

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hartung)

Das metastasierte Prostatakarzinom. Identifikation von Patienten, die von einer  
Lymphadenektomie profitieren

Philipp Sebastian Schink

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. -Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ. -Prof. Dr. R. Hartung
2. Priv.-Doz. Dr. A. Sandler

Die Dissertation wurde am 16.9.05 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.12.2005 angenommen.

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

**A. Einleitung**

<b>1. Die Prostata</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomie	5
1.2 Aufbau und Feinstruktur	6
1.3 Funktion der Prostata	7
1.4 Hormonelle Regulation	7
<b>2. Das Prostatakarzinom</b>	<b>8</b>
2.1 Epidemiologie	8
2.2 Ätiologie	8
2.3 Pathologie	9
2.3.1 Karzinogenese und Tumorbilogie	9
2.3.2 Klassifikation der Prostatakarzinome	9
2.3.3 Wachstum und Metastasierung des Prostatakarzinoms	11
2.3.4 Staging	13
2.3.5 Grading	14
2.3.6 Formen des Prostatakarzinoms	14
2.4 Diagnostik	14
2.4.1 Klinik	14
2.4.2 Digital rektale Untersuchung (DRE)	14
2.4.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	15
2.4.4 Sonographie	17
2.4.5 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)	17
2.4.6 Knochenszintigraphie	18
2.5 Therapie	18
2.5.1 Radikale Prostatektomie (RP)	19
2.5.2 Radiotherapie	20

2.5.3 Antiandrogene Therapie	20
2.5.4 Chemotherapie	21
2.6 Nachsorge	21
<b><u>B. Material und Methoden</u></b>	23
1. Ziel der Arbeit	23
2. Datenmaterial und Patientengut	23
3. Statistische Auswertung	24
<b><u>C. Ergebnisteil</u></b>	25
<b>1. Deskriptive Statistik</b>	25
<b>2. Vergleichende Statistik</b>	47
2.1 Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank Test	47
2.1.1 PSA-Progress	49
2.1.2 Auftreten von Metastasen	64
2.1.3 Gesamtüberleben	69
2.2 Multivariate Analyse	74
<b><u>D. Diskussion</u></b>	76
<b><u>E. Zusammenfassung</u></b>	88
F. Tabellenverzeichnis	89
<b><u>G. Abbildungsverzeichnis</u></b>	92
<b><u>H. Literaturverzeichnis</u></b>	94
<b><u>I. Danksagung</u></b>	101

## **A. Einleitung:**

Das Prostatakarzinom ist der zweithäufigste maligne Tumor des Mannes.

In den Industrieländern stellt es inzwischen die zweithäufigste, auf der gesamten Welt die fünfthäufigste Todesursache dar. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr. Morbidität und Mortalität zeigen in den letzten Jahren eine steigende Tendenz [27, S.182].

Die Therapie der Wahl beim lokalisierten Prostatakarzinom ist, wie verschiedene Studien zeigen, die radikale Prostatektomie [33, 35].

Bei Patienten mit bereits in die lokalen Lymphknoten metastasiertem Prostatakarzinom gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten: Die Strahlentherapie, die neoadjuvante Hormontherapie, die Orchiektomie, aber auch die radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie sowie eine Kombination dieser Therapieoptionen.

Zielsetzung dieser Arbeit ist eine Identifikation von Patienten mit lymphogen metastasierten Prostatakarzinom, die von einer Prostatektomie und Lymphadenektomie profitieren.

## **1. Die Prostata**

### **1.1 Anatomie:**

Die Prostata (Vorsteherdrüse, gr. Prostates= Vorsteher, prostenai= sich voranstellen) ist ein muskel- und bindegewebsreicher Drüsenkörper, der bis zur Geschlechtsreife etwa Kastaniengröße und ein Gewicht von ca. 20g erreicht.

Die Basis der Prostata liegt am Blasengrund an und umgreift schüsselförmig den Abgang der Harnröhre. Das dem Diaphragma urogenitale zugewandte Ende (Apex prostatae) ist stumpf kegelförmig [25, S. 432]. Die Vorderseite ist der Symphyse, ihre Rückseite dem Rektum, durch die Denonvilliersche Faszie getrennt, zugewandt. Diese wirkt als natürliche Barriere gegen die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms per continuitatem in das Rektum.

Die Blutversorgung der Prostata erfolgt von dorsal und lateral über Äste der A. rectalis media und der A. vesicalis media. Von ventral erfolgt sie über Äste der A. pudenda interna.

Das venöse Blut fließt über die Vv. vesicales und die V. iliaca in den Plexus vesicoprostaticus im kleinen Becken ab.

Die Lymphgefäße liegen entlang den versorgenden Arterien und schließen sich dem Ductus deferens an. Es bestehen Querverbindungen zu Lymphgefäßen des Rektums und der Harnblase. Lymphknotenstationen sind die Nodi lymphoidei iliaci externi und interni.

Aus dem Plexus prostaticus erfolgt die nervale Versorgung der Prostata.

### **1.2 Aufbau und Feinstruktur:**

Die Prostata ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben und besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen, die in das fibromuskuläre Stroma eingelagert sind [5, S. 825].

Man unterscheidet einen Lobus dexter, Lobus sinister und Lobus medius.

Die Unterteilung in verschiedene Zonen erfolgt nach topographischen, embryonalen und pathologischen Gesichtspunkten. Siehe Tabelle1:

**Tab. 1: Zonale Unterteilung der Prostata nach McNeal [27, S. 36]**

• Anteriore Zone	-Fibromuskuläres Gewebe ohne glanduläre Strukturen
• Zentrale Zone	-25% des Prostatavolumens -Enthält die Ductus ejakulatorii -Entstehungsort von entzündlichen Prozessen
• Übergangszone = Transitionalzone = T-Zone	-5-10% des Prostatavolumens -Bestehend aus zwei Seitenlappen -Zusammen mit den periurethralen Drüsen Entstehungsort der BPH (=Benigne Prostata Hyperplasie)
• Periphere Zone =P-Zone	-70% des Prostatavolumens -Postero-inferiorer Anteil der Prostata

Die Zellen des Drüsenepithels können je nach Funktionsstand hochprismatisch, isoprismatisch oder flach sein. Die Form der Epithelzellen hängt von ihrer sekretorischen Aktivität, von der hormonellen Situation und vom Alter des Mannes ab [5, S. 825]. Die aktiven Zellen weisen eine polare Gliederung mit einer basalen Kernregion auf. Darüber liegt das endoplasmatische Retikulum und die Golgi-Zone, in denen die Sekretsynthese abläuft. Die Abgabe des Sekrets erfolgt sowohl durch merokrine Sekretion (Freisetzung durch Verschmelzen der Granula mit der Zellmembran), als auch durch apokrine Sekretion (Abschnürung von Zytoplasmateilen).

In den Drüsenlichtungen sammelt sich das Sekret und wird bei der Ejakulation durch Kontraktion der glatten Muskelzellen über die Drüsenausführungsgänge ausgepresst.

### **1.3 Funktion der Prostata:**

Die Prostata sondert ein dünnflüssiges, enzymreiches, leicht saures Sekret ab (pH-Wert: 6,4-6,8) , das 15-30 Vol.% des Ejakulats ausmacht [5, S. 825]. Es enthält Spermin und Spermidin, welches die Motilität der Spermatozoen erhöht, Prostaglandine, die auf die Muskulatur des Uterus wirken, Citrat und Zinkbestandteile, die eine Pufferwirkung haben und den Testosteronmetabolismus beeinflussen. Das Prostatasekret wird durch Proteasen verflüssigt.

### **1.4 Hormonelle Regulation**

Die Prostata ist ein hormonsensitives Organ. Das im Blut zirkulierende Testosteron wird von der Prostata aufgenommen und mit Hilfe des Enzyms 5-alpha-Reduktase in das stärker wirksame Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. DHT ist das Metabolit, welches das Wachstum der Prostata stimuliert und ihre Funktion erhält [5, S. 826].

Medikamentös kann daher durch die Gabe von Antiandrogenen, Östrogen oder LH-RH-Analoga (Lutein hormon-releasing hormon) ein Wachstumsrückgang des Prostatakarzinoms bewirkt werden.

## **2. Das Prostatakarzinom**

### **2.1 Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom ist der häufigste urologische Tumor und der zweithäufigste maligne Tumor des Mannes über 40 Jahren nach dem Bronchialkarzinom [37, S. 301].

Die Inzidenz ist in verschiedenen Bevölkerungen unterschiedlich hoch. So liegt sie in China bei 1,3, in Japan bei 3,4, in Deutschland bei 30, bei weißen Amerikanern bei 60 und 95 bei farbigen Amerikanern [18, S. 237].

Nachdem in den letzten 10 Jahren die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den USA steigend war, zeichnet sich heute ein Trend zum Gleichbleiben der Inzidenz ab [11, S.375].

Als latentes Prostatakarzinom bezeichnet man ein nicht auffälliges, bei der Autopsie zufällig entdecktes Prostatakarzinom.

Die Häufigkeit des latenten Prostatakarzinoms ist in allen ethnischen Gruppen gleich, was im Widerspruch zu den unterschiedlichen Inzidenzzahlen des klinisch manifesten Prostatakarzinoms steht.

### **2.2 Ätiologie**

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht bekannt [18, S.238].

Ätiologisch werden sechs Gruppen diskutiert: Ethnographisch, diätetisch (fettreiche, faserarme Kost), genetisch, beruflich (Cadmiumexposition), sexuell und medizinisch [2, S.175].

Bedeutsam scheint die genetische Disposition zu sein [11, S. 379]. Es werden Veränderungen auf dem Y-Chromosom, den Chromosomen 8, 10 und 16 diskutiert [7, S. 846].

Ein klinisch manifestes Prostatakarzinom bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades erhöht das Risiko ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken um das zwei- bis dreifache [18].

Eine Ursache für die familiäre Häufung könnte die Vererbung eines tumorinduzierenden Gens sein [11, S. 375].

## **2.3 Pathologie**

### **2.3.1 Karzinogenese und Tumorbilogie**

Die Umwandlung einer gesunden Zelle in eine Tumorzelle erfolgt über folgende Stufen:

- Initiierung
- Promotion
- Transformation
- Tumorbildung

Zunächst findet eine Änderung der DNS in Form einer Mutation statt. Dieses initiierende Ereignis kann sowohl durch genetische Disposition, als auch durch Umweltfaktoren eingeleitet werden.

Onkogene leiten die Tumorpromotion und -transformation ein.

Die Zelle erlangt so die Fähigkeit des unkontrollierten Wachstums und der Teilung, welche unbeeinflusst von zellulären Kontrollmechanismen stattfindet.

### **2.3.2 Klassifikation der Prostatakarzinome**

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, selten treten Transitionalkarzinome und Plattenepithelkarzinome auf.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung:

**Tab. 2: Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeitsverteilung nach Helpap et al. [20, S. 13]:**

<b>1. Uniformes Prostatakarzinom</b>	<b>44%</b>
• hochdifferenziertes Adenokarzinom	14%
• wenig differenziertes Adenokarzinom	15%
• kribiformes Karzinom	7%
• solides, undifferenziertes Karzinom	8%
<b>2. Pluriformes Prostatakarzinom</b>	<b>53%</b>
• hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom	7%
• kribiformes und solides Karzinom	6%
• kribiformes Muster in anderen Typen	25%
• andere Kombinationen	15%
<b>3. Seltene Formen</b>	<b>3%</b>
• endometroides Karzinom	0,2%
• urotheliales Übergangsepithelzell-Karzinom	2%
• Plattenepithelkarzinom	0,3%
• verschleimendes Karzinom	0,2%
• adenoidzystisches Karzinom	0,1%
• Karzinosarkom	0,1%

Der Differenzierungsgrad eines Tumors ist für das Ansprechen verschiedener Therapiemethoden entscheidend. Hochdifferenzierte Tumoren haben in der Regel eine günstigere Prognose als weniger differenzierte.

Je mehr die Tumorzelle einer gesunden Prostatazelle ähnelt desto sensibler reagiert sie auf Androgene. Undifferenzierte Tumorzellen verlieren ihre Hormonsensibilität und wachsen androgen-unabhängig.

### **2.3.3 Wachstum und Metastasierung des Prostatakarzinoms**

Durch infiltrierendes Wachstum breitet sich das Prostatakarzinom zunächst innerhalb der Prostata aus. Später kommt es dann zur Infiltration der Samenblasen und des Beckenbindegewebes, seltener des Rektums, der Harnblase oder der Urethra.

Die Lymphknoten in der Fossa obturatoria (Raum zwischen Symphyse, Ateria und Vena iliaca externa, Ateria iliaca interna und Nervus obturatorius) sind die ersten Stationen bei der lymphogenen Streuung. Sie werden beim Lymphknotenstaging als Indikatoren für positive oder negative Lymphknotenausbreitung genommen [18, S. 240]. Die nächste Station sind die prä-sacralen und iliacalen Lymphknoten entlang der Vasa iliaca communis. Danach sind die mediastinalen und supraclavicularen Lymphknoten betroffen.

Bei der hämatogenen Metastasierung ist der bevorzugte Ort das Skelettsystem. Sogenannte osteoplastische Metastasen werden bei 85% der Patienten, die an einem Prostatakarzinom versterben, gefunden. Die häufigste Lokalisation sind die Lendenwirbelkörper, der proximale Femur, das Becken, die thorakale Wirbelsäule, die Rippen, das Sternum, der Schädel und der Humerus.

