,312
16	0,582	0,265	0,735	0,317
16	0,582	0,260	0,740	0,323
16	0,582	0,254	0,746	0,328
17	0,570	0,249	0,751	0,321
17	0,570	0,243	0,757	0,327
17	0,570	0,238	0,762	0,332
18	0,570	0,232	0,768	0,338
18	0,570	0,227	0,773	0,343
18,7	0,570	0,221	0,779	0,349
19	0,557	0,2214	0,779	0,336
19	0,557	0,215	0,785	0,341
19	0,557	0,210	0,790	0,347
20	0,544	0,204	0,796	0,340
20	0,544	0,199	0,801	0,345
20	0,544	0,193	0,807	0,351
22	0,544	0,188	0,812	0,356
25	0,544	0,182	0,818	0,362
25	0,519	0,182	0,818	0,337

In der vorliegenden Arbeit wurden hier ebenfalls die Accuracy-Werte anhand einer Vierfeldertafel in Tabelle 21 berechnet, wobei die richtig-positiven Fälle (rechts n=43, links n=45) mit den richtig-negativen Fällen (rechts n=144, links n=141) seitengetrennt addiert und durch die Gesamtzahl (n=260) geteilt wurden. Für die rechte Seite betrug die Gesamtgenauigkeit 71,9 % und für die linke Seite 71,5 %.

Bei einem Vorhersagegrenzwert von $<24\%$ für die rechte Seite wiesen 144 Patienten keine ECE auf, während 36 Patienten eine ECE hatten. Bei einem Risiko von $\geq 24\%$ hatten 43 Patienten eine pT3-Situation, wohingegen bei 37 Patienten ein niedrigeres Tumorstadium als

pT3 vorlag. Bei einem Grenzwert von $<19\%$ für die linke Seite zeigten 141 Patienten keine ECE, während 34 Patienten eine ECE aufwiesen. Lag das Risiko $\geq 19\%$, so hatten 45 Patienten eine pT3-Situation, während bei 40 Patienten ein niedrigeres Tumorstadium als pT3 festgestellt wurde.

Tabelle 21: Vierfeldertafel mit zwei Grenzwerten für ECE im Martini-Nomogramm

Rechts		Pathologisches T-Stadium		
		$<pT3$	$\geq pT3$	Gesamt
Grenzwert $<24\%$	Anzahl	144 <i>Richtig negativ</i>	36 <i>Falsch negativ</i>	180
	Prozent	80	20	100
Grenzwert $\geq 24\%$	Anzahl	37 <i>Falsch positiv</i>	43 <i>Richtig positiv</i>	80
	Prozent	46,3	53,8	100
Gesamt	Anzahl	181	79	260
	Prozent	69,6	30,4	100
Links				
Grenzwert $<19\%$	Anzahl	141 <i>Richtig negativ</i>	34 <i>Falsch negativ</i>	175
	Prozent	80,6	19,4	100
Grenzwert $\geq 19\%$	Anzahl	40 <i>Falsch positiv</i>	45 <i>Richtig positiv</i>	85
	Prozent	47,1	52,9	100
Gesamt	Anzahl	181	79	260
	Prozent	69,6	30,4	100

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Risiko einer ECE mit einem Grenzwert von 24% beziehungsweise 19% im Martini-Nomogramm zur tatsächlich vorhandenen ECE im histologischen Präparat stellen die folgenden zwei seitengetrennten Balkendiagramme in Abbildung 12 und Abbildung 13 dar.

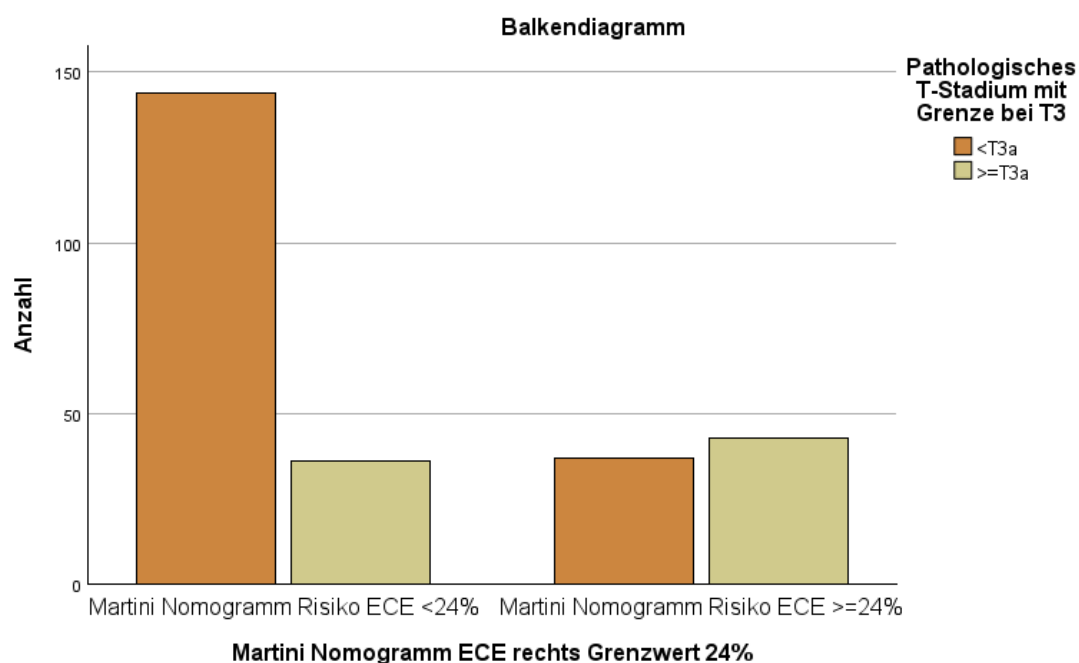


Abbildung 12: Balkendiagramm mit Grenzwert 24% für ECE rechts zu tatsächlich vorhandener ECE rechts im Martini-Nomogramm

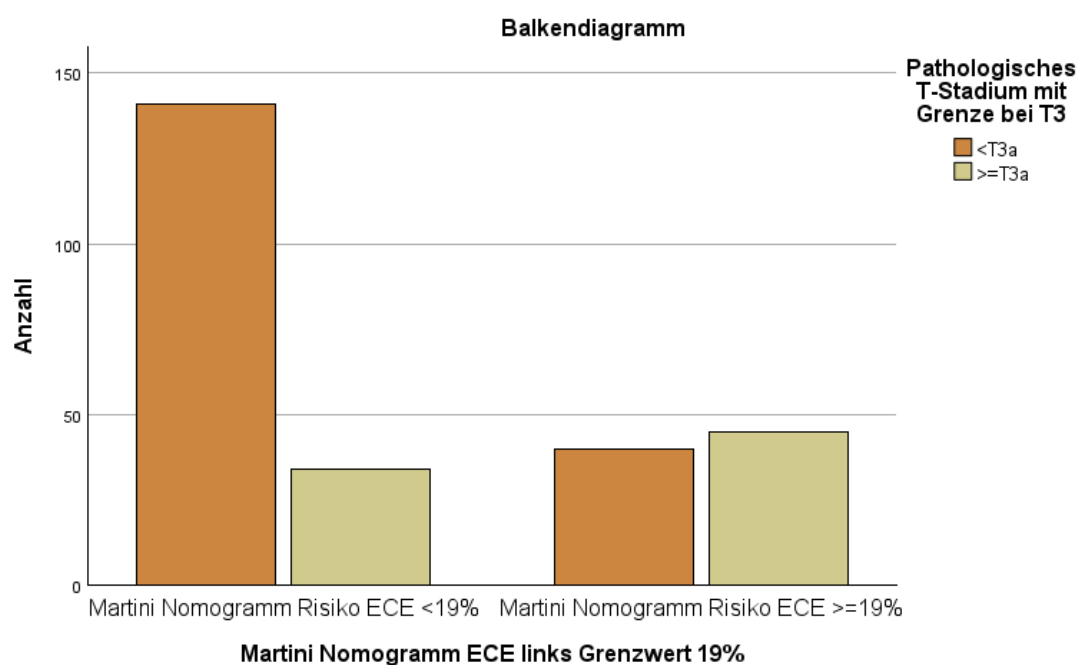


Abbildung 13: Balkendiagramm mit Grenzwert 19% für ECE links zu tatsächlich vorhandener ECE links im Martini-Nomogramm

3.2.3 Risiko extrakapsuläres Wachstum im Martini-Nomogramm mit Festlegung eines einheitlichen Grenzwerts

Um die praktische Anwendung im klinischen Alltag zu erleichtern, wurde im zweiten Schritt ein Kompromisswert von 20 % für eine ECE auf der rechten und linken Seite im Martini-Nomogramm festgelegt. Weitere Details hierzu werden im Ergebnisteil unter 4.2 erläutert. Ergänzend sind die Testgütekriterien dieses neuen Grenzwerts anhand einer Vierfeldertafel in Tabelle 22 berechnet worden. Die Sensitivität betrug 48 %, die Spezifität 85,9 %, die AUC lag bei 0,700 und die Accuracy bei 68 %.

Bei einem Vorhersagegrenzwert von $<20\%$ wiesen 116 Patienten keine ECE auf, während 19 Patienten eine ECE hatten. Bei einem Risiko von $\geq 20\%$ hatten 60 Patienten eine pT3-Situation, wohingegen bei 65 Patienten ein niedrigeres Tumorstadium als pT3 vorlag.

Tabelle 22: Vierfeldertafel mit gemeinsamem Grenzwert für ECE im Martini-Nomogramm

		Pathologisches T-Stadium		
		$<pT3$	$\geq pT3$	Gesamt
Grenzwert $<20\%$	Anzahl	116 <i>Richtig negativ</i>	19 <i>Falsch negativ</i>	135
	Prozent	85,9	14,1	100
Grenzwert $\geq 20\%$	Anzahl	65 <i>Falsch positiv</i>	60 <i>Richtig positiv</i>	125
	Prozent	52	48	100
Gesamt	Anzahl	181	79	260
	Prozent	69,6	30,4	100

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Risiko einer ECE mit einem Grenzwert von 20 % im Martini-Nomogramm zur tatsächlich vorhandenen ECE im Pathologiebericht stellt das folgende Balkendiagramm in Abbildung 14 dar.