Tumorabsiedelungen finden sich zu nächst in zentralen, mit Fortschreiten der Erkrankung in peripheren Abschnitten [18, S.241].

Viszerale Organe sind von der Metastasierung sehr selten betroffen.

Im allgemeinen erfolgt die Ausbreitung zunächst lymphogen, später hämatogen.

### **2.3.4 Staging**

Das Staging, die Bestimmung der Ausdehnung eines malignen Tumors nach dem TNM-Schema wird von der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) empfohlen und in ganz Europa verwendet.

Folgende Abkürzungen sind gebräuchlich:

T=Tumor

M=Metastase

N=Lymphknoten

**Tab. 3: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997) [2, S. 188-189]**

<b>T-Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	<b>Inzidentelles Prostatakarzinom</b>
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert bei erhöhtem PSA-Wert
<b>T2</b>	<b>Organbegrenztes Prostatakarzinom</b>
T2a	Tumor befällt einen Lappen
T2b	Tumor befällt beide Lappen
<b>T3,T4</b>	<b>Lokal-fortgeschrittenes Prostatakarzinom (extrakapsulär)</b>
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert)

<b>N-Regionäre Lymphknoten</b> (im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

<b>M-Fernmetastasen</b>	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastase(n) in nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

### 2.3.5 Grading

Grading bezeichnet die histopathologische Differenzierung eines Tumors nach vorgegebenen Richtlinien. Die Bestimmung des Malignitätsgrades ist ein wichtiger Faktor für die Prognose und Therapie eines Tumors.

Beim Prostatakarzinom haben sich drei wichtige Grading-Klassifikationen durchgesetzt:

1. Gleason-Klassifikation
2. Motofi-Klassifikation
3. Grading nach dem pathologisch-urologischem Arbeitskreis

**Tab. 4: Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap [21, S.105]:**

<b>Gleason:</b>	<b>Pathol.-urolog. Arbeitskreis:</b>	<b>Mostofi /WHO:</b>	<b>→ Prognose:</b>
1. Sehr gut differenziertes Adenokarzinom	<b>G1a</b>	<b>Grad 1</b>	Günstig
2. Gut differenziertes Adenokarzinom	<b>G1b</b>		
3. Mäßig differenziertes Adenokarzinom (glandulär)	<b>G2a</b>	<b>Grad 2</b>	
4. Mäßig differenziertes Adenokarzinom (kribiform)	<b>G2b</b>	<b>Grad 3</b>	Ungünstig
5. Schlecht differenziertes Adenokarzinom	<b>G3a</b>		
6. Undifferenziertes Adenokarzinom			

Das Gleason-Grading basiert auf der Bewertung des strukturellen Karzinomaufbaus unter Berücksichtigung der drüsigen Karzinomarchitektur ohne Berücksichtigung der zytologischen Malignitätskriterien. Bei unterschiedlichen Baumustern wird die vorherrschende Form gesondert von dem eventuell vorkommenden zweiten Strukturtyp betrachtet. Beide Baumuster werden mit Punkten entsprechend dem Differenzierungsgrad auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet. Aus der Summe der Punktwerte ergibt sich der Gleason-Score. Dieser wird folgendermaßen angegeben: z.B. 2+3=5.

### **2.3.6 Formen des Prostatakarzinoms**

Man unterscheidet zwischen klinisch manifestem Karzinom, inzidentellem Karzinom, okkultem Karzinom und latentem Karzinom.

Ein klinisch manifestes Karzinom ist durch rektale Palpation entdeckt und entweder durch Biopsie, transrektalen Ultraschall, Prostatektomie oder Obduktion bestätigt worden.

Von einem inzidentellen Karzinom spricht man, wenn das Karzinom nach Entnahme einer Gewebeprobe, z.B. Im Rahmen einer Zystoprostatektomie, vom Pathologen diagnostiziert wird, ohne vorher klinisch auffällig gewesen zu sein.

Das okkulte Karzinom wird erst durch seine Metastasen auffällig.

Ein latentes Karzinom wird erst nach dem Tod des Patienten entdeckt und war zu Lebzeiten klinisch nicht auffällig.

## **2.4 Diagnostik**

### **2.4.1 Klinik**

Das Prostatakarzinom ist ein langsam wachsender Tumor mit oft harnröhrenfernem Sitz, der besonders im Frühstadium symptomlos bleiben kann [14, S. 69].

Erst im fortgeschrittenen lokalen Stadium kann es zu Obstruktionssymptomen und seltener zur Hämaturie kommen [18, S. 242].

Symptome im fortgeschrittenen Stadium, die durch Metastasen verursacht werden, sind lumbosakrale ischialgiforme Schmerzen, Gewichtsverlust, Tumoranämie, urämische Syndrome und Lymphödeme [27, S.183].

### **2.4.2 Digital rektale Untersuchung (DRE)**

Die DRE ist ein wichtiger Bestandteil der klinischen Prostatakarzinomdiagnostik.

Sie erfolgt in Steinschnittlage, Knie-Ellenbogenlage, Seitenlage oder bei nach vorne gebeugtem Oberkörper des Patienten.

Mit Zeigefinger und Daumen der linken Hand wird die Analfalte gespreizt. Die Kuppe des untersuchenden rechten Zeigefingers legt sich vertikal auf die Analöffnung, wird dann nach unten gesenkt und überwindet mit leichtem Druck den normalen Sphinktertonus. Dann geht der Finger in die Horizontalstellung und gleitet vorsichtig in die Tiefe [37, S. 63].

Beurteilt werden:

-Sphinktertonus

-Hämorrhoidalveränderungen

-Rektumampulle

-Prostata: Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit, Oberfläche, Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut und Druckschmerzhaftigkeit.

In der Mitte der Prostata läßt sich ein Sulcus palpieren. Zur rechten und linken sind die beiden Lappen gut abgrenzbar [18, S. 243]. Eine normale, gesunde Prostata hat ungefähr die Konsistenz des Handinnenballens. Ein Karzinom tastet sich als derber, höckriger, knotiger Bezirk. Ein solcher Tastbefund fordert eine bioptische Abklärung, da auch außer dem Prostatakarzinom andere Erkrankungen, wie z.B. eine Prostatatuberkulose, eine granulomatöse Prostatitis oder Prostatasteine, Ursache sein können.

Die Sensitivität der DRE für die Diagnose eines Prostatakarzinoms wurde in prospektiven Studien mit 60-92%, die Spezifität mit 48-89% angegeben. Die große Variabilität der Befunde erklärt sich aus den inter- und intraindividuellen Unterschieden in der subjektiven Beurteilung des Untersuchenden und der Präselektion des Krankengutes [2, S.181].

#### **2.4.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)**

Das PSA ist ein Glykoprotein, das fast ausschließlich im Prostatagewebe gebildet wird und zur Verflüssigung der Samenflüssigkeit beiträgt. Es ist nicht tumorspezifisch, sondern lediglich organspezifisch und kann im Serum mit dem Radio- oder Enzymimmunoassay nachgewiesen werden [18, S.246].

Der PSA-Wert nimmt beim gesunden Mann mit der altersbedingten Vergrößerung der Prostata zu. In Reihenuntersuchungen versucht man Grenzwertbereiche für verschiedene Altersstufen festzulegen, siehe Tabelle Nr 5:

**Tab. 5: Altersspezifische PSA-Referenzwerte nach Oesterling [12, S. 382]:**

<u>Alter (Jahre)</u>	<u>PSA-Grenzwert (ng/ml)</u>
40-49	<2,5
50-59	<3,5
60-69	<4,5
70-79	<6,5
80 und älter	<8,5

Ein erhöhtes PSA kann verschiedene Ursachen haben: So ist es sowohl bei einem Prostataadenom, einem Prostatakarzinom, als auch bei entzündlichen Prozessen der Prostata erhöht.

Tumorzellen produzieren ungefähr die zehnfache Menge an PSA von gesunden Epithelzellen. Der PSA-Wert nimmt daher proportional zum Tumolvolumen zu, ist aber auch abhängig vom Prostatavolumen. Deshalb wird stets auch die PSA-Density (PSAD) bestimmt, d.h. der PSA-Wert wird durch das Volumen der Prostata geteilt. So kann man eine PSA-Erhöhung, aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie von der durch ein Prostatakarzinom hervorgerufenen, differenzieren.

Eine weitere Differenzierungsmöglichkeit bietet die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity). Ist diese größer 20% innerhalb eines Jahres spricht dies für ein malignes Geschehen.

Die Bestimmung der molekularen Fraktion des Gesamt-PSA erlaubt eine Verbesserung der Karzinomfrüherkennung. Der Quotient des freien (ungebundenen) PSA zum Gesamt-PSA ist bei Patienten mit einem Prostatakarzinom erniedrigt (<15%) [18, S.246]. Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie haben hingegen einen erhöhten Quotienten.

Das PSA hat aufgrund seiner Eliminationskinetik eine recht hohe Halbwertszeit und erhöhte PSA-Spiegel, die z.B. durch Palpation der Prostata begründet sind, können zwei bis drei Wochen nach der Untersuchung noch nachweisbar sein, was bei der Interpretation von erhöhten Werten beachtet werden sollte.

Obwohl das PSA der derzeit effektivste Tumormarker ist, zeigen ca. 20% der Patienten mit einem Prostatakarzinom keine PSA-Erhöhung [18, S.246].

Deshalb sollte zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eine kombinierte Durchführung von DRE, PSA-Bestimmung und Sonographie unternommen werden.

Ein PSA-Wiederaanstieg nach radikaler Prostatektomie ist beweisend für ein Lokalrezidiv oder einen systemischen Progress, lange bevor es in bildgebenden Verfahren nachweisbar ist [2, S. 182].

#### **2.4.4 Sonographie**

Als bildgebendes Verfahren zur Primärdiagnose des Prostatakarzinoms nutzt man die Sonographie. Während die suprapubische Sonographie keine ausreichenden Bilder liefert, verfügt die transrektale Prostatasonographie über eine deutlich bessere Aussagekraft.

Der transrektale Ultraschall (TRUS) ist sowohl zur Volumetrie für die Bestimmung der PSA-Density als auch zur Durchführung zielgenauer Biopsien notwendig.

Heute stehen Spezierschallköpfe mit 7,5 MHz und speziell der Anatomie angepassten Schallköpfen zur Verfügung. Sie werden transrektal eingeführt und erlauben die Darstellung der Prostata in Längs- und Querrichtung [18, S. 242].

Aus der Summe der planimetrisch erfaßten Querschnitte läßt sich das Volumen der Prostata ermitteln. Der Normalwert liegt bei  $24 \pm 5$  ml.

Die gesunde Prostata zeigt eine homogene Echostruktur mit mittlerer Echodichte.

Das Prostatakarzinom stellt sich als hyporeflexives Areal dar, was jedoch nicht sehr spezifisch ist, da auch die benigne Prostatahyperplasie, Gefäße, Zysten und Entzündungsprozesse als hyporeflexives Areal imponieren können. [18, S.243] Ein hyporeflexives Areal in der peripheren Zone sollte in jedem Fall biopsiert werden.

Ultraschallgesteuerte Biopsieentnahme:

Während eines TRUS können mit Hilfe einer Punktionskanüle Gewebeproben aus suspekten Arealen der Prostata entnommen werden. Mit Hilfe der sog. Biopsiepistole können mehrere Proben entnommen werden, wobei die Schmerzbelastung für den Patient sehr gering gehalten werden kann.

Normalerweise werden sechs Stenzen (Sextantenbiopsie) aus der gesamten Prostata entnommen: jeweils zwei im Apexbereich, in der Mitte und an der Basis.

#### **2.4.5 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)**

Zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms ist das CT ungeeignet. Nur bei massivem Lymphknotenbefall mit Lymphknotenvergrößerungen von mehr als 1,5 cm sind diese im CT nachweisbar. Auch die lokale Tumorausdehnung ist im CT schlecht beurteilbar [18, S. 247].

CT und MRT bieten in der Diagnostik und Stadienbeurteilung keine ausreichende Sensitivität. Ein korrektes T-Stadium wird nur in ca. 50% der Fälle bestimmt,

Lymphknotenmikrometastasen sind überhaupt nicht zu erkennen. Allerdings zeichnet sich das Verfahren durch eine hohe Spezifität aus [2, S.184].

Die MRT unter Verwendung endorektaler Spulen erlaubt eine gute Darstellung der zonalen Anatomie der Prostata. Kleinere, periprostatisch gelegene Lymphknoten können oft nachgewiesen werden. Häufig sind jedoch diese Veränderungen nicht spezifisch, sodass der Wert des MRT in der Prostatadiagnostik eingeschränkt bleibt [18, S.247].

#### **2.4.6 Knochenszintigraphie**

Die Knochenszintigraphie ist derzeit die Methode der Wahl zum Ausschluss von Knochenmetastasen [2, S.184]. Diese werden aufgrund des lokal gesteigerten Mineralstoffwechsels mit Hilfe von knochenaffinen Radionukliden erfasst.

Die Knochenszintigraphie ist dabei im Nachweis von Knochenmetastasen empfindlicher als röntgenologische Skelettuntersuchungen.

Es werden <sup>99m</sup>Tc-Technetium-Phosphatverbindungen benutzt. Die Sensitivität beträgt nahezu 100%, die Spezifität ist jedoch weitaus geringer [18, S. 248], da auch andere Vorgänge, wie Frakturen, Morbus Paget und Entzündungen zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel führen können. Durch gezielte Röntgenaufnahmen kann man diese Vorgänge von Karzinometastasen differenzieren.