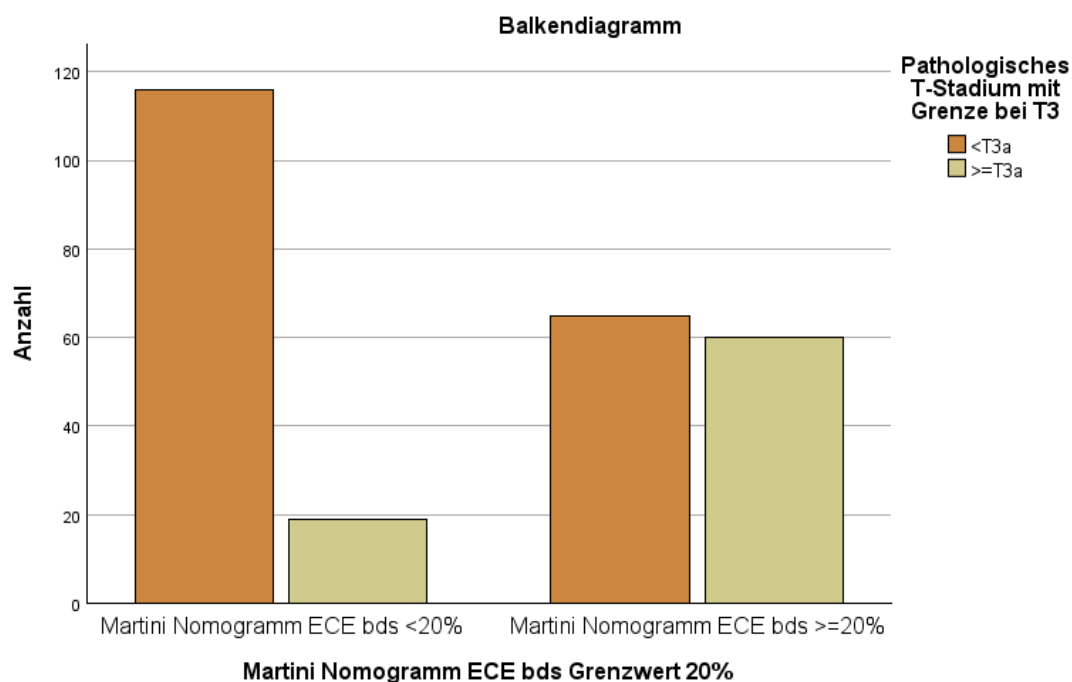


Abbildung 14: Balkendiagramm mit gemeinsamem Grenzwert 20% für ECE zu tatsächlich vorhandener ECE im Martini-Nomogramm

3.2.4 Risiko Lymphknoteninfiltration im MSKCC-Nomogramm

Die Ermittlung eines Grenzwerts im MSKCC-Nomogramm, ab wann eine Lymphadenektomie sinnvoll erscheint, erfolgte ebenfalls anhand einer ROC-Analyse. Dabei wurde als Testvariable die metrische Vorhersagewahrscheinlichkeit des MSKCC-Nomogramms für eine Lymphknoteninfiltration verwendet. Die binäre Zielvariable war das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung pN1 im Vergleich zu einer pN0-Situation wie in Tabelle 23 aufgezeigt. Bei 94 Patienten wurde auf eine Lymphadenektomie verzichtet, so dass diese Gruppe aus der ROC-Analyse ausgeschlossen wurde.

Tabelle 23: Binäre Zielvariable Lymphknoteninfiltration

	Binäre Zielvariable	
	Anzahl	Prozent
pN1	25	15,1
pN0	141	84,9
Gesamt	166	100

Anhand eines Boxplots in Abbildung 15 wird deutlich, dass ein hohes Risiko für eine Lymphknoteninfiltration im MSKCC-Nomogramm mit dem tatsächlichen Vorhandensein einer Lymphknoteninfiltration im histologischen Präparat korreliert.

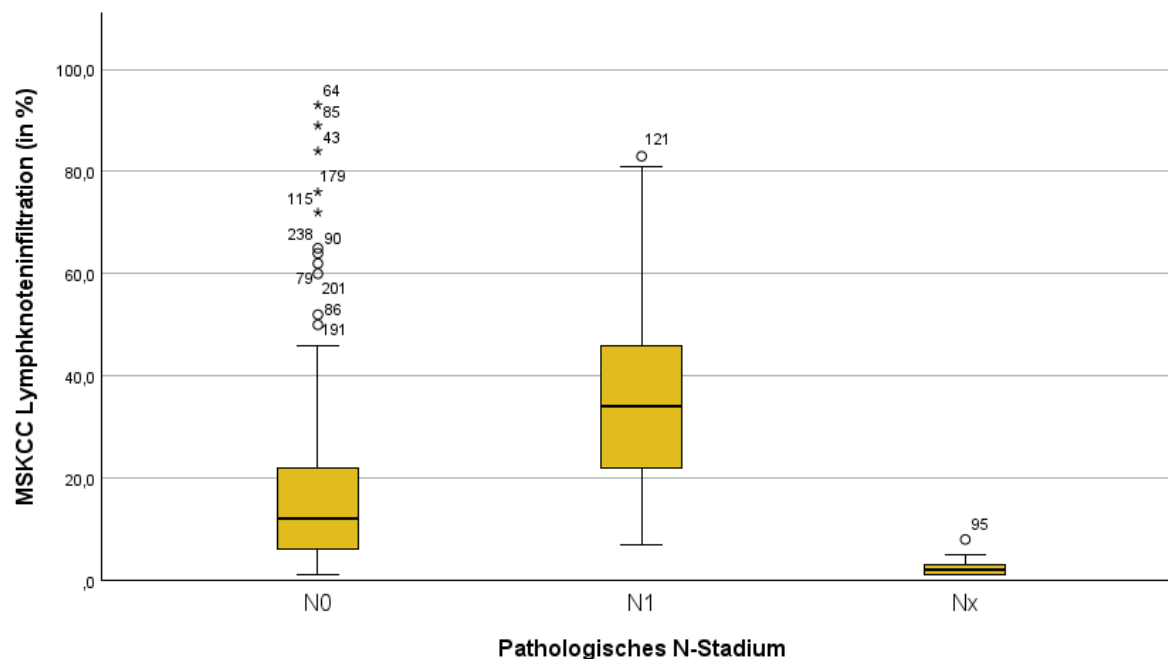


Abbildung 15: Boxplot Risiko N1 im MSKCC-Nomogramm und pN1-Situation

Bei einem Youden-Index von 0,545 ergab sich der bestmögliche Grenzwert von 21,5 % mit einer Sensitivität von 80 %, einer 1-Spezifität von 25,5 % und einer Spezifität von 74,5 %. Tabelle 24 zeigt die Koordinaten der ROC-Kurve auf. Die resultierende ROC-Kurve ist in Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 24: Koordinaten der ROC-Kurve für N1 im MSKCC-Nomogramm

Koordinaten der ROC-Kurve				
Variablen für Testergebnis:				
Vorhersagewahrscheinlichkeit MSKCC-Nomogramm	Sensitivität	1-Spezifität	Spezifität	Youden- Index
11,5	0,920	0,511	0,489	0,409
12,5	0,880	0,482	0,518	0,398
13,5	0,880	0,411	0,589	0,469

14,5	0,880	0,376	0,624	0,504
15,5	0,840	0,348	0,652	0,492
16,5	0,800	0,319	0,681	0,481
17,5	0,800	0,291	0,709	0,509
19	0,800	0,277	0,723	0,523
20,5	0,800	0,262	0,738	0,538
21,5	0,800	0,255	0,745	0,545
22,5	0,720	0,241	0,759	0,479
23,5	0,680	0,227	0,773	0,453
24,5	0,680	0,206	0,794	0,474
25,5	0,680	0,184	0,816	0,496
26,5	0,680	0,177	0,823	0,503
27,5	0,680	0,163	0,837	0,517
28,5	0,640	0,163	0,837	0,477
29,5	0,600	0,156	0,844	0,444
30,5	0,600	0,142	0,858	0,458

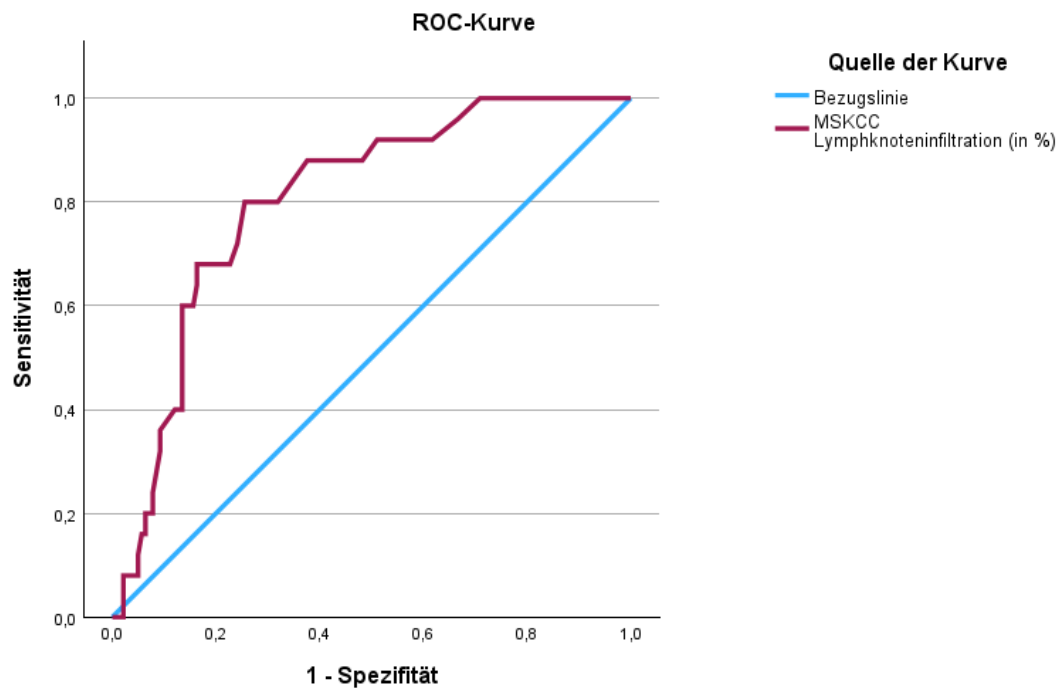


Abbildung 16: ROC-Kurve zu N1 im MSKCC-Nomogramm

Mit einer AUC von 0,804 (95 %- Konfidenzintervall: 0,722 - 0,886), aufgezeigt in Tabelle 25, lässt sich die Vorhersagegenauigkeit des MSKCC-Nomogramms für eine Lymphknoteninfiltration beschreiben.

Tabelle 25: Area Under the Curve im MSKCC-Nomogramm zu N1

Area Under the Curve			
	Standardfehler	Asymptotisches 95 %- Konfidenzintervall	
Bereich		Untergrenze	Obergrenze
0,804	0,042	0,722	0,886

Zur Berechnung der Accuracy wurde auch in diesem Fall eine Vierfeldertafel, dargestellt in Tabelle 26, erstellt, anhand derer die richtig-positiven Fälle (n=20) und die richtig-negativen Fälle (n=105) addiert und durch die Gesamtzahl (n=166) geteilt werden konnten. So ergibt sich eine Accuracy von 75,3 %.