#### **2.5 Therapie**

Die Behandlung des klinisch diagnostizierten Prostatakarzinoms berücksichtigt Alter und Allgemeinzustand des Patienten, seine Lebenserwartung, das Tumorstadium (TNM) sowie den Differenzierungsgrad (G1-G4) des Tumors. In die Therapieplanung geht auch die Höhe des Serum-PSA-Wertes ein [28, S.189].

Diese Faktoren sind entscheidend dafür, ob man ein kuratives, palliatives oder abwartendes Therapiekonzept auswählt.

Das Prostatakarzinom ist im organbegrenzten Tumorstadium heilbar [26, S. 1389]. Die kurative Therapieform betrifft lokal begrenzte Karzinome bei Patienten in guten Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren.

Beim regionär begrenzten Karzinom ohne Lymphknotenmetastasierung stehen mit der Strahlentherapie sowie der radikalen Prostatektomie zwei potentiell kurative Therapieoptionen zur Verfügung [6, S. 1817].

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien verbleibt die Möglichkeit der palliativen Therapie mit dem Ziel, dem Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten und das Tumorwachstum zu verlangsamen.

Ein abwartendes Verhalten wird nur bei Patienten mit klinisch insignifikanten Mikrokarzinomen bei engmaschiger Tumornachsorge angewandt.

### **2.5.1 Radikale Prostatektomie (RP)**

Die RP ist bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen und bei gutem Allgemeinzustand des Patienten die Therapie der Wahl. Ergebnisse verschiedener Studien [33, 35, 40] haben gezeigt, dass die Behandlungserfolge beim lokal begrenztem Prostatakarzinom die Ergebnisse der Strahlentherapie, und zwar sowohl der externen als auch der interstitiellen Bestrahlung, eindeutig übertreffen [16, S.107]. Die wichtigste diagnostische Maßnahme vor einer RP ist die lokale Lymphadenektomie. Hier werden Lymphknoten aus der Fossa obturatoria entfernt (im Mittel 6 bis 9 Lymphknoten pro Seite). Sind diese Markerlymphknoten unauffällig, kann man mit einer 90%igen Sicherheit davon ausgehen, dass noch keine lymphogene oder hämatogene Metastasierung erfolgt ist.

Ob auch bei Lymphknotenmetastasen noch operiert werden sollte, wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob auch Patienten mit bereits in die Lymphknoten metastasierten Prostatakarzinom unter bestimmten Voraussetzungen von einer RP profitieren.

Das Verfahren der RP wurde erstmals von Millin 1945 in der Literatur beschrieben [29].

Die Operationsmethode wurde in den 70er Jahren durch die Möglichkeit nervenschonend und somit kontinenz- und potenzerhaltend zu operieren deutlich verbessert [39, S.823].

Die RP beinhaltet die radikale Entfernung der gesamten Prostata mit den Samenblasen und anschließender Anastomose zwischen membranöser Harnröhre und dem neu geschaffenen Blasenhalss [27, S. 189].

Der Zugang erfolgt meist retropubisch. Der perineale Zugang ist eine Alternative, hat aber den Nachteil, dass eine pelvine Lymphadenektomie nicht gleichzeitig durchgeführt werden kann.

Nach Entfernung der Prostata muss der Blasenaustritt mit dem Harnröhrenstumpf anastomosiert werden. Bei der retropubischen RP werden zunächst die Lymphknoten in der Fossa obturatoria mit Hilfe einer Schnellschnittuntersuchung überprüft und vom Ergebnis das weitere Vorgehen abhängig gemacht. Heute wird die Entscheidung, bei schnellschnittpositiven Lymphknoten die vorgesehene RP abzubrechen, nur dann getroffen, wenn mehrere Metastasen enthalten sind [2, S. 196].

Postoperative Komplikationen der RP sind erektile Dysfunktion, Harninkontinenz und Urethrastrikturen.

## **2.5.2 Radiotherapie**

Da die Prostatakarzinomzellen strahlensensibel sind, setzt man die Radiotherapie beim Prostatakarzinom in verschiedenen Tumorstadien ein.

Dies geschieht entweder als kurative, palliative oder nach RP sekundär als adjuvante Therapie.

Man unterscheidet die Teletherapie, d.h. perkutane Bestrahlung der Prostata, und die Brachytherapie, bei der radioaktive Substanzen direkt in die Prostata eingebracht werden.

Die Teletherapie wird nach dreidimensionaler Planung als Mehrfelderbestrahlung mit einer Gesamtdosis zwischen 62 und 74 Gy durchgeführt. Üblicherweise werden Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy verabreicht. Nebenwirkungen sind Proktitiden und Impotenz, seltener Schrumpfblass und Harnröhrenstrikturen.

Bei der Brachytherapie werden ultraschallgesteuert radioaktives Jod oder Palladium-Seeds direkt in die Prostata gebracht und verbleiben dort. Ein vergleichbares Verfahren stellt die Afterloading-Behandlung dar, bei der temporär radioaktives Iridium durch perineale Nadeln ultraschallgesteuert in die Prostata gebracht wird [18, S.250]. Bei beiden Methoden ist eine zusätzliche perkutane Aufsättigung notwendig um eine optimale Gesamtstrahlendosis zu erhalten.

Die Langzeitergebnisse der Radiotherapie sind denen der RP unterlegen, sodass wenn immer möglich, der operativen Therapie der Vorzug gegeben werden sollte [27, S.190]. Die Strahlentherapie kann jedoch bei Patienten, die aufgrund ausgeprägter Komorbidität inoperabel sind, als Behandlungsalternative dienen.

## **2.5.3 Antiandrogene Therapie**

Der Nobelpreisträger Huggins hat 1941 dargelegt, dass die Prostata in ihrer Entwicklung, aber auch in ihrer Funktion von Androgenen abhängig ist. Ihr Entzug führt zur Rückbildung, nicht nur der gesunden Prostata, sondern auch des Prostatakarzinoms [37, S. 310].

Man muss davon ausgehen, dass 80% der Tumorzellklone hormonsensitiv, jedoch 20% hormonresistent sind [18, S. 251].

Folgende Formen der antiandrogenen Therapie können praktiziert werden:

1. Orchiektomie:

Die bilaterale subkapsuläre Orchiektomie führt zu einer Senkung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau, d.h. auf 10% des Normalwertes.

2. GnRH- Analoga (Gonadotropin-Relaasing- Hormon-Agonist):

Führt zunächst zu einem Anstieg des Testosteron-Spiegels, dann aber über eine ständige Blockade der Rezeptoren zu einem Abfall in den Kastrationsbereich.

### 3. Östrogene:

Östrogene wirken über eine Rückkopplungshemmung der Hypophysensekretion auf das Luteinisierungshormon. Die Östrogentherapie findet aufgrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen heute kaum noch Anwendung.

### 4. Antiandrogene:

Durch die Gabe von steroidal und nichtsteroidal Antiandrogenen wie z.B. Zuproteronacetat und Flutamid wird die Testosteronbildung in den Leydig-Zellen des Hodens gehemmt bzw. die Bindung des Testosterons an Androgenrezeptoren verhindert.

## **2.5.4 Chemotherapie**

Das Prostatakarzinom ist aufgrund seines langsamen Wachstums und des oft hohen Alters und der damit eingeschränkten Nierenfunktion der Patienten für die zytostatische Chemotherapie wenig geeignet. Die subjektive Ansprechrates liegt bei 60%, die Remissionsdauern sind jedoch nur kurz und objektiv meßbare Remissionen finden sich nur selten [37, S. 313].

Die Indikation muss streng gestellt und der subjektive Nutzen den zu erwartenden Nebenwirkungen gegenübergestellt werden [37, S.313].

## **2.6 Nachsorge**

Die Tumornachsorge erfolgt in der Absicht, das Wiederauftreten bzw. Fortschreiten der Erkrankung und die Manifestation Tumorbedingter Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen [37, S. 313].

Der Patient sollte nach neu aufgetretenen Symptomen, wie z.B. Knochenschmerzen (Knochenmetastasen) und Flankenschmerzen (Harnstau) befragt werden.

Eine körperliche Untersuchung einschließlich der DRE sollte erfolgen.

Außerdem sollte eine Sonographie zum Nachweis von Harnstau oder Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden.

Die Bestimmung des PSA-Wertes gehört ebenfalls zu jeder Nachsorgeuntersuchung, wobei dieser nach einer RP unter der Nachweisgrenze liegen sollte. Jeder kontinuierliche Anstieg bedeutet ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung.

Die onkologische Nachsorge sollte individuell erfolgen und sollte sich an der Therapie, dem Tumorstadium, dem Grading des Prostatakarzinoms und dem Allgemeinzustand des Patienten orientieren [2, S. 220].

Der Arbeitskreis Urologische Onkologie der deutschen Urologen gibt die in Tabelle 6 dargestellte Empfehlung aus:

**Tab 6: Nachsorge zur Operation/ Strahlentherapie [2, S. 220]**

<b>Untersuchungsart</b>	<b>Untersuchungsfrequenz (Monate) 1.-2. Jahr</b>	<b>Untersuchungsfrequenz (Monate) ab dem 3. Jahr</b>
Anamnese	3	12
Klinische Untersuchung (DRE)	3	12
Labor (PSA)	3	12
Sonographie (Niere, Blase, Restharn, Prostataloge)	3	12

## **B. Material und Methoden**

### **1. Ziel der Arbeit:**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifikation von Patienten mit bereits in die Lymphknoten metastasiertem Prostatakarzinom, die von der radikalen Prostektomie und Lymphadenektomie profitieren.

Bestimmt wird jeweils für verschiedene Parameter das progressionsfreie Intervall nach der Operation .

Als Unterbrechung dieses Intervalls sind folgende Größen festgelegt:

- Anstieg des PSA-Wertes
- Lokalrezidiv
- das Auftreten von Metastasen
- der Tod des Patienten aus verschiedenen Ursachen
- der Tod des Patienten durch das Prostatakarzinom

### **2. Datenmaterial und Patientengut:**

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bilden Patientendaten der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Ausgewertet werden die in Patientenakten festgehaltenen Daten von 1356 Patienten, die sich im Zeitraum von 1986 bis 2001 einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. 92 dieser Patienten hatten bereits Lymphknotenmetastasen. Ihre Daten sind Grundlage dieser Arbeit.

Die Daten stammen aus:

- präoperativen Untersuchungsbefunden
- Operationsprotokollen
- Akten des stationären Aufenthalts nach der Operation
- histologischen Begutachtungen durch den Pathologen
- ärztlichen Nachsorgeuntersuchungen
- telefonische Befragung der Patienten.

### **3. Statistische Auswertung:**

Der Ergebnisteil stellt die statistische Auswertung dar und ist in die Teile deskriptive Statistik und vergleichende Statistik unterteilt.

In der deskriptiven Statistik werden die Daten der 92 lymphknotenpositiven Patienten mit Hilfe von Mittelwert, Median, Range und prozentualer Verteilung beschrieben.

In der vergleichenden Statistik werden mit Hilfe der Lebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern und dem Wiederauftreten der Erkrankung dargestellt bzw. ausgeschlossen.

Außerdem wird anhand einer multivariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen einzelnen Parametern im Zusammenhang mit dem Wiederauftreten der Erkrankung dargestellt.

Beide Teile wurden mit Hilfe der Software SPSS 11.5 erstellt und berechnet.

Erstellt wurde der Statistikeil in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik (IMSE) der Technischen Universität München.

## **C Ergebnisteil**

### **1. Erfasste Patientendaten:**

Es wurden die Patientendaten von 92 lymphknotenpositiven Patienten von 1356 insgesamt im Zeitraum von 1986 bis 2001 operierten Patienten ausgewertet.

Die erfassten Patientendaten werden im folgenden in Form einer deskriptiven Statistik dargestellt.

Bei den einzelnen Parametern werden die Anzahl (n), Mittelwert, Median, Range (Minimum-Maximum) sowie die prozentuale Verteilung angegeben.

### **Deskriptive Statistik einzelner Parameter**

#### **Alter der Patienten**

Das Alter der Patienten ist zum Zeitpunkt der Operation angegeben. Es ist bei allen 92 Patienten bekannt. Das Durchschnittsalter liegt bei 63,72 Jahren und einem Median von 65 Jahren.

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Patienten in Altersgruppen mit Fünfjahresabständen eingeteilt (vgl. Tabelle 7).

**Tab.7:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>
Alter (Jahre)	92	100	63,72	65,00	49-76
<60	27	29,3	-	-	-
60-<65	18	19,6	-	-	-
65-<70	29	31,5	-	-	-
≥70	18	19,6	-	-	-

## Datum der Operation

Das Operationsdatum ist bei allen 92 Patienten bekannt. Die Patienten wurden in Gruppen unterschiedlichen Operationszeiträumen zugeteilt (vgl. Tabelle 8).

**Tab.8:**

Parameter	n	gültige %
OP-Datum	92	100
<1990	9	9,8
1990-1992	23	25,00
1993-1994	17	18,5
1995-1999	34	37,0
>2000	9	9,8

## PSA-Spiegel bei Diagnosestellung

Der PSA-Wert wird in der Einheit ng/ml angegeben. Er ist bei 71 Patienten (77,2%) zum Zeitpunkt der Diagnose des Prostatakarzinoms bekannt. Sein Mittelwert ist zu diesem Zeitpunkt 27,96 ng/ml, der Median beträgt 17,6 ng/ml.

Der Normwert des PSA liegt bei <4,5 ng/ml.

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt (vgl. Tabelle 9).

**Tab.9:**

Parameter	n	gültige %	Mittelwert	Median	Range
PSA bei Diagnose (ng/ml)	71	77,2	27,96	17,6	0,5-172
<4	5	7,0			
4-10	11	15,5			
>10	55	77,5			

## **PSA-Wert präoperativ**

Der PSA-Wert vor der Operation ist bei 90 der 92 Patienten bekannt, was 97,8% entspricht. Der Mittelwert beträgt 23,81 ng/ml, der Median 14,9 ng/ml.

Die Patienten wurden in sechs Gruppen unterteilt (vgl. Tabelle 10).

**Tab.10:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>
PSA präoperativ (ng/ml)	90	97,8	23,81	14,9	0,3-172
<2	8	8,9			
2-<4	8	8,9			
4-<10	16	17,8			
10-<20	24	26,7			
20-<50	25	27,8			
≥50	9	10,0			

## **Digital rektale Untersuchung (DRE)**

Der Tastbefund der DRE vor der Operation ist bei 86 Patienten (93,5%) bekannt.

Es wurden zwei verschiedene Einteilungen vorgenommen:

Bei der Einteilung in zwei Kategorien war der Tastbefund bei 81 Patienten (94,2%) suspekt und bei fünf Patienten (5,8%) nicht suspekt.

Bei der Einteilung in drei Kategorien war der Tastbefund bei 78 Patienten (84,8%) suspekt, bei drei Patienten (3,3%) fraglich suspekt und bei fünf Patienten (5,4%) nicht suspekt (vgl. Tabelle 11).

**Tab.11:**

Parameter	n	gültige %
<b>DRE 2 Kategorien</b>	86	93,5
suspekt	81	94,2
nicht suspekt	5	5,8
<b>DRE 3 Kategorien</b>	86	93,5
suspekt	78	84,8
fraglich suspekt	3	3,3
nicht suspekt	5	5,4

**Gewicht der Prostata**

Das Gewicht der Prostata, das präoperativ mit dem TRUS bestimmt wurde, ist bei 71 Patienten (77,2%) bekannt. Der Mittelwert betrug 48,34 g, der Median 45 g.

Das Gewicht des Prostatektomiepräperates wurde nach der Operation bei 69 Patienten gemessen (75%). Es betrug im Mittel 66,28 g im Median 65 g.

Zur statistischen Auswertung wurde das Gewicht kategorisiert (vgl. Tabelle12).

**Tab.12:**

Parameter	n	gültige %	Mittelwert	Median	Range
TRUS Gewicht (g)	71	77,2	48,34	45	15-120
0-20	2	2,8			
21-40	31	43,7			
41-60	24	33,8			
>60	14	19,7			
OP Gewicht (g)	69	75,0	66,28	65	30-140
0-20	0	0			
21-40	13	18,8			
41-60	19	27,5			
>60	37	53,6			

## **Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Die Ergebnisse des präoperativen TRUS sind bei 76 Patienten (82,6%) bekannt. Es wurde sowohl in zwei Kategorien unterteilt, wobei das TRUS bei 67 Patienten (88,2%) suspekt, bei neun Patienten (11,8%) nicht suspekt war, als auch in drei Kategorien, wobei das TRUS bei 66 Patienten (86,8%) suspekt, bei einem Patient (1,3%) fraglich suspekt und bei neun Patienten (11,8%) nicht suspekt war (vgl. Tabelle 13).

**Tab.13:**

<b>Parameter</b>	<b>N</b>	<b>gültige %</b>
<b>TRUS 2 Kategorien</b>	76	82,6
suspekt	67	88,2
nicht suspekt	9	11,8
<b>TRUS 3 Kategorien</b>	76	82,6
Suspekt	66	86,8
fraglich suspekt	1	1,3
nicht suspekt	9	11,8

## **Grading der Stanzbiopsien**

Ein Grading nach dem WHO- Schema der Stanzbiopsien ist bei 89 Patienten (96,7%) bekannt.

Sehr gut differenziert (G1) war der Tumor bei sieben Patienten (7,9%), mäßig differenziert (G2) bei 51 Patienten (57,3%) und schlecht bis undifferenziert (G3) bei 28 Patienten (31,5%). Bei drei Patienten (3,4%) konnte der Tumor vom Pathologen nicht zugeordnet werden und wurde somit als Gx bezeichnet (vgl. Tabelle 14).

**Tab.14:**

Parameter	n	gültige %
<b>Stanzbiopsie G</b>	89	96,7
G1	7	7,9
G2	51	57,3
G3	28	31,5
Gx	3	3,4

### **Gleason Score der Sextanten-Biopsie**

Bei der Sextanten-Biopsie wurden mindestens sechs Proben aus der Prostata entnommen, der Gleason Grad 1 und 2 bestimmt und daraus der Gleason Score berechnet.

Ein Gleason Grad 1 ist für zwölf Patienten (13%) bekannt, ein Gleason Grad 2 für elf Patienten (12%) und ein Gleason Score für 13 Patienten (14,1%).

Ein Gleason Score unter 7 wurde bei sieben Patienten (53,8%), ein Gleason Score von 7 bei drei Patienten (23,1%) und ein Gleason Score von mehr als 7 bei drei Patienten (23,1%) festgestellt (vgl. Tabelle15).

**Tab.15:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Sextant Gleason Grad1</b>	12	13,0
1	2	16,7
2	3	25,0
3	6	50,0
4	0	0
5	1	8,3
<b>Sextant Gleason Grad 2</b>	11	12,0
1	1	9,1
2	0	0
3	2	18,2
4	4	36,4
5	4	36,4
<b>Sextant Gleason Score</b>	13	14,1
<7	7	53,8
7	3	23,1
>7	3	23,1

**Gleason Score der Prostatabiopsie**

Ein Gleason Grad 1 von einer Stanzbiopsie ist bei 14 Patienten (15,1%) , ein Gleason Grad 2 bei 13 Patienten(14,1%)und ein Gleason Score bei 16 Patienten (17,4 %) bekannt.

Bei sieben Patienten (43,8%) lag bei der Stanzbiopsie ein Gleason Score kleiner 7, bei fünf Patienten (31,3%) gleich 7 und bei vier Patienten größer 7 vor (vgl Tabelle 16).

**Tab.16:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Stanzbiopsie Gleason grade 1</b>	14	15,1
1	2	14,3
2	3	21,4
3	7	50,0
4	1	7,1
5	1	7,1
<b>Stanzbiopsie Gleason grade 2</b>	13	14,1
1	1	7,7
2	0	0
3	2	15,4
4	6	46,2
5	4	30,8
<b>Stanzbiopsie Gleason Score</b>	16	17,4
<7	7	43,8
7	5	31,3
>7	4	25,0

### **Anzahl positiver Stanzen in der Sextanten-Biopsie**

Die Anzahl der positiven Stanzen in der Sextanten-Biopsie ist bei 28 Patienten (30,4%) bekannt. Bei einem Patient (3,6%) waren eine Stanze, bei vier Patienten (14,3%) zwei Stanzen, bei acht Patienten (28,6%) drei Stanzen, bei drei Patienten (10,7%) vier Stanzen, bei drei Patienten (10,7) fünf Stanzen und bei neun Patienten ( 32,1 %) sechs Stanzen positiv ( vgl. Tabelle 17).

**Tab.17:**

Parameter	n	gültige %
<b>Sextantbiopsie</b>	28	30,4
<b>Anzahl pos. Stanzen</b>		
1	1	3,6
2	4	14,3
3	8	28,6
4	3	10,7
5	3	10,7
6	9	32,1

**Tumorlokalisation in der Sextanten-Biopsie**

Daten über die Lage des Tumors bei der Sextanten-Biopsie liegen für 28 Patienten (30,4%) vor.

Bei sechs Patienten (21,4%) war der Tumor auf der rechten, bei drei Patienten (10,7%) auf der linken Seite und bei 19 Patienten (67,9%) beidseits lokalisiert.

Die Höhe des Tumors ist bei zwei Patienten (7,1%) apikal, einem Patient (3,6%) zentral, einem Patient (3,6%) basal und bei 24 Patienten (85,7%) auf der gesamten Höhe der Prostata lokalisiert (vgl. Tabelle 18).

**Tab.18:**

Parameter	n	gültige %
<b>Sextantbiopsie Seite</b>	28	30,4
rechts	6	21,4
links	3	10,7
beidseits	19	67,9
<b>Sextantbiopsie Höhe</b>	28	30,4
apikal	2	7,1
zentral	1	3,6
basal	1	3,6
gesamt	24	85,7

## PSA-Density

Die PSA-Density (PSA-Wert im Verhältnis zum Volumen der Prostata) wurde jeweils bei Diagnosestellung als auch präoperativ mit Hilfe des TRUS und des Gewichts der bei der Operation entnommenen Prostata bestimmt. Die PSA-Density wird benennungslos angegeben. Ein Grenzwert wurde bei 0,2 festgelegt und die Patienten in zwei Kategorien eingeteilt.

Die PSA-Density die mit Hilfe des TRUS bestimmt wurde liegt von 71 Patienten (77,2%) vor:

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt der Mittelwert bei 0,51 der Median bei 0,4.

Die Verteilung war: bei 25 Patienten (35,2%)  $< 0,2$  und bei 46 Patienten (64,8%) bei  $\geq 0,2$ .

Präoperativ lag der Mittelwert bei 0,49 und der Median bei 0,3.

Im einzelnen wurde eine PSA-Density von  $< 0,2$  bei drei Patienten (3,5%) und  $\geq 0,2$  bei 36 Patienten (52,2%) gemessen.(vgl Tabelle19)

Die Messung der PSA-Density mit dem OP-Gewicht ist bei 69 Patienten (75%) bekannt.

Zum Zeitpunkt der Diagnose war der Mittelwert 0,35 und der Median 0,2.

Hier wurde bei 33 Patienten (47,8%) eine PSA-Density von  $< 0,2$  und bei 36 Patienten (52,2%) von  $\geq 0,2$  bestimmt.

Präoperativ lagen der Mittelwert bei 0,35 und der Median bei 0,2.

Die Werte waren bei fünf Patienten (7,2%)  $< 0,2$  und bei 64 Patienten (92,8%) bei  $\geq 0,2$  (vgl. Tabelle20).

**Tab. 19:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>
<b>PSA-Density bei Diagnose TRUS</b>	71	77,2	0,51	0,4	0-3,13
<0,2	25	35,2	-	-	-
≥0,2	46	64,8	-	-	-
<b>PSA-Density präoperativ TRUS</b>	71	77,2	0,49	0,3	0-3,13
<0,2	3	4,2	-	-	-
≥0,2	68	95,8	-	-	-

**Tab.20:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>
<b>PSA-Density bei Diagnose OP-Gewicht</b>	69	75	0,35	0,2	0-2,29
<0,2	33	47,8	-	-	-
≥0,2	36	52,2	-	-	-
<b>PSA-Density präoperativ OP-Gewicht</b>	69	75	0,35	0,2	0-2,29
<0,2	5	7,2	-	-	-
≥0,2	64	92,8	-	-	-

## **Vorbehandlung der Patienten**

Daten über eine eventuelle Vorbehandlung vor der Operation liegen für 75 Patienten (81,5%) vor.

Bei 19 Patienten (25,3%) gab es eine Vorbehandlung, bei 56 Patienten (74,7%) nicht (vgl. Tabelle 21).

**Tab.21:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Vorbehandlung</b>	75	81,5
Ja	19	25,3
nein	56	74,7

## **Transuretrale Resektion der Prostata (TURP)**

Daten ob eine TURP vor der Operation durchgeführt wurde liegen bei 89 Patienten (96,7%) vor. Bei sechs Patienten (6,7%) wurde eine TURP durchgeführt, bei 83 Patienten (93,3%) fand dies nicht statt (vgl. Tabelle 22).

**Tab.22:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>TURP</b>	89	96,7
Ja	6	6,7
nein	83	93,3

## **Operateur**

Daten über den Operateur liegen von 91 Patienten vor.

50 Patienten (54,9%) wurden vom Direktor der Urologischen Klinik operiert, 41 Patienten (45,1%) von anderen Ärzten (vgl. Tabelle 23).

**Tab.23:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Operateur</b>	91	98,9
Direktor	50	54,9
Andere	41	45,1

## **Histopathologisches Tumorstadium (pT)**

Die T-Klassifikation ist bei allen Patienten bekannt.

Bei der Einteilung in drei Kategorien fand man bei elf Patienten (12%) Tumoren mit  $\leq$  pT2b, bei 23 Patienten (25%) Tumoren mit pT3a und 58 Patienten (63%) Tumoren mit  $\geq$  pT3b.

Bei der Einteilung in zwei Kategorien hatten 11 Patienten (12%) Tumoren mit  $\leq$  pT2b und 81 Patienten (88%) Tumoren mit  $\geq$  pT3a (vgl. Tabelle 24).

**Tab.24:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>pT-3 Kategorien</b>	92	100
$\leq$ pT2b	11	12,0
pT3a	23	25,0
$\geq$ pT3b	58	63,0
<b>pT-2 Kategorien</b>	92	100
$\leq$ pT2b	11	12,0
$\geq$ pT3a	81	88,0

## **Histopathologische Absetzungsränder (R)**

Mit R ist Resektion abgekürzt, wobei R0 für einen Resektionsrand im gesunden Gewebe, R1 für einen Resektionsrand im mikroskopisch nachweisbaren Tumorgewebe steht. Mit Rx wird ein Resektionsrand angegeben, bei welchem der Pathologe nicht eindeutig entscheiden kann, ob er im gesunden Gewebe oder im Tumorgewebe liegt.