Bei einem Vorhersagegrenzwert von $<21,5\%$ wiesen 105 Patienten keine Lymphknoteninfiltration auf, während 5 Patienten eine Lymphknotenmetastasierung hatten. Bei einem Risiko von $\geq 21,5\%$ hatten 20 Patienten eine pN1-Situation, wohingegen bei 36 Patienten ein pN0-Stadium vorlag.

Tabelle 26: Vierfeldertafel mit Grenzwert für N1 im MSKCC-Nomogramm

		Pathologisches N-Stadium		
		N0	N1	Gesamt
Grenzwert $<21,5\%$	Anzahl	105 <i>Richtig negativ</i>	5 <i>Falsch negativ</i>	110
	Prozent	95,5	4,5	100
Grenzwert $\geq 21,5\%$	Anzahl	36 <i>Falsch positiv</i>	20 <i>Richtig positiv</i>	56
	Prozent	64,3	35,7	100
Gesamt	Anzahl	141	25	166
	Prozent	84,9	15,1	100

Das Balkendiagramm in Abbildung 17 soll das Risiko einer Lymphknoteninfiltration bei einem Grenzwert von 21,5 % für eine Lymphadenektomie im MSKCC-Nomogramm im Vergleich zur tatsächlich vorhandenen pN1-Situation im histologischen Präparat visualisieren und zusammenfassen.

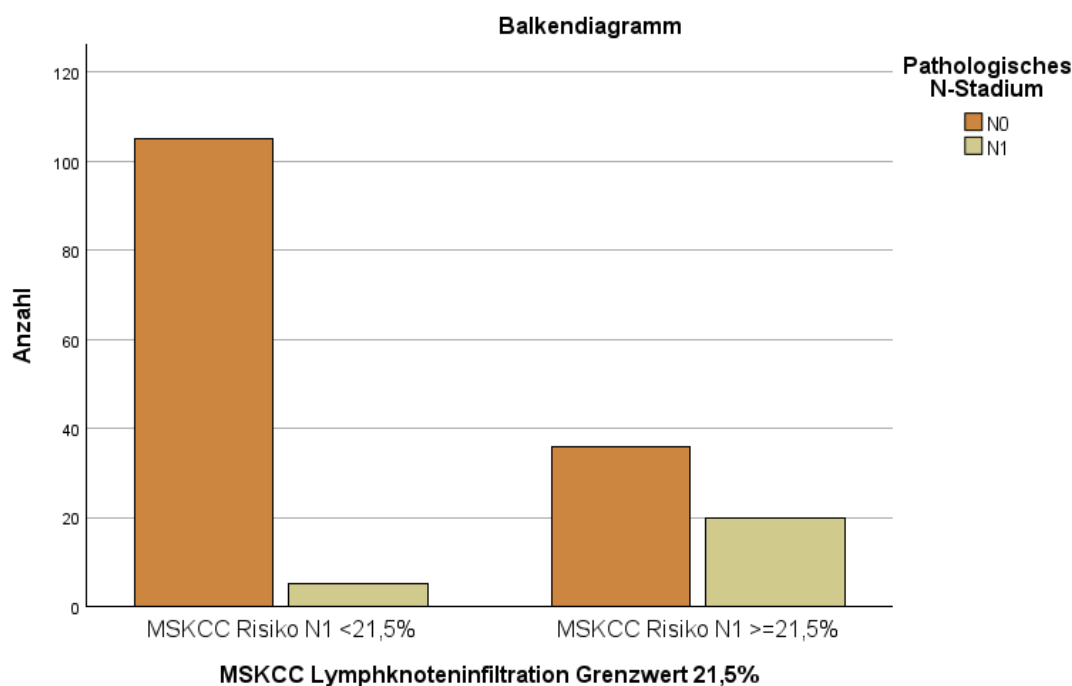


Abbildung 17: Balkendiagramm mit Grenzwert 21,5% für N1 zu tatsächlich vorhandener N1 im MSKCC-Nomogramm

Es folgten ergänzende Untersuchungen zur Vorhersagegenauigkeit des international anerkannten Grenzwerts von 7 % für die Durchführung einer Lymphadenektomie im MSKCC-Nomogramm (51, 78). In unserer Patientenkohorte konnte bei einem Grenzwert von 7 % eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 29,1 % und eine Accuracy von 39,8 % erreicht werden. Folgende Tabelle 27 zeigt die entsprechende Vierfeldertafel auf.

In der Patientenkohorte mit einem Vorhersagegrenzwert von <7 % hatte kein Patient eine Lymphknoteninfiltration. Bei einem Wert von ≥ 7 % erreichten 25 Patienten eine pN1-Situation, während 100 Patienten ein pN0-Stadium aufwiesen. Im folgenden Balkendiagramm in Abbildung 18 soll das Risiko einer Lymphknoteninfiltration basierend auf dem internationalen Grenzwert von 7 % im MSKCC-Nomogramm im Vergleich zur tatsächlichen pN1-Situation im histologischen Präparat dargestellt werden.

Tabelle 27: Vierfeldertafel mit internationalem Grenzwert für N1 im MSKCC-Nomogramm

		Pathologisches N-Stadium		
		N0	N1	Gesamt
Grenzwert <7 %	Anzahl	41 <i>Richtig negativ</i>	0 <i>Falsch negativ</i>	41
	Prozent	100	0	100
Grenzwert ≥7 %	Anzahl	100 <i>Falsch positiv</i>	25 <i>Richtig positiv</i>	125
	Prozent	80	20	100
Gesamt	Anzahl	141	25	166
	Prozent	84,9	15,1	100

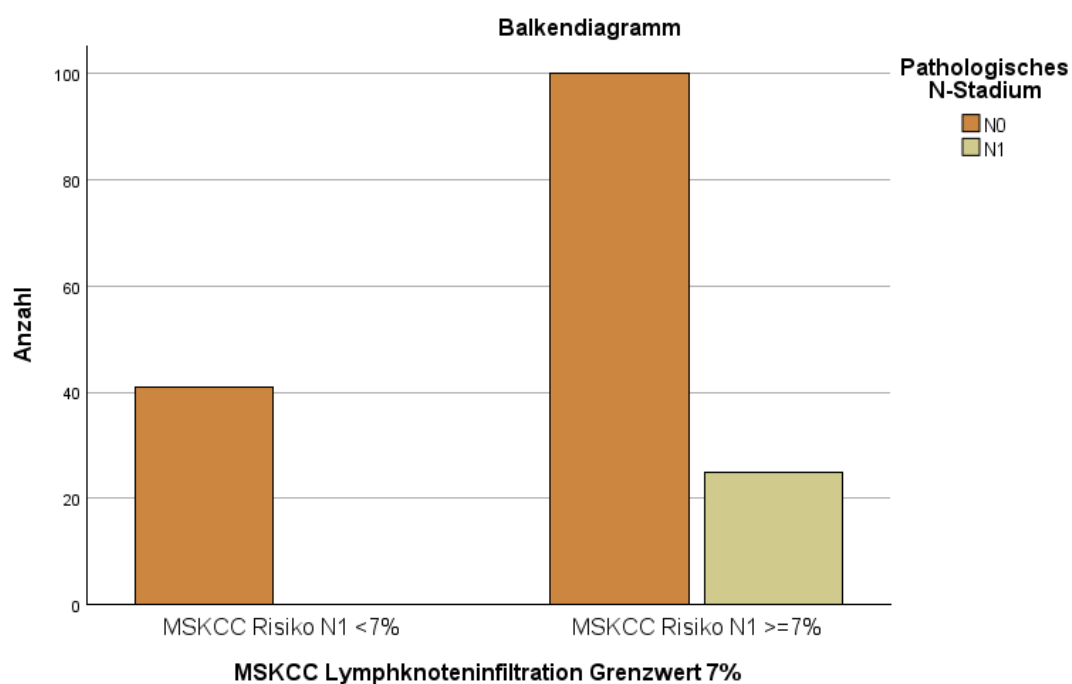


Abbildung 18: Balkendiagramm mit Grenzwert 7% für N1 zu tatsächlich vorhandener N1 im MSKCC-Nomogramm

4 Diskussion

Eine ECE, definiert als ein Tumorwachstum über die Prostatakapsel hinaus, erhöht das Risiko für positive Resektionsränder, die wiederum mit einer signifikant schlechteren Prognose im Vergleich zu einer R0-Resektion assoziiert sind (58). In unserer Patientenkohorte wurde eine histopathologisch bestätigte ECE in 30 % der Fälle nachgewiesen, was mit der Inzidenz in früheren Studien übereinstimmt (79-81). Für die Prognose und die Planung einer Operation ist es wichtig, die Patienten mit einer ECE bereits präoperativ zu identifizieren. Dem Ausmaß der chirurgischen Resektion steht die Funktionsfähigkeit der Erektion und Kontinenz gegenüber, welche mit einer höheren Wahrscheinlichkeit durch die ein- oder beidseitige Schonung des neurovaskulären Bündels erhalten bleiben kann (53-56). Da postoperativ die onkologische Sicherheit genauso wie die Lebensqualität von enormer Bedeutung sind (82), kann die Entscheidung für oder gegen ein nervenschonendes Operationsverfahren eine Herausforderung darstellen (83). Gegenwärtig hängt diese Entscheidung oft von Erfahrungswerten und einer subjektiven Analyse einzelner klinischer Merkmale ab. Zwar können durch die Weiterentwicklung diagnostischer Methoden, wie der mpMRT, Aussagen über eine ECE möglicherweise zunehmend präziser getroffen werden (18, 19), dennoch sind einzelne Parameter allein nicht ausreichend, um das Vorhandensein oder Fehlen einer ECE zuverlässig zu bestimmen (84). In der Literatur werden verschiedene Vorhersagemodelle zur Risikoeinschätzung beschrieben. Analysen zeigen, dass Nomogramme die vergleichsweise höchste prognostische Genauigkeit aufweisen (85). Auch die Leitlinie der EAU kommt zu dem Schluss, dass insbesondere die Kombination klinischer Parameter mit den Ergebnissen der mpMRT die besten Voraussetzungen für eine seitenbezogene Vorhersage einer ECE bietet. Mithilfe validierter Nomogramme kann auf dieser Grundlage eine hohe prädiktive Genauigkeit erreicht werden, wenn auch die Frage nach dem optimalen Grenzwert offen bleibt (14). Die deutsche S3-Leitlinie betont in diesem Zusammenhang den Einsatz extern validierter Modelle (7). Während die ursprünglichen Partin-Tabellen aus dem Jahr 1993 eine Accuracy von lediglich 59,6 % für das Vorliegen einer ECE aufwiesen (86), konnte in unserer Patientenkohorte mithilfe des präoperativen MSKCC-Nomogramms eine deutlich höhere Accuracy von 76,5 % erzielt werden. Dies verdeutlicht, dass durch die Kattan-Nomogramme eine kombinierte Bewertung mehrerer klinischer Faktoren ermöglicht wird und eine präzisere Vorhersage als die alleinige Einschätzung durch behandelnde Ärzte getroffen werden kann (38, 49, 85). Die Definition eines Grenzwerts im MSKCC- und Martini-Nomogramm zur Entscheidung, bis zu welchem ECE-Risiko ein nervenschonendes Operationsverfahren unter Wahrung der R0-Resektion sinnvoll ist und ab wann eine vollständige onkologische Resektion

des neurovaskulären Bündels erfolgen sollte, stellt das zentrale klinische Ergebnis dieser Arbeit dar. Im MSKCC-Nomogramm liegt dieser Grenzwert bei 67,5 % für die Detektion einer ECE. Bei einem berechneten ECE-Risiko unterhalb dieser Grenze bestätigte sich in 83 % der Fälle ein organbegrenztes Tumorwachstum, während bei Überschreiten des Grenzwerts in über 61 % eine ECE vorlag. Im Martini-Nomogramm wurde der optimale Grenzwert für die rechte Seite mit 24 % und für die linke Seite mit 19 % ermittelt. Um die praktische Anwendung im klinischen Setting zu erleichtern, wurde ein einheitlicher Grenzwert von 20 % für beide Seiten der Prostata definiert. Bei einem Risiko unterhalb dieses Grenzwerts zeigte sich in über 85 % der Fälle ein organbegrenztes Wachstum, während bei höheren Werten in 48 % eine ECE nachgewiesen wurde.