R ist bei 88 Patienten (95,7%) bekannt. Davon waren 37 (42%) R0, 49 (55,7%) R1 und zwei (2,3%) Rx (vgl. Tabelle 25).

**Tab.25:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>R kategorisiert</b>	88	95,7
R 0	37	42,0
R1	49	55,7
Rx	2	2,3

### **Histologisches Grading**

Das histologische Grading erfolgte nach dem Gradingsschema der WHO, es sind bei allen 92 Patienten die Daten bekannt.

40 Patienten (43,5%) hatten einen G2 oder besser differenzierten Tumor, 52 Patienten einen G3 oder schlechter differenzierten Tumor (vgl. Tabelle 26).

**Tab.26:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>G kategorisiert</b>	92	100
≤G2	40	43,5
≥G3	52	56,5

### **Histologischer Gleason Score**

Der histologische Gleason Grad 1 ist bei 23 Patienten (25%) bekannt.

Der Gleason Grad 2 ebenfalls bei 23 Patienten (25%).

Ein Gleason Score ist bei 26 Patienten (28,3%) bekannt.

Er lag bei sieben Patienten (26,9%) unter 7, bei fünf Patienten (19,2%) war er gleich 7 und bei 14 Patienten (53,8%) war er größer 7 (vgl. Tabelle27).

**Tab.27:**

<b>Parameter</b>	<b>N</b>	<b>gültige %</b>
<b>Gleason Grad 1</b>	23	25,0
1	0	0
2	2	8,7
3	16	69,6
4	4	17,4
5	1	4,3
<b>Gleason Grad 2</b>	23	25,0
1	0	0
2	0	0
3	6	26,1
4	6	26,1
5	11	47,8
<b>Histo Gleason Score</b>	26	28,3
≤6	7	26,9
7	5	19,2
≥8	14	53,8

### **Anzahl entfernter Lymphknoten**

Die Anzahl der bei der Operation entfernten Lymphknoten (LK) ist bei 51 Patienten bekannt (55,4%).

Im Mittel wurden 10,4 LK entfernt, der Median lag bei 9 LK.

Bei acht Patienten (15,7%) wurden 1-5 LK entfernt.

Bei 22 Patienten (43,1%) wurden 6-10 LK entfernt.

Bei 16 Patienten (31,4%) wurden 11-15 LK entfernt.

Bei 2 Patienten (3,9%) wurden 16-20 LK entfernt und bei drei Patienten (5,9%) wurden mehr als 20 LK entfernt (vgl. Tabelle 28).

**Tab. 28:**

Parameter	n	gültige %	Mittelwert	Median	Range
Anzahl entfernter Lymphknoten	51	55,4	10,4	9,0	3-23
1-5	8	15,7	-	-	-
6-10	22	43,1	-	-	-
11-15	16	31,4	-	-	-
16-20	2	3,9	-	-	-
>20	3	5,9	-	-	-

**Anzahl befallener Lymphknoten (LK)**

Die Anzahl der befallenen LK ist bei 73 Patienten (79,3%) bekannt.

Im Mittelwert waren bei den Patienten 1,95 LK und im Median ein LK befallen.

39 Patienten (53,4%) hatten nur eine LK-Metastase, 34 Patienten (46,6%) mehr als eine (vgl. Tabelle 29).

**Tab.29:**

Parameter	n	gültige %	Mittelwert	Median	Range
Anzahl befallener Lymphknoten	73	79,3	1,95	1,0	1-10
1	39	53,4	-	-	-
>1	34	46,6	-	-	-

**Perineuralscheidenbefall**

Informationen darüber, ob der Tumor bereits die Perineuralscheiden befallen hatte, liegen für 88 Patienten (95,7%) vor.

Bei zwölf Patienten (13,6%) waren die Perineuralscheiden nicht befallen, bei vier Patienten (4,5%) waren sie minimal befallen, bei 37 Patienten (42%) waren sie ausgeprägt befallen.

Bei 35 Patienten (39,8%) konnte der Befall nicht beurteilt werden und wurde in der Tabelle unter keine Information zusammengefasst (vgl. Tabelle 30).

**Tab.30:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Perineuralscheidenbefall</b>	88	95,7
kein Befall	12	13,6
minimaler Befall	4	4,5
ausgeprägter Befall	37	42,0
keine Information	35	39,8

**Lymphangiosis carcinomatosa**

Daten über eine Lymphangiome im Prostatektomiepräparat liegen bei 47 Patienten (51,1%) vor.

Bei 13 Patienten (27,7 %) lag keine Lymphangiome, bei zehn Patienten (21,3%) eine minimale und bei 24 Patienten (51,1%) eine ausgeprägte vor (vgl. Tabelle 31).

**Tab.31:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Lymphangiome</b>	47	51,1
Keine	13	27,7
Minimal	10	21,3
Ausgeprägt	24	51,1

**Samenblasenbefall**

Eine Aussage über einen eventuellen Samenblasenbefall kann bei 86 Patienten (93,5%) gemacht werden.

Bei 32 Patienten (37,2%) lag kein Befall vor, bei elf Patienten (12,8%) war nur ein einseitiger Befall (links oder rechts) nachzuweisen, und bei 43 Patienten (50%) ein beidseitiger (vgl. Tabelle 32).

**Tab.32:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Samenblasenbefall</b>	86	93,5
kein Befall	32	37,2
links oder rechts	11	12,8
beidseits	43	50,0

### **Präoperative Computertomographie (CT)**

Ein präoperatives CT wurde bei 48 Patienten (52,2%) durchgeführt.

Bei 44 Patienten (91,7%) war der Befund unauffällig.

Bei vier Patienten (8,3%) war eine Lymphknotenvergrößerung zu erkennen (vgl. Tabelle 33).

**Tab. 33:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Präoperatives CT</b>	48	52,2
unauffälliger Befund	44	91,7
Lymphknotenvergrößerungen	4	8,3

### **Nervenschonende Operationsmethode**

Ob nervenschonend operiert wurde oder nicht ist bei allen 92 Patienten bekannt.

Bei neun Patienten (9,8%) konnte nervenschonend operiert werden, davon bei sechs Patienten (6,5%) einseitig und bei drei Patienten (3,3%) beidseitig. Bei 83 Patienten (90,2%) war dies nicht möglich (vgl. Tabelle 34).

**Tab.34:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>nervenschonende OP Kategorien</b>	92	100
Ja	9	9,8
nein	83	90,2
<b>Nervenschonende OP Art</b>	92	100
keine	83	90,2
einseitig	6	6,5
beidseitig	3	3,3

### **Sonographie des Abdomens**

Eine Sonographie des Abdomens wurde präoperativ bei 81 Patienten (88,0%) durchgeführt.

Dabei zeigte sich bei 78 Patienten (96,3%) ein unauffälliger Befund, bei drei Patienten (83,7%) war eine Ektasie des oberen Harntraktes zu sehen (vgl.Tabelle 35).

**Tab.35:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Sonographie Abdomen</b>	81	88,0
unauffälliger Befund	78	96,3
Ektasie	3	3,7

### **Sonographische Restharnmessung**

Der präoperativ gemessene Restharn wurde sonographisch bei 69 Patienten (75%) bestimmt.

Er betrug im Durchschnitt 31,3ml und im Median 30ml.

28 Patienten (40,6%) hatten keinen nachweisbaren Restharn.

Bei 41 Patienten (59,4%) war Restharn nachweisbar (vgl.Tabelle36).

**Tab.36:**

Parameter	n	gültige %	Mittelwert	Median	Range
Restharn (ml)	69	75,0	31,3	30,00	0-230
0	28	40,6	-	-	-
>0	41	59,4	-	-	-

**Blutverlust**

Der Blutverlust während der Operation ist bei 51 Patienten (55,4%) bekannt.

Im Mittel betrug er 2044,3 ml, der Median lag bei 1910 ml.

Vier Patienten (7,8%) hatten einen Blutverlust von weniger als 1000 ml, bei 47 Patienten (92,2%) war er größer 1000 ml (vgl. Tabelle 37).

**Tab.37:**

Parameter	n	gültige %	Mittelwert	Median	Range
Blutverlust (ml)	51	55,4	2044,3	1910,0	580-5580
<1000	4	7,8	-	-	-
>1000	47	92,2	-	-	-

**Harnröhrenstumpf**

Daten ob bei der Operation ein Harnröhrenstumpf belassen wurde liegen für alle Patienten vor. Das Belassen eines Harnröhrenstumpfes ist mit einer selteneren postoperativen Inkontinenz verbunden und entspricht der neueren Präparationstechnik am Apex der Prostata.

Bei 21 Patienten (22,8%) wurde in der Technik des Harnröhrenstumpf operiert, bei 71 Patienten (77,2%) nicht (vgl. Tabelle 38).

**Tab.38:**

Parameter	n	gültige %
Harnröhrenstumpf	92	100
Ja	21	22,8
nein	71	77,2

## Transfusionsrate

Daten ob intraoperativ Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert wurden liegen für 78 Patienten (84,8%) vor.

56 Patienten (71,8%) bekamen EKs , 22 Patienten (28,2%) nicht.

Daten ob postoperativ EKs transfundiert wurden liegen für 73 Patienten (79,3%) vor.

23 Patienten (31,3%) bekamen EKs, 50 Patienten (68,5%) nicht (vgl Tabelle 39).

**Tab.39:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>EK intraoperativ</b>	78	84,8
Ja	56	71,8
nein	22	28,2
<b>EK postoperativ</b>	73	79,3
Ja	23	31,5
nein	50	68,5

## Postoperative Zusatztherapie

Daten über eine durchgeführte postoperative Zusatztherapie sind bei 87 Patienten (94,6%) bekannt.

Bei 72 Patienten (82,8%) wurde eine solche Therapie durchgeführt, wovon sie bei 18 Patienten (20,7%) in Form von einer medikamentösen Androgenblockade, bei 54 Patienten (62,1%) in Form von einer plastischen Orchiektomie durchgeführt wurde.

Bei 15 Patienten (17,2%) fand keine postoperative Zusatztherapie statt (vgl. Tabelle 40).

**Tab.40:**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>gültige %</b>
<b>Postoperative Zusatztherapie</b>	87	94,6
Ja	72	82,8
nein	15	17,2
<b>Postoperative Zusatztherapie kategorisiert</b>	87	94,6
keine	15	17,2
medikamentöse Androgenblockade	18	20,7
plastische Orchiectomie	54	62,1

## **2. Vergleichende Statistik**

Die vergleichende Statistik wurde mit Hilfe der Software SPSS 11.5 erstellt.

Um aussagekräftige und überschaubare Ergebnisse zu erhalten, wurden die Daten in sinnvolle Kategorien zusammengelegt.

Für die vergleichende Statistik wurden folgend Testverfahren durchgeführt:

- Kaplan-Meier-Überlebensraten und Log-Rank-Test
- Multivariate Analyse

### **2.1 Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test**

Die Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wird mit einer Survival Analyse nach Kaplan-Meier dargestellt.

Dabei wurden folgende Ereignisse als Wiederauftreten der Erkrankung festgelegt:

- PSA-Rezidiv
- Lokalrezidiv
- Metastasen
- Tumorspezifisches Überleben (Patienten, die aufgrund des Prostatakarzinoms verstorben sind)

Außerdem wurde das Gesamtüberleben (Patienten, die aus anderen Ursachen verstorben sind) beobachtet.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung der Ereignisse wobei auch mehrere Ereignisse bei einem Patienten auftreten können:

In der Datenbank befanden sich 1356 Patienten davon hatten 92 Patienten Lymphknotenmetastasen.

**Tab. 41:**

<b>Ereignis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
NED (no evidence of disease)	48	52,2
PSA-Rezidiv	28	30,4
Lokalrezidiv	4	4,3
Metastasen	11	12
Verstorben am Prostatakarzinom	4	4,3
Insgesamt verstorben	10	9,2
Fehlende Fälle	16	17,4

Bei 48 Patienten (52,2%) lag bis zum Datum Ende der Nachbeobachtung kein Wiederauftreten der Erkrankung vor.

Bei 28 Patienten (30,4%) kam es zu einem PSA-Anstieg nach der Operation. Bei vier Patienten (4,3%) wurde ein Lokalrezidiv und bei elf Patienten (12%) Metastasen beobachtet. Vier Patienten (4,3%) verstarben am Prostatakarzinom, zehn Patienten (9,2%) verstarben insgesamt.

Für 16 Patienten (17,4%) liegen keine Nachsorgedaten vor.

#### Kaplan-Meier-Analyse

In der Survival-Analyse trägt die x-Achse die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“. Sie stellt den Zeitraum zwischen Operationsdatum bis zum Eintreten des Ereignisses dar. Auf der y-Achse ist das kumulative Überleben in Prozent angegeben, d.h. wieviel Prozent der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt noch leben.

Im Folgenden werden die verschiedenen Ereignisse mit den im deskriptiven Statistikeil aufgeführten Parametern in Beziehung gesetzt.

Dabei wurde auf die Berechnungen für die Ereignisse Lokalrezidiv und tumorspezifisches Überleben verzichtet, da diese nur bei jeweils vier Patienten vorliegen. Eine Berechnung mit Aussagekraft ist bei einer so geringen Fallzahl nicht möglich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Kaplan-Meier Berechnungen für folgende Ereignisse vorgestellt:

- PSA-Progreß
- Metastasen
- Gesamtüberleben

### Log-Rank Test und p-Wert

Mit Hilfe des Log-Rank Tests können Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt des Ereignisses im Verhältnis zu einzelnen Parametern nachgewiesen werden. Zeigen die Ergebnisse einen p-Wert  $< 0,05$  so kann von einem signifikanten Zusammenhang ausgegangen werden. Bei einem p-Wert von  $0,05-0,1$  kann man eine Tendenz annehmen. P-Werte  $> 0,1$  lassen keine Rückschlüsse über einen Zusammenhang zwischen dem Parameter und dem Ereignis zu.

### 2.1.1 PSA-Progress

Ein PSA-Progress, auch als biochemisches Rezidiv bezeichnet, muß als Wiederauftreten des Prostatakarzinoms angesehen werden. Nach der radikalen Prostatektomie sollte bei den Nachsorgeuntersuchungen der PSA-Wert  $0,5 \text{ ng/ml}$  nicht übersteigen. Geschieht dies jedoch, liegt der dringende Verdacht vor, dass sich ein Lokalrezidiv oder Metastasen gebildet haben.

Das Auftreten des Ereignisses PSA-Progress wurde in dieser Arbeit bei einem Übersteigen des PSA-Wertes  $0,5 \text{ ng/ml}$  festgelegt.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die p-Werte des Log-Rank Testes für das Ereignis PSA-Progress bei den einzelnen Parametern.

**Tab. 42**

<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>
Alter der Patienten	0,064
Datum der Operation	0,0152
PSA-Spiegel bei Diagnosestellung	0,307
PSA-Spiegel präoperativ	0,6798
DRE (2 Kategorien)	0,0584
DRE (3 Kategorien)	0,1666
TRUS Gewicht	0,9299
OP-Gewicht	0,078
TRUS (2 Kategorien)	0,066
Prostatabiopsie Grading	0,9325
Sextant-Biopsie Gleason Grad 1	0,3367
Sextant-Biopsie Gleason Grad 2	0,2231
Sextant-Biopsie Gleason-Score	0,7165
Prostatabiopsie Gleason Grad 1	-
Prostatabiopsie Gleason Grad 2	0,2231
Prostatabiopsie Gleason-Score	0,3878
Sextanten-Biopsie Seite	0,6333
Sextanten-Biopsie Höhe	-
PSA-Density TRUS / PSA bei Diagnose	0,4904
PSA-Density OP-Gewicht / PSA bei Diagnose	0,5429
PSA-Density TRUS-Gewicht/ präoperatives PSA	0,6377
PSA-Density OP-Gewicht / präoperatives PSA	0,5901
Hormonelle Vorbehandlung	0,3198
TURP vor radikaler Prostatektomie	0,8956
Operateur	0,7004
pT (3 Kategorien)	0,27
pT (2 Kategorien)	0,0746
Histopathologische Absetzungsränder (R)	0,6444

Histologisches Grading	0,0853
Histologischer Gleason Grad 1	0,8867
Histologischer Gleason Grad 2	0,6166
Histologischer Gleason- Score	0,5233
Anzahl entfernter Lymphknoten	0,0956
Anzahl befallener Lymphknoten	0,9296
Perineuralscheidenbefall	0,003
Lymphangiosis carcinomatosa	0,3492
Samenblasenbefall	0,7192
Präoperative Computertomographie	0,6985
Nervenschonende Operationsmethode	0,3385
Nervenschonende Operationsmethode	0,3668
Sonographie Abdomen	0,0953
Sonographische Restharnmessung	0,9252
Blutverlust	0,7364
Technik der Harnröhrenstumpfpräparation	0,007
Transfusion intraoperativ	0,5054
Transfusion postoperativ	0,9002
Postoperative Zusatztherapie	0,4438

Für folgende Parameter war der p-Wert statistisch signifikant ( $< 0,05$ ):

- Operationsdatum
- Perineuralscheidenbefall
- Operationsmethode nach der Technik der Harnröhrenstumpfpräparation

Für folgende Parameter zeigte der p- Wert einen statistischen Trend ( $< 0,1$ ):

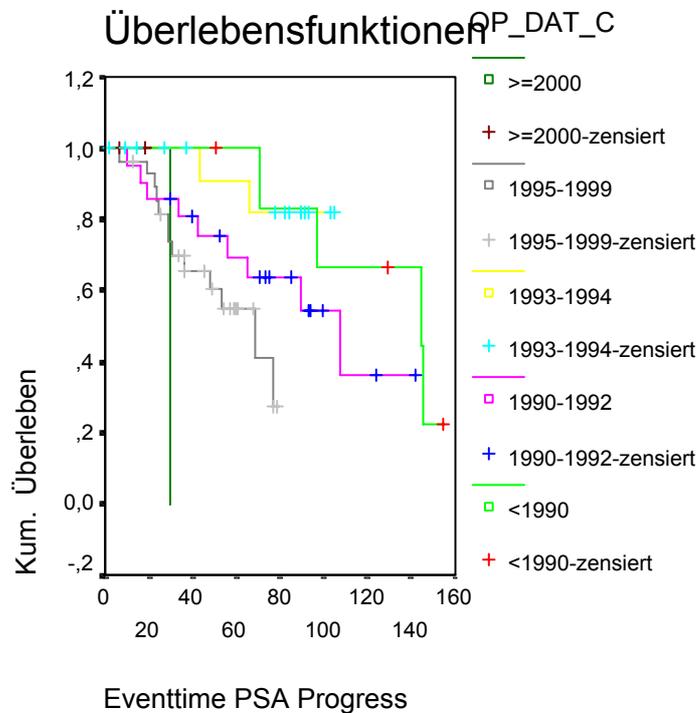
- Alter der Patienten
- OP-Gewicht
- pT (2 Kategorien)
- Histologisches Grading
- Entfernte Lymphknoten
- Sonographie Abdomen
- DRE (2 Kategorien)

-TRUS (2 Kategorien)

Die Parameter mit statistisch signifikantem p-Wert oder mit statistischem Trend sind auf den folgenden Seiten mit Graphik und Tabelle detailliert aufgeführt.

Operationsdatum p = 0,0152

Abb. 1: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Operationsdatum und das Auftreten eines PSA-Progresses

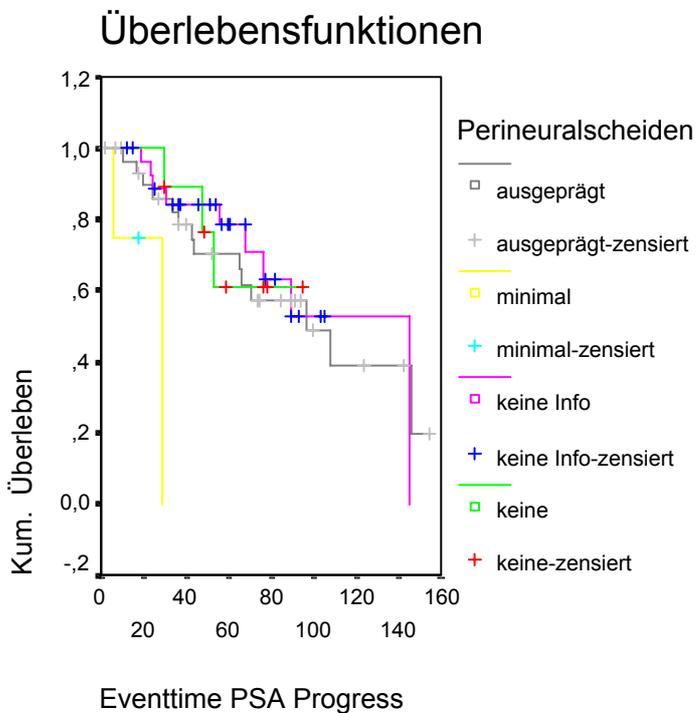


**Tab. 43:**

OP-Datum	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
<1990	7	4	145
1990-1992	21	9	107,7
1993-1994	16	2	Mittelwert: 96.1
1995-1999	28	13	68,3
>=2000	4	1	29,5

Perineuralscheidenbefall p = 0,003

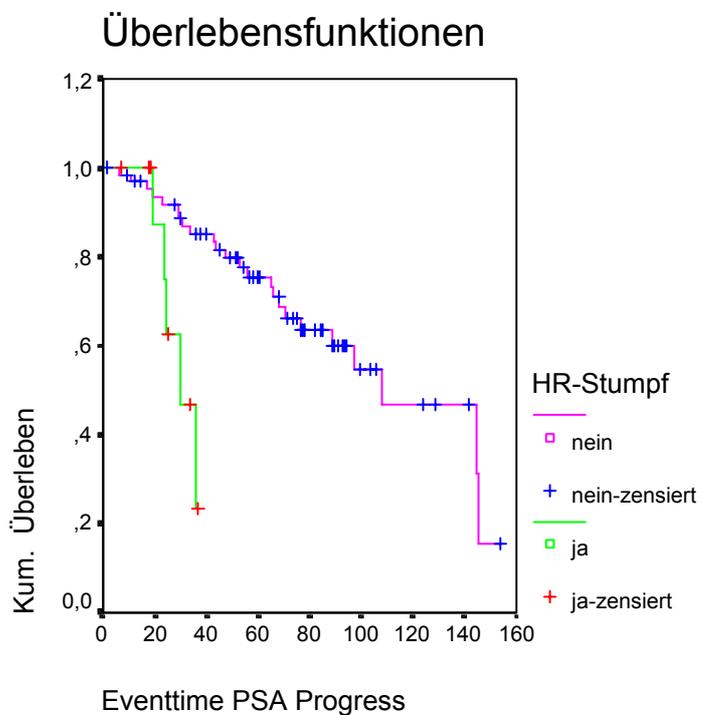
Abb. 2: Kaplan-Meier Überlebenskurve für den Perineuralscheidenbefall und das Auftreten eines PSA-Progresses



**Tab. 44:**

Perineuralscheidenbefall	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
Kein Befall	9	3	Mittelwert:75
Minimaler Befall	4	3	28,9
Ausgeprägter Befall	32	14	96,9
Keine Aussage über Befall	28	9	145

Abb. 3: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Technik des Harnröhrenstumpfes und das Auftreten eines PSA-Progresses

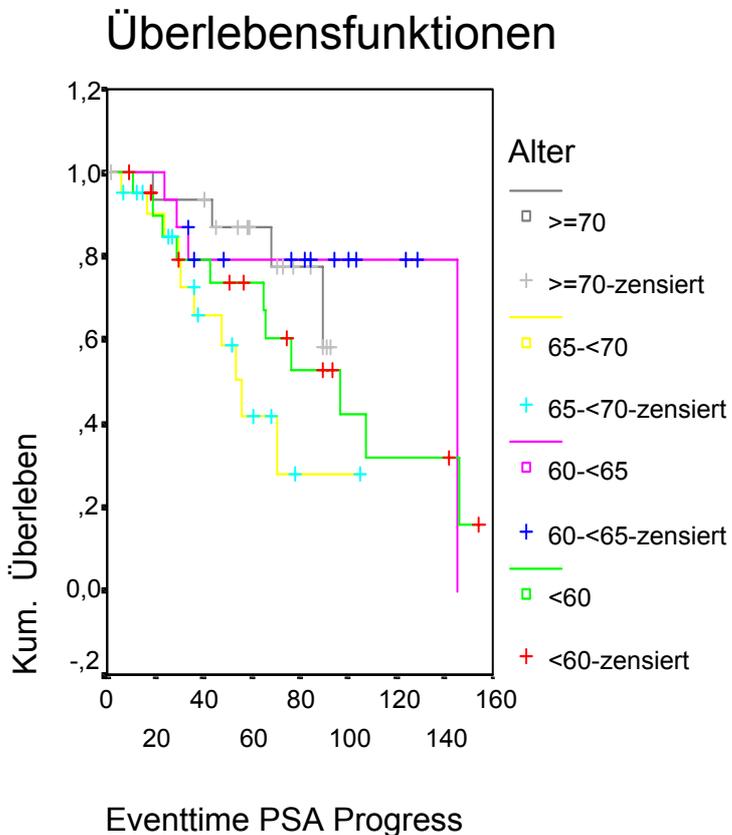


**Tab 45:**

Harnröhrenstumpf	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
ja	11	5	29,5
nein	65	24	107,7

Alter der Patienten p = 0,0604

Abb. 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Alter und das Auftreten eines PSA-Progresses

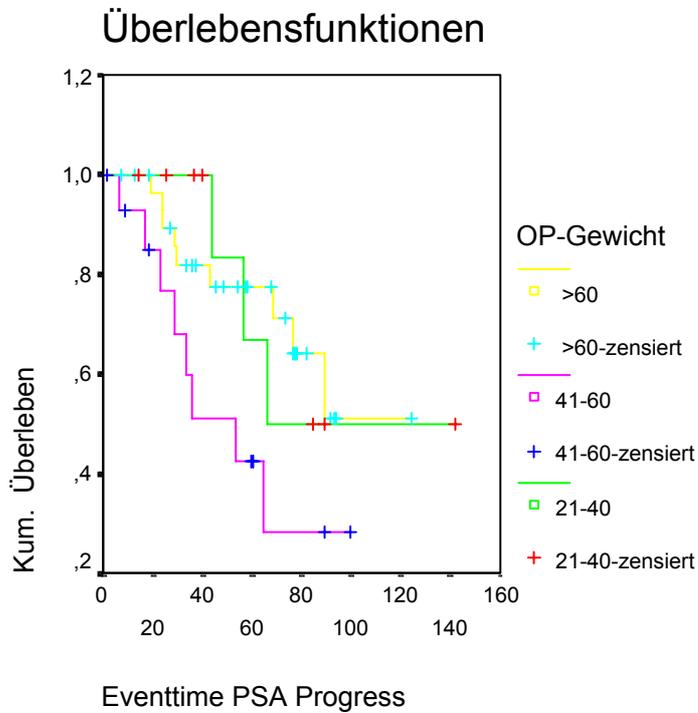


**Tab 46:**

Alter	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
<60	22	11	96,9
60-<65	15	4	145
65-<70	22	10	56,2
≥70	17	4	Mittelwert: 81,9