Diese Grenzwerte stellen klinische Richtwerte dar, die keinesfalls isoliert betrachtet werden sollten. Vielmehr hängt die Empfehlung einer nervenschonenden Operation auch von präoperativen Parametern wie dem Alter und der präoperativen erektilen Funktion des Patienten ab (73). Für die Bestimmung der präoperativen erektilen Funktion steht mit dem IIEF-5 Fragebogen ein international validiertes Messinstrument zur Verfügung (73). Nur wenn präoperativ eine zufriedenstellende erektile Funktion vorhanden ist, kann diese durch eine nervenschonende Operation idealerweise erhalten bleiben (54). Ansonsten muss kein erhöhtes Risiko für eine R1-Situation durch eine nervenschonende Operation eingegangen werden. Ebenso muss die Entscheidung für oder gegen eine Lymphadenektomie präoperativ sorgfältig abgewogen werden, da bei positivem Befund der Nutzen überwiegt, bei negativem Befund jedoch die potenziellen Nebenwirkungen stärker ins Gewicht fallen (87, 88). Dabei hat der Wunsch des Patienten hinsichtlich onkologischer Sicherheit und postoperativer Lebensqualität sowohl aus medizinischer als auch aus rechtlicher Sicht immer oberste Priorität. Der Patient ist über die geplante Behandlung, die damit verbundenen Risiken sowie insbesondere über mögliche Folgen umfassend aufzuklären, um ihm eine informierte und selbstbestimmte Entscheidung zu ermöglichen (89). Die Grenzwerte der Nomogramme können nach Berücksichtigung des Patientenwunschs dabei helfen, das operative Risiko abzuschätzen und, abhängig von der individuellen Ausgangssituation, die klinische Entscheidungsfindung für oder gegen eine nervenschonende Operation und einer pelvinen Lymphadenektomie unterstützen.

4.1 Grenzwert für ein nervenschonendes Verfahren im MSKCC-Nomogramm

Im MSKCC-Nomogramm wird der kombinierte Einfluss von Alter, PSA-Wert, klinischem Tumorstadium, Gleason-Score sowie der prozentuale Anteil positiver Stanzbiopsien zur Abschätzung des Risikos einer ECE herangezogen (48). Zur Bestimmung des optimalen Grenzwerts, ab dem von einem hohen Risiko einer ECE ausgegangen werden kann, wurde der Youden-Index herangezogen. Dieser Index ermöglicht die Identifikation des Grenzwerts, der den besten Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität bietet (90). In unserer Patientenkohorte ergab sich bei einem Grenzwert von 67,5 % eine AUC von 0,778, was auf eine akzeptable Differenzierungsfähigkeit des MSKCC-Nomogramms zwischen einem hohen und einem niedrigen Risiko für eine ECE hinweist.

Die Sensitivität des verwendeten Nomogramms zur Vorhersage einer ECE beträgt 60,8 % bei einem Grenzwert von 67,5 %. Dies bedeutet, dass in knapp 40 % der Fälle Patienten mit tatsächlicher ECE fälschlicherweise als risikoarm eingestuft werden. Folglich wären diese Patienten bei einer nervenschonenden Operation einem erhöhten Risiko einer R1-Resektion ausgesetzt (58). Diese begrenzte Sensitivität stellt eine mögliche Einschränkung des Modells dar. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass eine nervenschonende Operation auch bei Hochrisikopatienten nicht zwangsläufig mit einer erhöhten R1-Resektionsrate oder einer schlechteren onkologischen Prognose einhergeht (91). So zeigte beispielsweise die prospektive Studie von Spirito et al., dass kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit positiver Resektionsränder zwischen ein- oder beidseitiger Nervenschonung und der vollständigen Resektion des neurovaskulären Bündels bestand ($p=0,5$; 95 %- Konfidenzintervall). Zudem konnte keine Assoziation zwischen einer nervenschonenden Operation bei Hochrisikopatienten und einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv festgestellt werden ($p=0,09$; 95 %- Konfidenzintervall). Diese Ergebnisse legen nahe, dass selbst bei präoperativ unvollständiger Erfassung aller Patienten mit ECE durch das Nomogramm das tatsächliche Risiko einer onkologischen Verschlechterung durch eine nervenschonende Operation möglicherweise geringer ist als bisher angenommen (91). Diese Erkenntnisse stimmen weitgehend mit den deskriptiven Ergebnissen in unserer Patientenkohorte überein. In 35,8 % der Fälle wurde eine nervenschonende Operation durchgeführt, wobei in 71 % der Fälle eine R0-Resektion erzielt wurde und in 25,8 % mikroskopische Tumorresiduen vorlagen. Bei den übrigen 64,2 % der Patienten wurde zur Maximierung der onkologischen Sicherheit auf eine Nervenschonung verzichtet. In dieser Gruppe lag der Anteil an R0-Resektionen ebenfalls bei 71,9 %, während

in 23,4 % der Fälle positive Resektionsränder nachweisbar waren. Da es sich hier um relative Prozentwerte handelt, ist der direkte Vergleich nur eingeschränkt aussagekräftig.

Zudem sind die Gründe für verbleibende Tumorresiduen im Operationsgebiet vielfältig und treten nicht immer im Zusammenhang mit einer nervenschonenden Operation auf (92). Einerseits kann, wie oben bereits erwähnt, das Risiko anhand präoperativer Parameter wie dem PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium und dem prozentualen Anteil positiver Stanzbiopsien mithilfe von Nomogrammen kalkuliert werden. Andererseits spielt die Erfahrung des Operateurs eine ebenso entscheidende Rolle (92). So zeigte Vickers et al., dass die Lernkurve und Expertise eines Chirurgen signifikant mit der Rate an positiven Schnitträndern sowie des Risikos eines biochemischen Rezidivs zusammenhängt ($p=0,017$; 95 %- Konfidenzintervall). Je mehr Operationen durchgeführt wurden, umso geringer fiel die Rate an R1-Resektionen trotz nervenschonender Operationsverfahren aus (93). Zudem haben nicht nur das Vorliegen einer generellen R1-Resektion einen Einfluss auf den onkologischen Langzeitverlauf, sondern auch die Lokalisation der Tumorresiduen. Besonders am Apex und im posterolateralen Bereich der Prostata ist das Risiko für eine R1-Resektion erhöht, da dort die für Kontinenz und Potenz verantwortlichen Nerven verlaufen, die aus funktionellen Gründen möglichst geschont werden sollten. Vor allem Tumorresiduen im posterolateralen Bereich sind nach Eastham et al. mit dem höchsten Risiko für ein biochemisches Rezidiv assoziiert (94).

Darüber hinaus weist das Nomogramm eine hohe Spezifität von 83,4 % auf, wodurch 83,4 % der Patienten ohne ECE korrekt als risikoarm eingestuft werden. Dies reduziert die Anzahl falsch-positiver Befunde und verhindert, dass Patienten unnötig als Hochrisikopatienten klassifiziert und einer potenziell übermäßig radikalen Operation auf Kosten von Potenz und Kontinenz unterzogen werden (54). Der Grenzwert von 67,5 % mit einer Sensitivität von 60,8 % für die Vorhersage einer ECE kann somit als solide angesehen werden. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine nervenschonende Operation nicht zwangsläufig mit einer höheren R1-Resektionsrate assoziiert ist (91). Zudem trägt die hohe Spezifität des Nomogramms dazu bei, unnötige Eingriffe zu vermeiden und die klinische Abwägung zwischen onkologischer Sicherheit und funktioneller Ergebnisqualität zu optimieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir den durch uns ermittelten Grenzwert von 67,5 % im MSKCC-Nomogramm, ab dem auf eine nervenschonende Operation verzichtet und stattdessen eine onkologisch sichere Resektion des neurovaskulären Bündels durchgeführt werden sollte, empfehlen, um angesichts der Vielschichtigkeit des PCa die Therapieentscheidung zu erleichtern und das bestmögliche funktionelle Ergebnis für den

Patienten zu erzielen, insbesondere für weniger erfahrene Operateure. In schwierigen Fällen bietet ein solcher Grenzwert eine klare Orientierung und trägt zur Erhöhung der Patientensicherheit bei. Darüber hinaus schafft eine standardisierte Entscheidungsgrundlage die Möglichkeit, Kliniken besser miteinander zu vergleichen und fördert die Transparenz gegenüber dem Patienten, dem die therapeutische Vorgehensweise dadurch nachvollziehbar erklärt werden kann. Dabei muss jedoch betont werden, dass es sich bei einem solchen Grenzwert um einen klinischen Richtwert handelt, dessen Anwendung dennoch nicht starr erfolgen darf. Erfahrene Operateure sollten im Einzelfall bewusst davon abweichen können, um individuelle, patientenorientierte Entscheidungen zu treffen und sowohl eine Über- als auch eine Untertherapie zu vermeiden. Der durch uns empfohlene Grenzwert von 67,5 % sollte in weiteren multizentrischen, prospektiven Studien sekundär evaluiert werden, um Sensitivität und Spezifität weiter zu verbessern und zukünftig eine sichere Implementierung in der klinischen Praxis gewährleisten zu können.