Operationsgewicht der Prostata p = 0,078

Abb. 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Operationsgewicht und das Auftreten eines PSA-Progresses

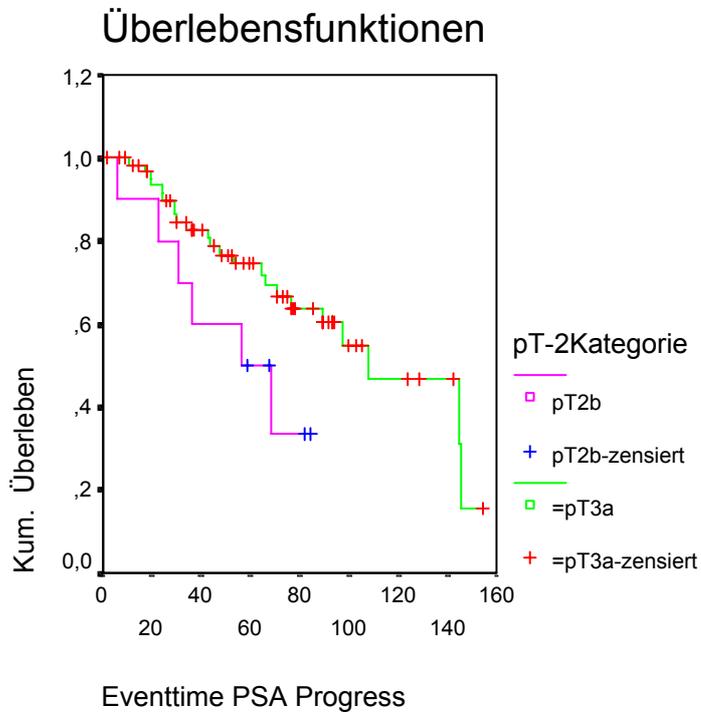


**Tab 47:**

OP-Gewicht (g)	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
0-20	0	-	-
21-40	10	3	65,8
41-60	15	8	53,2
>60	31	9	Mittelwert:91,1

Tumorstadium (pT) p = 0,0746

Abb. 6: Kaplan-Meier Überlebenskurve für Tumorstadium (pT) und das Auftreten eines PSA-Progresses

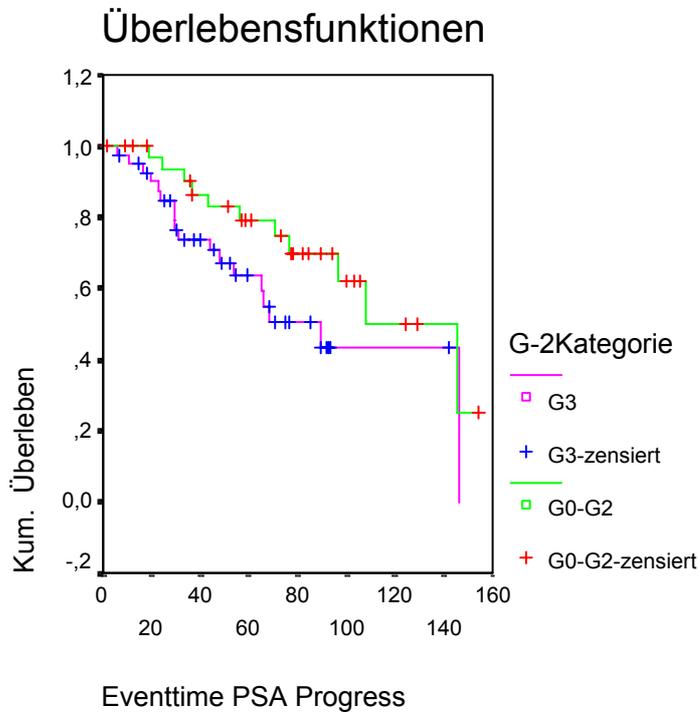


**Tab 48:**

Kategorien	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
≤pT2b	10	6	56,2
≥pT3a	66	23	107,7

Histopathologisches Grading p = 0,0853

Abb. 7: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das histopathologisches Grading und das Auftreten eines PSA-Progresses

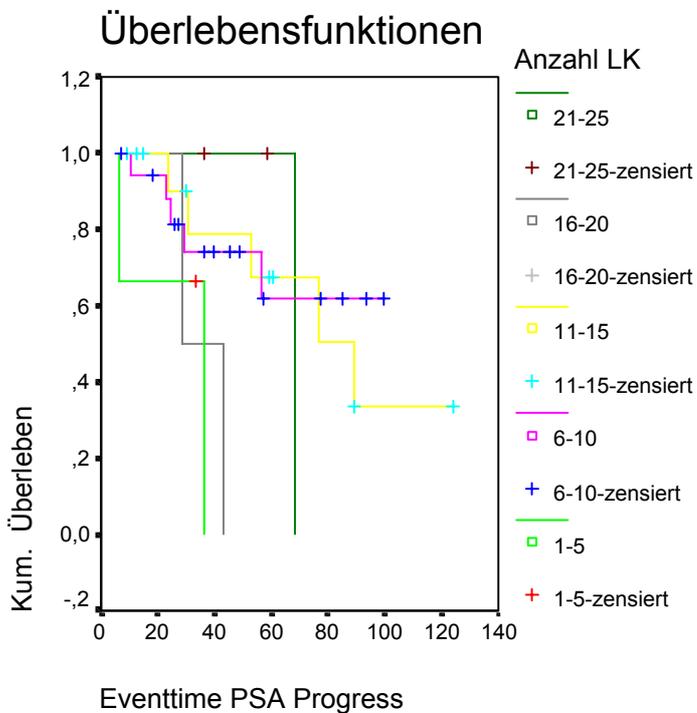


**Tab 49:**

Kategorien	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
G0-G2	34	11	107,7
G3	42	18	89,1

Anzahl entfernter Lymphknoten p = 0,0643

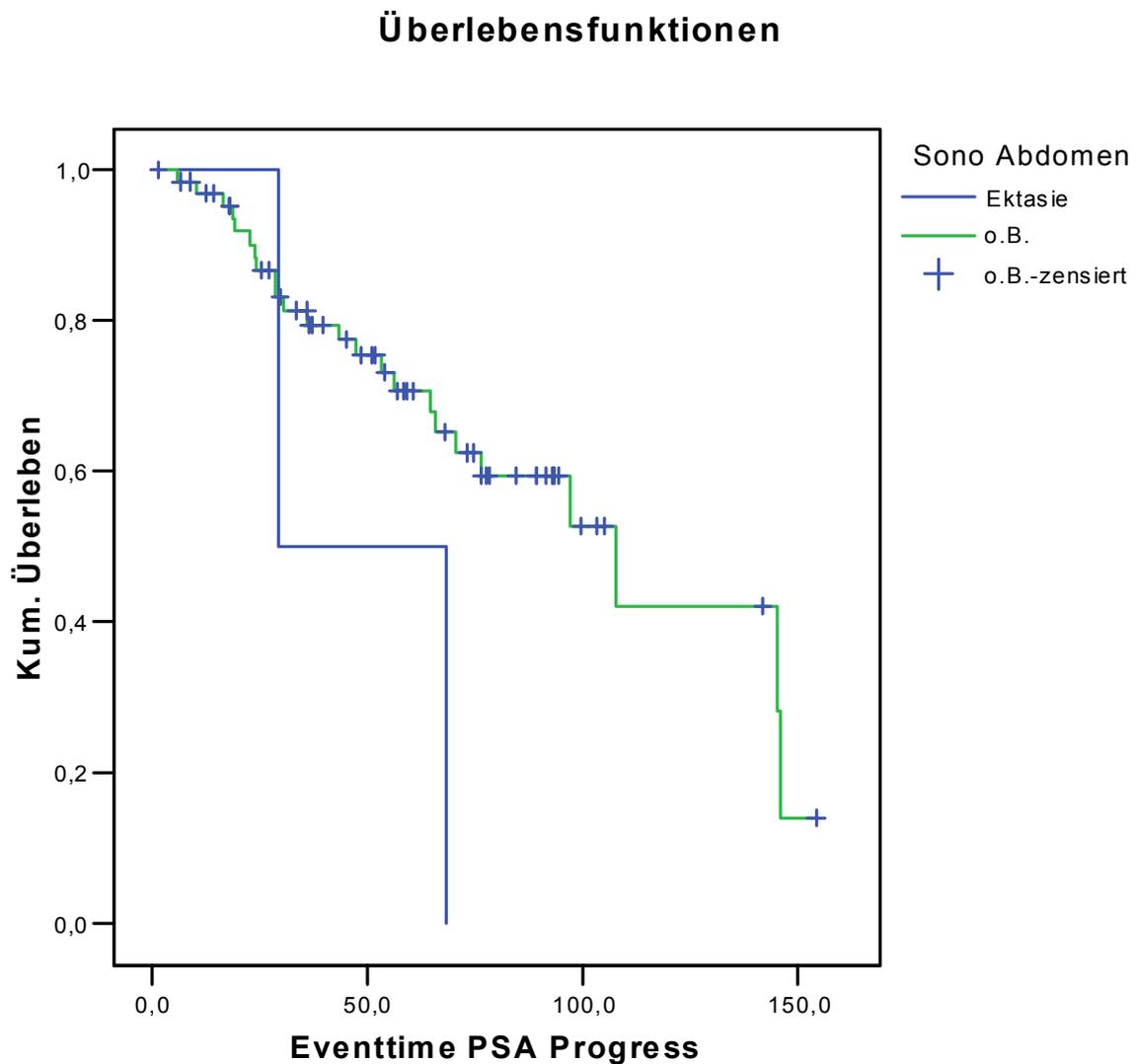
Abb. 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Anzahl der entfernten Lymphknoten und das Auftreten eines PSA-Progresses



**Tab 50:**

Anzahl entfernter LK	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
1-5	3	2	36,2
6-10	18	5	Mittelwert 74,3
11-15	13	5	89,1
16-20	2	2	28,9
>20	3	1	68,3

Abb. 9: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Sonographie des Abdomens und das Auftreten eines PSA-Progresses

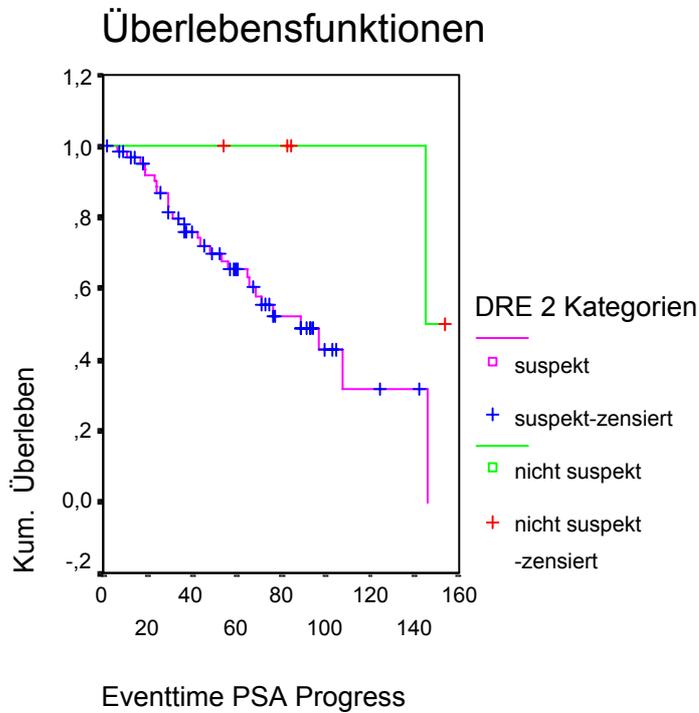


**Tab 51:**

Sono Abdomen	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
o.B.	66	24	107,7
Ektasien	2	2	29,5

Digital rektale Untersuchung (DRE) p = 0,0584

Abb. 10: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die digital rektale Untersuchung und das Auftreten eines PSA-Progresses

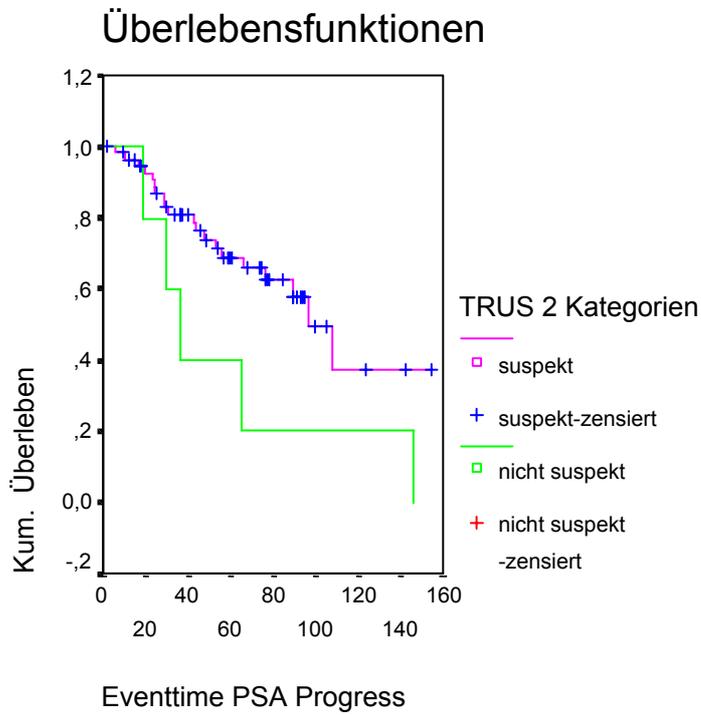


**Tab 52:**

<b>DRE</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress</b>
Nicht suspekt	5	1	145
suspekt	66	28	89,1