4.2 Grenzwert für ein nervenschonendes Verfahren im Martini-Nomogramm

Das oben genannte Nomogramm des MSKCC basiert hauptsächlich auf dem PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium, dem Gleason-Score sowie den Befunden aus der Stanzbiopsie, berücksichtigt jedoch nicht die Ergebnisse der mpMRT. Da diese jedoch verlässliche Hinweise auf eine mögliche ECE liefern kann (18, 19), liegt es nahe, sie in die Prognosemodelle zu integrieren. Feng et al. konnten zeigen, dass die Ergänzung der mpMRT-Daten sowohl die Partin-Tabellen als auch die MSKCC-Nomogramme deutlich präziser macht (95). Allerdings ist zu beachten, dass ihre Studie mit einer Stichprobe von lediglich 112 Patienten nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt (95). Martini et al. entwickelten im Jahr 2018 ein seitenspezifisches Nomogramm, was neben dem PSA-Wert, dem höchsten ipsilateralen ISUP-Score und dessen maximaler Tumordinfiltration ($\leq 50\%$ versus $>50\%$) auch eine ipsilaterale ECE im mpMRT einbezieht (52). Die Analyse zeigte, dass der AUC-Wert für die Vorhersage einer ECE durch mpMRT allein bei 0,690 lag, jedoch auf 0,820 gesteigert werden konnte, wenn zusätzlich die genannten klinischen Parameter mitberücksichtigt wurden. Zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung wurde ein Grenzwert von 20 % festgelegt, unterhalb dessen ein nervenschonendes Operationsverfahren empfohlen wird, während bei höheren Werten darauf verzichtet werden sollte. Mit einer Sensitivität von 64 % und einer Spezifität von 82 % unterscheiden sich diese Werte von den Ergebnissen in unserer

Patientenkohorte, die im Folgenden beschrieben werden (52): Anhand des Youden-Index wurde für die rechte Seite der Prostata ein optimaler Grenzwert von 24 % und für die linke Seite von 19 % bestimmt. Dadurch konnten insgesamt etwa 56 % der Patienten mit einer ECE korrekt als risikobehaftet identifiziert werden (rechts 54,5 %, links 57,0 %), während 44 % fälschlicherweise als risikoarm eingestuft wurden. Die Spezifität lag bei etwa 79 % (rechts 79,6 %, links 77,9 %), so dass in 79 % der Fälle eine korrekte Identifikation als nicht risikobehaftet erfolgte. Gleichzeitig wurden 21 % der Patienten ohne ECE fälschlicherweise als risikobehaftet klassifiziert. Mit einer AUC von 0,657 für die rechte Seite sowie 0,681 für die linke Seite weist das Martini-Nomogramm in unserer Patientenkohorte eine eher schlechte Vorhersagegenauigkeit auf mit reduzierter Genauigkeit gegenüber den ursprünglichen Daten von Alberto Martini, die eine AUC von 0,821 erzielten (52). Da die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte in der klinischen Routine mit einem erhöhten Aufwand verbunden wäre, wurde ein einheitlicher Wert von 20 % festgelegt. Dies ermöglicht einen direkten Vergleich mit dem Originalnomogramm von Martini et al., das denselben Grenzwert empfiehlt (52). Unser empfohlener Grenzwert von 20 % ergab mit einer Sensitivität von 48 % ein deutlich schlechteres Ergebnis als das ursprüngliche Modell, während die Spezifität von 85,9 % geringfügig besser ausfiel (vergleiche Martini-Nomogramm: Sensitivität 64 %, Spezifität 82 % (52)). Die AUC lag bei 0,700 und zeigte eine grenzwertige Fähigkeit des Nomogramms, zwischen einem hohen und einem niedrigen Risiko für eine ECE zu differenzieren (vergleiche Tabelle 28 zur Übersicht). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Vorhersagegenauigkeit in unserer Patientenkohorte begrenzt ist und das Nomogramm möglicherweise nicht uneingeschränkt auf andere Populationen anwendbar ist.

Tabelle 28: Übersicht der Ergebnisse des Martini-Nomogramms zu ECE im Original und in der vorliegenden Arbeit

	n	Grenzwert (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Martini et al. <i>Original</i>	561	20	64	82	0,821
Martini et al. <i>Vorliegende Arbeit</i>	260	20	48	85,9	0,700

Die externe Validierung des Martini-Nomogramms durch Sighinolfi et al. zeigte ebenfalls einige Limitationen (96). Bei einem Grenzwert von 20 % ergab die Analyse eine zu unserer

Patientenkohorte vergleichbare AUC von 0,676 sowie eine Sensitivität von 53,6 %. Die Spezifität lag mit 77,1 % unter den Werten des Originalmodells von Martini et al. (vergleiche 82 %) (52). In einer Kohorte von 106 Patienten zeigte sich zudem eine unzureichende Kalibrierung mit einer Tendenz zur Unterschätzung. Aufgrund der geringen Patientenzahl war eine belastbare Validierung jedoch nicht möglich (96). Um robustere Ergebnisse zu erzielen, führten Soeterik et al. eine erneute externe Validierung an 550 Patienten durch (59). Die Diskriminierungsfähigkeit war mit einer AUC von 0,780 vergleichsweise gut, jedoch traten auch hier deutliche Kalibrierungsprobleme mit sowohl Unter- als auch Überschätzungen auf. Insgesamt raten die Autoren von einer generellen Anwendung des Martini-Nomogramms ab, betonen jedoch, dass es eine höhere prognostische Genauigkeit als die mpMRT allein bietet. Wenn das Nomogramm genutzt wird, dann solle ein Grenzwert von 25 % berücksichtigt werden, da damit bei einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 58 % die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Die potenzielle Gefahr einer Übertherapie aufgrund der begrenzten Spezifität sollte jedoch stets berücksichtigt werden (59).

Die Ergebnisse beider externer Validierungsstudien sind nachfolgend zur Übersicht in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Übersicht der Ergebnisse externer Validierungsstudien zu ECE nach Sighinolfi et al. und Soeterik et al.

	n	Grenzwert (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Sighinolfi et al.	106	20	53,6	77,1	0,676
Soeterik et al.	550	25	82	58	0,780

Angesichts der wachsenden Bedeutung der mpMRT wurden weitere Nomogramme entwickelt, die deren diagnostische Informationen einbeziehen. Soeterik et al. entwickelten vier Nomogramm-Modelle mit unterschiedlichen Parameterkombinationen, die in zwei Kohorten extern validiert wurden (97). Modell 1 berücksichtigte den kombinierten Effekt von PSA-Dichte, DRU, höchstem ISUP-Score und dem prozentualen Anteil positiver Stanzbiopsien. Modell 2 umfasste PSA-Dichte, mpMRT und den höchsten ISUP-Score. In Modell 3 wurden zusätzlich zur PSA-Dichte und mpMRT auch DRU und der höchste ISUP-Score einbezogen. Modell 4 integrierte schließlich alle fünf Parameter: PSA-Dichte, mpMRT, höchster ISUP-Score, DRU und den Anteil positiver Stanzbiopsien. Für die Analyse wurden der rechte und linke

Prostatalappen eines Patienten seitengetreunt betrachtet. Die AUC-Werte lagen in der ersten externen Validierungskohorte zwischen 0,800 und 0,830 und in der zweiten zwischen 0,770 und 0,780. Die Modelle, die sowohl klinische Parameter als auch Informationen aus der mpMRT einbezogen (Modell 2 bis 4), zeigten eine höhere Trennschärfe als Modell 1, das ohne mpMRT-Daten auskam. Zudem wies Modell 2 die beste Kalibrierung auf, so dass Soeterik et al. die Kombination aus PSA-Dichte, mpMRT und höchstem ISUP-Score zur Vorhersage einer seitenspezifischen ECE empfehlen (vergleiche Tabelle 30). Mit einem Grenzwert von 20 % erzielte dieses Modell eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 68 % (97). In der externen Validierungskohorte von Veerman et al. erreichte das Nomogramm eine AUC von 0,804 und zeigte eine insgesamt gute Kalibrierung (98). Lediglich bei Vorhersagewerten über 70 % trat eine leichte Unterschätzung auf. Diese Abweichung dürfte jedoch klinisch weniger relevant sein, da bei einem ECE-Risiko von 70 % ohnehin von einer nervenschonenden Operation abgesehen werden sollte (98).

Tabelle 30: Nomogramm-Ergebnisse zu ECE von Soeterik et al., Modell 2

	n	Grenzwert (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Soeterik et al. <i>Model 2</i>	1870	20	77	68	0,800

Die Nomogramme von Nyarangi-Dix et al. (99) und Wibmer et al. (100) integrierten zusätzlich Kriterien der ESUR, darunter die Länge des Kapselkontakts. Beide Modelle zeigten in den ursprünglichen Analysen eine hohe Diskriminierungsfähigkeit mit AUC-Werten von 0,870 beziehungsweise 0,828 (vergleiche Tabelle 31) (99, 100). In einer externen Validierungskohorte von Heetman et al. lagen die AUC-Werte mit 0,755 und 0,722 jedoch niedriger (101). Während das Modell von Nyarangi-Dix et al. im klinisch relevanten Bereich von Grenzwerten bis 40 % eine gute Kalibrierung aufwies, zeigte das Nomogramm von Wibmer et al. bereits ab einem Grenzwert von 25 % eine Tendenz zur Überschätzung (101). In beiden Nomogramm-Studien sowie in der externen Validierungskohorte wurden weder Sensitivität noch Spezifität berichtet, so dass die Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Anwendbarkeit nur eingeschränkt bewertbar sind.

Tabelle 31: Nomogramm-Ergebnisse zu ECE von Nyarangi-Dix et al. und Wibmer et al. mit Integration von ESUR-Kriterien

	n	Grenzwert (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Nyarangi-Dix et al. <i>Mit ESUR- Kriterien</i>	264	40	-	-	0,870
Wibmer et al. <i>Mit ESUR- Kriterien</i>	840	25	-	-	0,828

Das von Song et al. entwickelte Nomogramm aus dem Jahr 2020 berücksichtigt neben der PSA-Dichte und dem Gleason-Score auch den PI-RADS-Score, um das Risiko eines postoperativen Hochstufens vom klinischen zum pathologischen Tumorstadium (pT3) vorherzusagen (102). In ihrer Studie liegt die Hochstufen-Rate bei 37,9 % (102), was weitgehend mit den Ergebnissen früherer Arbeiten von Alessi et al. (39,5 %) und Feng et al. (30,4 %) übereinstimmt (95, 103). Im Vergleich dazu fiel die Hochstufen-Rate in der vorliegenden Arbeit mit 26,15 % eher gering aus. In der Analyse von Song et al. waren PSA-Dichte, Gleason-Score und PI-RADS-Score unabhängige Prädiktoren für ein Hochstufen in einer Kohorte mit Prostatakarzinomen des niedrigen bis mittleren Risikos (102). Das entwickelte Nomogramm erreichte eine AUC von 0,735 und zeigte damit eine akzeptable Diskriminierungsfähigkeit. Bei einem empfohlenen Grenzwert von 29,5 % für ein nervenschonendes Operationsverfahren konnte eine hohe Sensitivität von 87,4 % und eine Spezifität von 51 % erzielt werden (vergleiche Tabelle 32). Besonders der PI-RADS-Score erwies sich als wertvoller Prädiktor für ein Hochstufen (102). Dies wurde ebenfalls durch Alessi et al. postuliert (103). So zeigten die Autoren, dass ein PI-RADS-Score unter 3 eine ECE generell ausschließen könne (103).

Tabelle 32: Nomogramm-Ergebnisse zu ECE von Song et al. mit Integration des PI-RADS-Scores

	n	Grenzwert (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
Song et al. <i>Mit PI-RADS-Score</i>	314	29,5	87,4	51	0,735

Es bleibt unklar, in welchem Maße das Martini-Nomogramm mit Integration der mpMRT zur Vorhersage einer seitenspezifischen ECE beiträgt und ob die hierfür vorgeschlagenen Grenzwerte in der klinischen Praxis tatsächlich eine zuverlässige Orientierung bieten. Während Sighinolfi et al. und Soeterik et al. von einer Anwendung des Nomogramms insgesamt abraten (59, 96), legen die Ergebnisse in unserer Patientenkohorte nahe, dass die Hinzuziehung der mpMRT im Martini-Nomogramm keinen entscheidenden Vorteil für die Vorhersage einer ECE erbringt. Viel mehr weisen weiterführende Studien daraufhin, dass die Integration detaillierterer Informationen aus der mpMRT, wie der ESUR-Kriterien oder des PI-RADS-Scores, die prädiktive Genauigkeit seitenspezifischer Nomogramme zumindest teilweise verbessern kann (99, 100, 102). Zwar führt bei einem Grenzwert von 20 % die hohe Spezifität von 85,9 % in unserer Kohorte dazu, dass nur 14,1 % der Patienten ohne ECE fälschlicherweise als Hochrisikopatienten eingestuft werden, jedoch ist die Rate falsch-negativer Fälle bei einer Sensitivität von 48 % zu hoch. Mehr als die Hälfte der Patienten mit tatsächlicher ECE würden als risikoarm klassifiziert. Dies birgt das Risiko, dass bei diesen Patienten eine nervenschonende Prostatektomie durchgeführt wird, die in der Literatur mit einem potenziell erhöhten Risiko einer R1-Resektion beschrieben ist, auch wenn in unseren Daten eine erhöhte R1-Rate nicht nachgewiesen werden konnte. Wie oben bereits erwähnt sind die Gründe hierfür zwar vielfältig, dennoch ist das Modell mit einem Grenzwert von 20 % aufgrund der niedrigen Sensitivität für die präoperative Entscheidungsfindung nur eingeschränkt geeignet, da eine ECE nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Es bleibt festzuhalten, dass der tatsächliche histopathologische und auch funktionelle Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer ECE des Tumors und die Technik der Durchführung eines nervenschonenden operativen Vorgangs (Schnittführung, Präparationsführung) an der Prostatakapsel einer weiterführenden histologischen, operativen und funktionellen Beurteilung in Studien bedarf, um die Diskrepanz zwischen Risiko für ECE und Risiko für R1 weiter zu untersuchen. Optimalerweise können die von uns definierten Grenzwerte in prospektiven Studien untersucht werden, in denen gleichzeitig die

onkologischen Kriterien (R1, Rezidivrate), die pathologische Schnittführung und das Ausmaß der operativen Nervenschonung mit den präoperativen funktionellen Ausgangswerten und postoperativen funktionellen Ergebnissen der Patienten (Kontinenz, Potenz, Lebensqualität) gemeinsam untersucht werden.

4.3 Grenzwert für eine Lymphadenektomie im MSKCC-Nomogramm

In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur bleibt die Indikation zur pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie umstritten (7). Während bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall ein klarer Vorteil besteht, da sich hieraus die Indikation zur adjuvanten Therapie ableitet (87), ist der Nutzen bei nodal-negativen Patienten fraglich. In diesen Fällen kann durch Komplikationen wie Lymphozelen und Thrombosen die postoperative Morbidität, Mortalität und Lebensqualität der Patienten relevant beeinflusst werden (88). Gleichzeitig führt der verbreitete Einsatz des PSA-Screenings zu einer frühen Diagnose des PCa, wodurch die Inzidenz regionärer Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung insgesamt rückläufig ist (50, 87). Vor diesem Hintergrund gewinnen auch in diesem Kontext prädiktive Modelle und Nomogramme zunehmend an Bedeutung, da sie helfen sollen, jene Patienten zu identifizieren, die tatsächlich von einer Lymphadenektomie profitieren (104).

Das MSKCC-Nomogramm zählt zu den am häufigsten verwendeten prädiktiven Modellen zur Vorhersage einer Lymphknoteninfiltration (48, 105). Es werden die gleichen klinischen Parameter wie zur Vorhersage einer ECE berücksichtigt: Alter, PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score und der prozentuale Anteil positiver und negativer Stanzbiopsien (48). Eine externe Validierung durch Milonas et al. ergab mit einer AUC von 0,790 eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit des MSKCC-Nomogramms (51) und etablierte einen international anerkannten Grenzwert von 7 %. Es erreichte eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 45,2 %, wobei das Nomogramm insgesamt eine gute Kalibrierung zeigte (51). In der vorliegenden Patientenkohorte konnte unter Berücksichtigung des bestmöglichen Kompromisses zwischen Sensitivität und Spezifität ein optimaler Grenzwert von 21,5 % ermittelt werden, der damit wesentlich höher liegt als der in der externen Validierung vorgeschlagene Wert von 7 % (51). Mit einer AUC von 0,804 bestätigte sich die gute Vorhersagegenauigkeit des MSKCC-Nomogramms hinsichtlich des Risikos einer Lymphknoteninfiltration (vergleiche Tabelle 33).

Tabelle 33: Nomogramm-Ergebnisse zu Lymphadenektomie im MSKCC-Original, validiert durch Milonas et al., verglichen mit denen der vorliegenden Arbeit

	n	Grenzwert (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
MSKCC- Nomogramm <i>Eigene Arbeit</i>	260	21,5	80	74,5	0,804
Milonas et al.	679	7	88,9	45,2	0,790

Die Briganti-Nomogramme gehören ebenfalls zu den am häufigsten verwendeten Vorhersagemodellen und explizit das Nomogramm aus 2019 wird in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Prädiktion einer Lymphknotenmetastasierung empfohlen (7, 105). Das erste Briganti-Nomogramm wurde 2006 veröffentlicht (106) und seither mehrfach überarbeitet, um zusätzliche prädiktive Faktoren zu integrieren und die Vorhersagegenauigkeit zu optimieren (78, 107-109). Während das ursprüngliche Modell auf dem PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium und dem Gleason-Score der Stanzbiopsie basierte (106), beschrieben Briganti et al. 2012 die Bedeutung des prozentualen Anteils positiver Stanzbiopsien als wesentlichen Prädiktor für eine Lymphknoteninfiltration. Mit einem Grenzwert von 5 %, ab dem eine Lymphadenektomie empfohlen wurde, konnte eine Gesamtgenauigkeit von 87,6 % erzielt werden (108). In einer weiteren Überarbeitung aus dem Jahr 2017 ergänzte Gandaglia et al. das bestehende Briganti-Nomogramm um den prozentualen Anteil positiver Biopsien des höchsten und niedrigsten ISUP-Grads (78). Es konnte bei einem Grenzwert von 7 % in 99 % der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung sicher ausgeschlossen werden, was eine hohe prädiktive Leistungsfähigkeit des aktualisierten Nomogramms verdeutlicht (78). Mit der zunehmenden Etablierung der mpMRT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms wurden weitere Modifikationen der Briganti-Nomogramme vorgenommen (109). Eine externe Validierung der Version aus 2019 zeigte, dass die Integration von mpMRT-Informationen die Vorhersagegenauigkeit weiter verbessern kann (109). Gandaglia et al. erreichten eine AUC von 0,790, die in dieser Kohorte höher lag als die Werte der älteren Nomogramme aus 2012 (AUC 0,750) und 2017 (AUC 0,650). Mit einem Grenzwert von 7 % konnten 56 % der Lymphadenektomien vermieden werden, wobei nur 2,6 % der Lymphknotenmetastasen übersehen wurden (109).

Bei der Entscheidung für oder gegen eine Lymphadenektomie im Rahmen der RARP ist es wie bereits erwähnt entscheidend, Patienten mit positiven Lymphknoten nicht zu übersehen.

Auf Grundlage unserer Ergebnisse kann der international etablierte Grenzwert von 7 % im MSKCC-Nomogramm bestätigt werden, da in diesem Bereich 100 % der Patienten tatsächlich keine positiven Lymphknoten aufwiesen. So kann sichergestellt werden, dass nodal-positive Patienten nicht übersehen werden, wenn bei einem Risiko unterhalb dieses Grenzwerts auf eine Lymphadenektomie verzichtet wird. Dies ist insbesondere für jüngere Patienten unter 65 Jahren von Vorteil, die eine maximale onkologische Sicherheit anstreben und bereit sind, die erhöhte Morbidität des Eingriffs zu akzeptieren. Bei Überschreiten des strengen Grenzwerts besteht die Möglichkeit, dass das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung überschätzt wird und die Belastung durch die Lymphadenektomie den potenziellen Nutzen überwiegt, was aufgrund der in der Regel guten physischen Belastbarkeit jüngerer Patienten zumeist gut toleriert wird.

Bei älteren Patienten oder bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten erscheint die Wahl eines höheren Grenzwerts sinnvoll. In diesem Kontext stellt der in unserer Studie ermittelte Grenzwert von 21,5 % eine praktikable Alternative dar. Mit diesem Grenzwert lassen sich eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 74,5 % erreichen. Liegt das mit dem MSKCC-Nomogramm berechnete Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung unterhalb dieser Grenze, waren über 95 % der Patienten tatsächlich frei von Metastasen, so dass auf die Lymphadenektomie und die damit verbundene Morbidität verzichtet werden sollte. Überschritt der Wert hingegen 21,5 %, war in mehr als ein Drittel der Fälle eine lymphatische Metastasierung bereits nachweisbar. In dieser Hochrisikogruppe könnte allerdings der Nutzen einer operativen Therapie insgesamt infrage gestellt werden. Für das lokal fortgeschrittene sowie das hormonsensitive metastasierte Prostatakarzinom stehen heute wirksame systemische Therapieoptionen, wie beispielsweise Enzalutamid oder Apalutamid, zur Verfügung, die (gegebenenfalls in Kombination mit einer Strahlentherapie) einen nachweisbaren Überlebensvorteil bieten. Für die chirurgische Therapie konnte ein solcher Vorteil bislang nicht belegt werden (110-114).

Abschließend ist zu beachten, dass die vorliegenden Ergebnisse auf einer geringen Anzahl nodal-positiver Patienten (n=25) basieren. Die Daten sind zwar interessant und liefern wertvolle Hinweise, die Grenzwerte sollten jedoch als klinische Richtwerte verstanden und ebenfalls nicht uneingeschränkt auf alle Patienten übertragen werden. Eine individuelle Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung weiterer patientenspezifischer Faktoren bleibt auch in diesem Kontext unerlässlich. Zur Entwicklung einer präziseren, altersadaptierten Risikostratifizierung sollte der durch uns ermittelte Grenzwert für eine Lymphadenektomie im MSKCC-Nomogramm in prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen und idealerweise unter

Berücksichtigung des Patientenalters weiter untersucht werden, um einen klinisch verlässlichen Entscheidungsparameter für oder gegen eine Lymphadenektomie zu definieren.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer vollständig prospektiven klinischen Studie, die unter realen Universitätsbedingungen in Deutschland durchgeführt wurde. Dadurch ergeben sich Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Zunächst wurde sie als eine monozentrische Studie durchgeführt, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse relativiert und den Vergleich mit multizentrischen Untersuchungen in Europa einschränkt. Des Weiteren stellt die uneinheitliche Befunderhebung bei der Auswertung der mpMRT eine der zentralen Einschränkungen bei der Datenerhebung dar. Da sowohl intern als auch extern erhobene Befunde in die Analyse einfließen, kann aufgrund fehlender Standardisierung der verwendeten Begrifflichkeiten eine potenzielle Variabilität in der Beurteilung nicht ausgeschlossen werden. Unterschiede in der Definition, beispielsweise in der Abgrenzung zwischen einem „(langstreckigen) Kapselkontakt“, einer „Kapselpenetration“ oder einer „Kapselaufsplitterung“, könnten zu einer variierenden Interpretation der Befunde geführt haben. Darüber hinaus waren methodische Einschränkungen durch die Nomogramme gegeben. Das Martini-Nomogramm erlaubt lediglich eine Bewertung von Patienten mit einem PSA-Wert bis maximal 20 ng/ml. Hingegen wurden in der vorliegenden Studie auch Patienten mit höheren PSA-Werten berücksichtigt, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Ebenso ist im MSKCC-Nomogramm eine maximale Anzahl von 20 Stanzbiopsien vorgesehen. Bei Patienten mit mehr als 20 Biopsien musste die Berechnung mit dem Höchstwert von 20 erfolgen, was zu einer gewissen Einschränkung in der individuellen Risikobewertung führen kann. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie ist die geringe Anzahl an nodal-positiven Patienten von 25. Dies könnte die statistische Aussagekraft der Analyse beeinflussen und zu einer reduzierten Power geführt haben, insbesondere in Bezug auf die Validierung der Nomogramme und die Bestimmung der optimalen Grenzwerte. Zudem wurde die Studie an einem Universitätsklinikum und Ausbildungszentrum durchgeführt, in dem Operateure mit unterschiedlichen Erfahrungsstufen tätig sind. Daher könnten die N+-Raten möglicherweise auch durch chirurgische beziehungsweise Operateur-abhängige Variationen beeinflusst worden sein. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass fehlende Angaben im Studienfragebogen durch Rückfrage bei den Operateuren retrospektiv ergänzt oder in Einzelfällen nachträglich ausgefüllt wurden, was einen Informationsbias nicht ausschließt.

5 Zusammenfassung

Die ECE des PCa ist ein zentraler prognostischer Faktor, da sie mit einem erhöhten Risiko positiver Resektionsränder bei einer RARP und einer ungünstigeren onkologischen Prognose verbunden sein kann (58). Eine zuverlässige präoperative Erkennung von einer ECE ist daher entscheidend, um das Ausmaß der Resektion individuell abwägen zu können. Hierbei stehen onkologische Sicherheit (R0-Resektion) und postoperative Lebensqualität (Kontinenz, Potenz) häufig in einem Zielkonflikt: Während die Entfernung des neurovaskulären Bündels das Risiko einer R1-Resektion reduziert, geht sie mit einem erheblichen Verlust an Kontinenz und Potenz einher. Eine nervenschonende Operation hingegen verbessert die funktionellen Ergebnisse, kann jedoch die Gefahr von Tumorresiduen im Operationsgebiet erhöhen (53-56). Dennoch wird eine R1-Resektion beziehungsweise das Risiko eines Rezidivs nicht allein durch das Vorliegen einer ECE bestimmt, sondern kann auch von der Lokalisation der Residuen sowie der chirurgischen Erfahrung abhängen (93, 94).

Zur Unterstützung der chirurgischen Entscheidungsfindung können Nomogramme, insbesondere die „Kattan-Nomogramme“, herangezogen werden (49). Da bislang jedoch keine klaren Grenzwerte definiert wurden, bleibt ihre Anwendung weitgehend individuell und auch für Patienten nur schwer nachvollziehbar. Ziel dieser Arbeit war es daher, spezifische Grenzwerte in den MSKCC- und Martini-Nomogrammen zu identifizieren, ab denen das Risiko für eine ECE als so hoch einzuschätzen ist, dass eine Resektion des neurovaskulären Bündels empfohlen werden sollte. Im MSKCC-Nomogramm, welches Alter, PSA-Wert, klinisches Tumorstadium, Gleason-Score sowie den prozentualen Anteil positiver Stanzbiopsien berücksichtigt (48), konnte ein Grenzwert von 67,5 % für die Durchführung einer nervenschonenden Operation ermittelt werden. Bei einem berechneten Risiko unterhalb dieses Wertes bestätigte sich in 83 % der Fälle ein organbegrenztes Tumorwachstum (Spezifität), während bei Überschreiten des Grenzwerts in über 61 % eine ECE vorlag (Sensitivität). Im seitengetrenten Martini-Nomogramm, welches den kombinierenden Einfluss von PSA-Wert, dem höchsten ipsilateralen ISUP-Score und dessen maximaler Tumordinfiltration (≤ 50 % versus > 50 %) sowie einer ipsilateralen ECE im mpMRT einbezieht, wurde ein Grenzwert von 20 % definiert. In unserer Kohorte zeigte dieser Grenzwert eine Sensitivität von 48 % und eine Spezifität von 85,9 %, womit es im Vergleich zum Original-Nomogramm von Alberto Martini bei gleichem Grenzwert eine geringere Vorhersagegenauigkeit aufweist (Sensitivität 64 %, Spezifität 82 %) (52) und daher nur eingeschränkt empfohlen werden kann.

Darüber hinaus ermöglicht das MSKCC-Nomogramm eine Berechnung des Risikos für Lymphknotenmetastasen (48). Da die Indikation zur Lymphadenektomie in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert und auch in den Leitlinien keine klare Empfehlung ausgesprochen wird (7), wurde ein praxisrelevanter Grenzwert festgelegt, ab dem eine Lymphadenektomie unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen (Lymphozelen, Thrombosen) sinnvoll erscheint. Dieser Grenzwert liegt mit 21,5 % deutlich über dem international empfohlenen Grenzwert von 7 % (51). Bei einem Grenzwert von 7 % waren in unserer Kohorte alle Patienten frei von Lymphknotenmetastasen, was insbesondere für jüngere Patienten mit dem Wunsch nach maximaler onkologischer Sicherheit relevant ist. Für Patienten ab 65 Jahren erscheint der durch uns ermittelte Grenzwert von 21,5 % empfehlenswert, da unterhalb dessen über 95 % nicht lymphatisch metastasiert waren, so dass auf eine Lymphadenektomie und die damit verbundene Morbidität verzichtet werden kann. Liegt das Risiko oberhalb dieses Grenzwerts, kann die Operationsindikation kritisch hinterfragt werden, da in diesem Fall mehr als ein Drittel der Patienten bereits lymphatisch metastasiert waren und heutzutage gute systemische Therapieoptionen mit signifikantem Überlebensvorteil im Vergleich zur Operation zur Verfügung stehen (110-114).

Die ermittelten Grenzwerte sollen als klinische Richtwerte unter Berücksichtigung weiterer patientenspezifischer Faktoren interpretiert und niemals starr angewendet werden. Entscheidend ist, die individuellen Wünsche und Risikobereitschaften der Patienten in die Entscheidungsfindung mit einzubeziehen. Eine auf den Patienten angepasste Beratung, die sowohl onkologische Sicherheit als auch funktionelle Aspekte abwägt, bleibt unverzichtbar, um eine optimale, individuell zugeschnittene Therapie zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2023.
3. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol.* 2015;22(6):524-32.
4. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12).
5. Hautmann R, Gschwend JE. *Urologie*: Springer-Verlag; 2014.
6. Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, Radtke JP, Kuczyk M, Peters I, et al. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(6):566-73.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom: AWMF-Registernummer 043-022OL; 2025.
8. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0 ng/mL or Lower. *JAMA.* 2005;294(1):66-70.
9. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama.* 1994;271(5):368-74.
10. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. *Cancer.* 2004;101(9):2001-5.
11. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm M-O, et al. The Contemporary Concept of Significant Versus Insignificant Prostate Cancer. *European Urology.* 2011;60(2):291-303.
12. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1547-58.

13. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
14. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. presented at the EAU Annual Congress Paris: European Association of Urology; 2024.
15. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;78(3):402-14.
16. Lagemaat MW, Scheenen TW. Role of high-field MR in studies of localized prostate cancer. *NMR Biomed.* 2014;27(1):67-79.
17. Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse UG, et al. mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo.* 2021;193(7):763-77.
18. McEvoy SH, Raeside MC, Chaim J, Ehdaie B, Akin O. Preoperative Prostate MRI: A Road Map for Surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(2):383-91.
19. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-45.
20. Gupta RT, Mehta KA, Turkbey B, Verma S. PI-RADS: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging.* 2020;52(1):33-53.
21. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-51.
22. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815-22.
23. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016;122(6):884-92.

24. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
25. Busshoff I, Haidl F, Radtke JP, Albers P. Prostate Biopsy: The Transrectal Approach Is Safe. *Eur Urol Focus*. 2024;10(5):688-90.
26. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;76(3):284-303.
27. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, Committee atIG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(9):1228-42.
28. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17(3):292-306.
29. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244-52.
30. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch*. 2006;449(6):622-7.
31. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.
32. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*. 2018;73(4):560-9.
33. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117.
34. Khan FA, Imam A, Hernandez DJ. Current Trends in Incidence and Management of T1a and T1b Prostate Cancer. *Cureus*. 2023;15(6):e40224.

35. van der Kwast TH. Substaging pathologically organ confined (pT2) prostate cancer: an exercise in futility? *Eur Urol*. 2006;49(2):209-11.
36. Ranasinghe WKB, Reichard CA, Bathala T, Chapin BF. Management of cT4 Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2020;6(2):221-6.
37. Fromont G, Molinie V, Soulie M, Salomon L. Analyse et facteurs pronostiques de la pièce opératoire après prostatectomie totale pour cancer de la prostate. *Prog Urol*. 2015;25(15):999-1009.
38. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer*. 2008;113(11):3075-99.
39. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol*. 2009;5(10):1555-84.
40. Augustin H, Hörtl W, Schratter-Sehn A, Remzi M, Pittrow L. Klinische Bedeutung von Normogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2010;17:38-43.
41. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90:766-71.
42. Kattan MW. Comparative effectiveness: a table of expected benefits and harms. *Med Decis Making*. 2009;29(6):NP3-5.
43. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJJ, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(10):715-7.
44. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2002;20(15):3206-12.
45. Stephen J. Freedland MEBH, BS Leslie A. Mangold, MS Mario Eisenberger, MD Frederick J. Dorey, PhD Patrick C. Walsh, MD Alan W. Partin, MD, PhD. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. 2005.

46. Charles R. Pound MAWP, MD, PhD Mario A. Eisenberger, MD Daniel W. Chan, PhD Jay D. Pearson, PhD Patrick C. Walsh, MD. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. 1999.
47. Kattan MW, Yu C, Salomon L, Vora K, Touijer K, Guillonneau B. Development and validation of preoperative nomogram for disease recurrence within 5 years after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2011;77(2):396-401.
48. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Präoperatives MSKCC-Nomogramm vor radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom [Internet], Letzte Aktualisierung 12.12.2024, Zitiert am: 22.01.2025. URL: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op 2025 [Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op.
49. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(5):1844-9; discussion 9.
50. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2003;170(5):1798-803.
51. Milonas D, Venclovas Z, Muilwijk T, Jievaltas M, Joniau S. External validation of Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram and prediction of optimal candidate for lymph node dissection in clinically localized prostate cancer. *Cent European J Urol*. 2020;73(1):19-25.
52. Martini A, Gupta A, Lewis SC, Cumarasamy S, Haines KG, 3rd, Briganti A, et al. Development and internal validation of a side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer. *BJU Int*. 2018;122(6):1025-33.
53. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128(3):492-7.
54. Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: An update on localised disease. *Postgrad Med J*. 2003;79:575–80.
55. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique *The Journal of Urology*. 1998;160:2418-24.

56. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(4):692-704.
57. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol*. 2012;22(10):2201-10.
58. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008;179(5 Suppl):S47-51.
59. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijkman LM, Kusters-Vandeveldel HVN, Biesma DH, Witjes JA, et al. External validation of the Martini nomogram for prediction of side-specific extraprostatic extension of prostate cancer in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2020;38(5):372-8.
60. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
61. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007;177(6):2106-31.
62. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol*. 2020;77(6):675-82.
63. Pickles T, Ruether JD, Weir L, Carlson L, Jakulj F, Team SC. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJU Int*. 2007;100(3):544-51.
64. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.

65. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):25-33.
66. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy vs Radiation Therapy Alone for Patients With Clinically Localized Prostate CancerA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292(7):821-7.
67. D'Amico AV, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate CancerA Randomized Trial. *JAMA*. 2008;299(3):289-95.
68. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, et al. Health Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(19):1582-92.
69. Ventimiglia E, Gedeberg R, Styrke J, Robinson D, Stattin P, Garmo H. Natural History of Nonmetastatic Prostate Cancer Managed With Watchful Waiting. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2414599.
70. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD003506.
71. Guidline for good clinical practice E6 (R2). International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). 2016;4.
72. Das CJ, Razik A, Netaji A, Verma S. Prostate MRI-TRUS fusion biopsy: a review of the state of the art procedure. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(7):2176-83.
73. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
74. FAQ's zum Erhebungsbogen Uroonkologische Zentren: Deutsche Krebsgesellschaft; 2025.

75. Braunecker C. How to do Statistik und SPSS - Eine Gebrauchsanleitung: facultas; 2021.
76. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36.
77. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
78. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;72(4):632-40.
79. Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo S, Song C, et al. Preoperative nomograms for predicting extracapsular extension in Korean men with localized prostate cancer: a multi-institutional clinicopathologic study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(10):1443-8.
80. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Babaian RJ. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol.* 2004;171(3):1093-7.
81. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1328-32.
82. Jurys T, Durmala J. Quality of life assessment using EORTC QLQ questionnaires in the prostate cancer population treated with radical prostatectomy: a systematic review. *Scand J Urol.* 2021;55(2):90-7.
83. Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI. Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J Urol.* 2005;173(2):450-3.
84. Satake N, Ohori M, Yu C, Kattan MW, Ohno Y, Miyakawa A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol.* 2010;17(3):267-72.
85. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Walz J, Kattan MW, Huland H, et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99(4):794-800.

86. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993;150(1):110-4.
87. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*. 2001;91(1):66-73.
88. Donohue RE, Augspurger RR, Mani JH, Williams G, Whitesel JA, Fauver HE. Intraoperative and early complications of staging pelvic lymph node dissection in prostatic adenocarcinoma. *Urology*. 1990;XXXV(3).
89. BGH, Urteil vom 5. November 2024 - VI ZR 188/23 - OLG Frankfurt in Darmstadt LG Darmstadt.
90. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*. 2005;16(1):73-81.
91. Spirito L, Chessa F, Hagman A, Lantz A, Celentano G, Sanchez-Salas R, et al. Long-Term Oncological Outcomes after Nerve-Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy for High-Risk Localized Prostate Cancer: A Single-Center, Two-Arm Prospective Study. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(8).
92. Roder MA, Thomsen FB, Christensen IJ, Toft BG, Brasso K, Vainer B, et al. Risk factors associated with positive surgical margins following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: can nerve-sparing surgery increase the risk? *Scand J Urol*. 2014;48(1):15-20.
93. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. *J Urol*. 2010;183(4):1360-5.
94. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007;70(5):965-9.
95. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J, Li Q, Luthringer D, Saouaf R, et al. Multiparametric MRI Improves Accuracy of Clinical Nomograms for Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *Urology*. 2015;86(2):332-7.
96. Sighinolfi MC, Sandri M, Torricelli P, Ligabue G, Fiocchi F, Scialpi M, et al. External validation of a novel side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based

nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer: preliminary outcomes on a series diagnosed with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted plus systematic saturation biopsy. *BJU Int.* 2019;124(2):192-4.

97. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijksman LM, Kusters-Vandeveld H, Stomps S, Schoots IG, et al. Development and External Validation of a Novel Nomogram to Predict Side-specific Extraprostatic Extension in Patients with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(3):328-37.

98. Veerman H, Heymans MW, van der Poel HG. External Validation of a Prediction Model for Side-specific Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Open Sci.* 2022;37:50-2.

99. Nyarangi-Dix J, Wiesenfarth M, Bonekamp D, Hitthaler B, Schutz V, Dieffenbacher S, et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Prediction of Extraprostatic Disease-A Risk Model for Patient-tailored Risk Stratification When Planning Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2020;6(6):1205-12.

100. Wibmer AG, Kattan MW, Alessandrino F, Baur ADJ, Boesen L, Franco FB, et al. International Multi-Site Initiative to Develop an MRI-Inclusive Nomogram for Side-Specific Prediction of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(11).

101. Heetman JG, van der Hoeven E, Rajwa P, Zattoni F, Kesch C, Shariat S, et al. External validation of nomograms including MRI features for the prediction of side-specific extraprostatic extension. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(3):492-9.

102. Song G, Ruan M, Wang H, Lin Z, Wang X, Li X, et al. Predictive model using prostate MRI findings can predict candidates for nerve sparing radical prostatectomy among low-intermediate risk prostate cancer patients. *Transl Androl Urol.* 2020;9(2):437-44.

103. Alessi S, Pricolo P, Summers P, Femia M, Tagliabue E, Renne G, et al. Low PI-RADS assessment category excludes extraprostatic extension ($\geq$ pT3a) of prostate cancer: a histology-validated study including 301 operated patients. *Eur Radiol.* 2019;29(10):5478-87.

104. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017;51(5):345-50.

105. Di Pierro GB, Salciccia S, Frisenda M, Tufano A, Sciarra A, Scarrone E, et al. Comparison of Four Validated Nomograms (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Briganti

2012, 2017, and 2019) Predicting Lymph Node Invasion in Patients with High-Risk Prostate Cancer Candidates for Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection: Clinical Experience and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6).

106. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol*. 2006;49(6):1019-26; discussion 26-7.

107. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Deho F, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2007;51(1):112-9; discussion 9-20.

108. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;61(3):480-7.

109. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*. 2020;78(2):138-42.

110. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.

111. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.

112. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer*. 2022;151(3):422-34.

113. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.

114. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-66.

7 Anhang

7.1 Studienfragebogen

„Bestimmung neuer Grenzwerte der präoperativen MSKCC- und Martini-Nomogramme zur Entscheidungsfindung über Nervenschonung und Lymphadenektomie bei der roboter-assistierten radikalen Prostatektomie“

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

Verantwortliche Studienleitung: PD Dr. med. habil. Thomas Höfner

Fragebogen

PATIENTENBARCODE

- Alter
- PSA- Wert ng/ml
- Gleason- Score insgesamt
..... Primär
..... Sekundär
- ISUP
- Klinisches Tumorstadium
- DRU
- IIEF
- Prostatagröße ml
- MRT
 - extrakapsuläres Wachstum
 - links ☐ ja / ☐ nein
 - rechts ☐ ja / ☐ nein
 - seitenspezifisches Wachstum Samenblasen
 - links ☐ ja / ☐ nein
 - rechts ☐ ja / ☐ nein
- Anzahl Biopsie Stenzen
- Anzahl positiver Stenzen
 - links
 - rechts
- Anzahl negativer Stenzen
 - links
 - rechts
- max. Stanzinfiltration ($\leq 50\%$, $> 50\%$)
 - links%
 - rechts%
- Perineuralscheideninfiltration (Pn1)
 - links vorhanden ☐ ja/ ☐ nein
 - rechts vorhanden ☐ ja/ ☐ nein

MSKCC – Nomogramm

- organbeschränkt%
- extrakapsulär%
- Lymphknotenbeteiligung%
- Samenblaseninfiltration%

Mount Sinai Nomogramm

- Seitenspezifische Wahrscheinlichkeit extrakapsuläres Wachstum
 - links%
 - rechts%
- Seitenspezifische Wahrscheinlichkeit Samenblaseninfiltration
 - links%
 - rechts%

Entscheidung des Operateurs

○ **Nervesparing**

- rechts ☐ ja / ☐ nein
- links ☐ ja / ☐ nein

- aufgrund Nomogramm- Ergebnis: **MSKCC** ☐ ja / ☐ nein

Mount Sinai ☐ ja / ☐ nein

- aufgrund Patientenwunsch ☐
- aufgrund IIEF-Wert ☐
- aufgrund DRU ☐
- aufgrund Perineuralscheideninfiltration ☐

○ **Lymphknotenentfernung** ☐ ja / ☐ nein

- aufgrund Nomogramm- Ergebnis: **MSKCC** ☐ ja/ ☐ nein

Mount Sinai ☐ ja/ ☐ nein

- aufgrund der Bildgebung ☐

Datum/Unterschrift Mainz,

.....

8 Danksagung

9 Lebenslauf