Transrektale Sonographie (TRUS) p = 0,0660

Abb. 11: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die transrektale Sonographie und das Auftreten eines PSA-Progresses



**Tab 53:**

TRUS	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis PSA-Progress
Nicht suspekt	5	5	36,2
suspekt	58	20	96,9

### 2.1.2 Ereignis Metastasen

Das Auftreten von Metastasen nach einer radikalen Prostatektomie bedeutet einen deutliche Progress der Krankheit. Metastasen treten sowohl in den regionalen Lymphknoten als auch systemisch, meist in Form von Knochenmetastasen auf.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte des Log-Rank-Testes der einzelnen Parameter für das Ereignis Metastasen:

**Tab 54:**

<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>
Alter der Patienten	0,6225
Datum der Operation	0,4180
PSA-Spiegel bei Diagnosestellung	0,7580
PSA-Spiegel präoperativ	0,4138
DER (2 Kategorien)	0,1845
DER (3 Kategorien)	0,3490
TRUS Gewicht	0,4068
OP-Gewicht	0,0427
TRUS (2 Kategorien)	0,9801
Prostatabiopsie Grading	0,6216
Sextant-Biopsie Gleason Grad 1	-
Sextant-Biopsie Gleason Grad 2	-
Sextant-Biopsie Gleason-Score	-
Prostatabiopsie Gleason Grad 1	-
Prostatabiopsie Gleason Grad 2	-
Prostatabiopsie Gleason-Score	-
Sextanten-Biopsie Seite	0,3679
Sextanten-Biopsie Höhe	-
PSA-Density TRUS / PSA bei Diagnose	0,7950
PSA-Density OP-Gewicht / PSA bei Diagnose	0,6246
PSA-Density TRUS-Gewicht	0,3930

/ präoperatives PSA	
PSA-Density OP-Gewicht/ präoperatives PSA	0,8682
Hormonelle Vorbehandlung	0,7484
TURP vor radikaler Prostatektomie	0,2445
Operateur	0,5267
pT (3 Kategorien)	0,5312
pT (2 Kategorien)	0,6863
Histopathologische Absetzungsrän­der (R)	0,8570
Histologisches Grading	0,1055
Histologischer Gleason Grad 1	-
Histologischer Gleason Grad 2	-
Histologischer Gleason-Score	-
Anzahl entfernter Lymphknoten	0,0010
Anzahl befallener Lymphknoten	0,7719
Perineuralscheidenbefall	0,7719
Lymphangiosis carcinomatosa	0,6675
Samenblasenbefall	0,3820
Präoperative Computertomographie	0,4502
Nervenschonende Operationsmethode(Kategorie)	0,7537
Nervenschonende Operationsmethode	0,8356
Sonographie Abdomen	0,6265
Sonographische Restharnmessung	0,5130
Blutverlust	0,8013
Harnröhrenstumpf	0,4452
Transfusion intraoperativ	0,9756
Transfusion postoperativ	0,8374
Postoperative Zusatztherapie	0,1885

Für folgende Parameter war der p-Wert statistisch signifikant ( $< 0,05$ ):

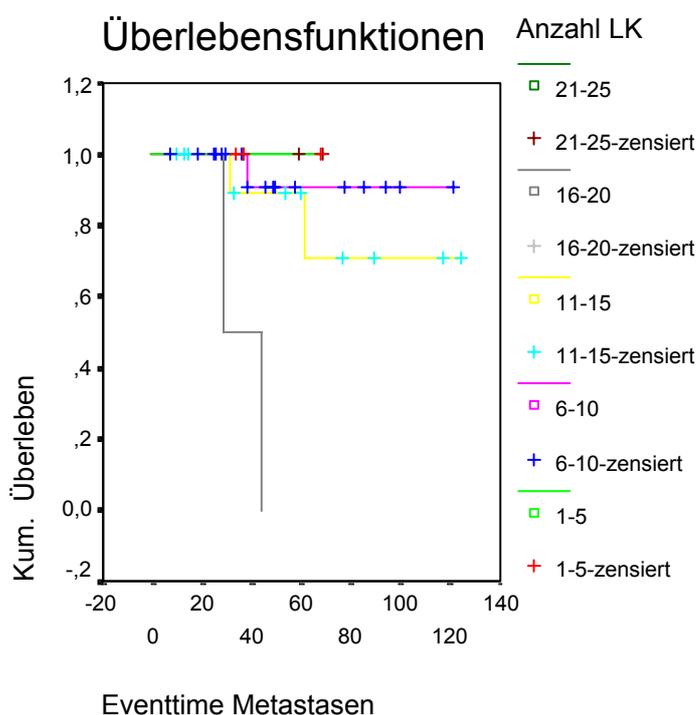
- Anzahl entfernter LK
- Operationsgewicht

Für folgenden Parameter zeigte der p-Wert zwar keinen statistischen Trend ( $< 0,1$ ), der Parameter wurde jedoch aus anschaulichen Gründen mit dargestellt :

- Histopathologisches Grading  $p = 0,1055$

Anzahl entfernter Lymphknoten  $p = 0,0010$

Abb. 12: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Anzahl entfernter Lymphknoten und das Auftreten von Metastasen

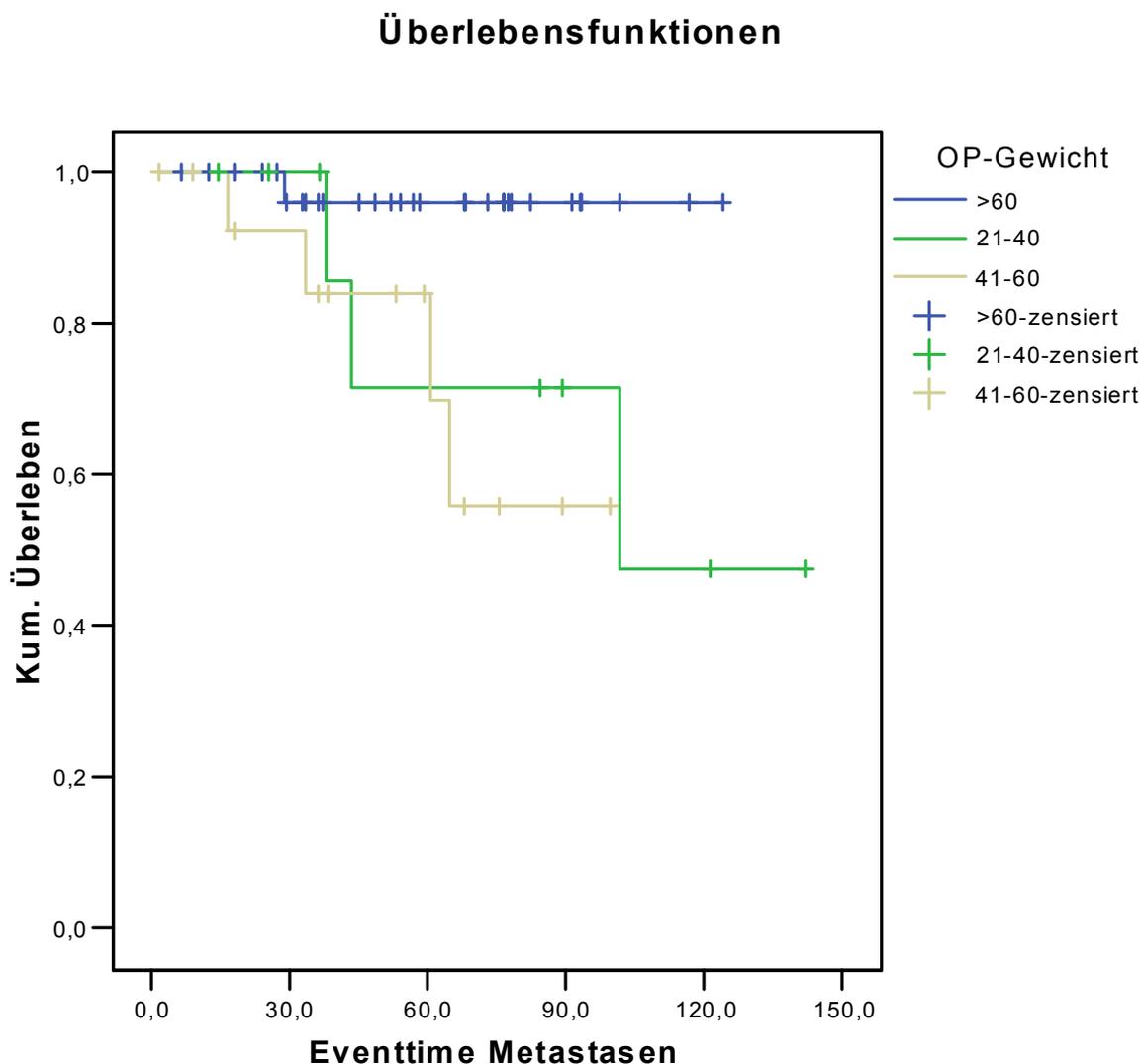


**Tab 55:**

Anzahl entfernter LK	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate) bis zum Auftreten von Metastasen
1-5	3	0	-
6-10	18	1	Mittelwert: 113,7
11-15	13	2	Mittelwert: 102,5
16-20	2	2	Mittelwert: 36,2
21-25	3	0	-

Operationsgewicht p = 0,0427

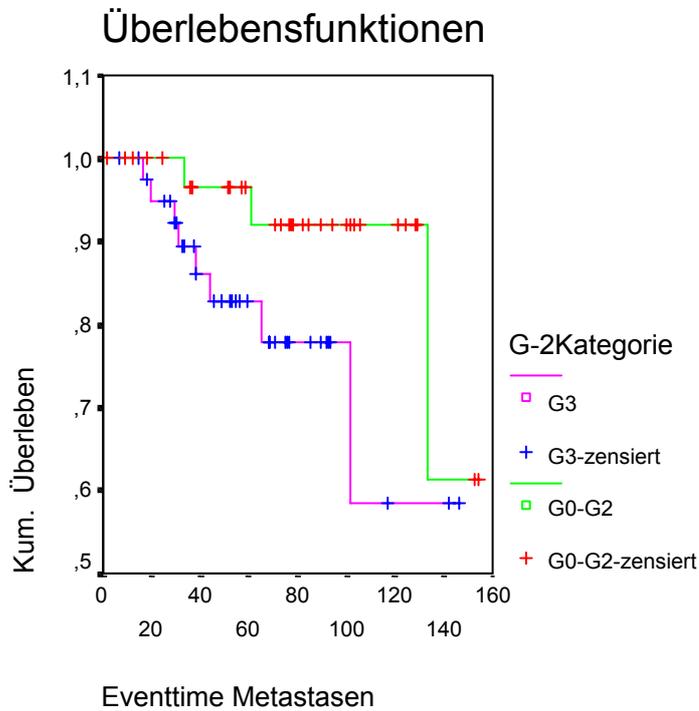
Abb. 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Operationsgewicht und das Auftreten von Metastasen



**Tab. 56:**

<b>Operationsgewicht in g</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Median Überlebenszeit (Monate) bis zum Auftreten von Metastasen</b>
20-40	10	3	Mittelwert 103,4
41-60	15	4	Mittelwert 77,4
>60	31	1	Mittelwert 120,4

Abb. 14: Kaplan-Meier Überlebenskurve für das histopathologische Grading und das Auftreten von Metastasen



**Tab 57:**

<b>G 2 Kategorien</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Median Überlebenszeit (Monate) bis zum Auftreten von Metastasen</b>
G0-G2	34	3	Mittelwert: 139,3
G3	42	8	Mittelwert: 113,5

### 2.1.3 Gesamtüberleben

Das Versterben eines Patienten sowohl aufgrund der Folgen des Prostatakarzinoms als auch aufgrund anderer Tatsachen wurde im Verhältnis zu den verschiedenen Parametern beobachtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte des Log-Rank-Testes der einzelnen Parameter für das Gesamtüberleben:

**Tab 58:**

<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>
Alter der Patienten	0,2302
Datum der Operation	0,5373
PSA-Spiegel bei Diagnosestellung	0,1132
PSA-Spiegel präoperativ	0,5247
DER (2 Kategorien)	0,2867
DER (3 Kategorien)	0,5042
TRUS Gewicht	0,6901
OP-Gewicht	0,1333
TRUS (2 Kategorien)	0,7011
Prostatabiopsie Grading	0,2657
Sextant-Biopsie Gleason Grad 1	-
Sextant-Biopsie Gleason Grad 2	-
Sextant-Biopsie Gleason-Score	-
Prostatabiopsie Gleason Grad 1	-
Prostatabiopsie Gleason Grad 2	-
Prostatabiopsie Gleason-Score	-
Sextanten-Biopsie Seite	0,3682
Sextanten-Biopsie Höhe	-
PSA-Density TRUS / PSA bei Diagnose	0,2871
PSA-Density OP-Gewicht / PSA bei Diagnose	0,5307
PSA-Density TRUS-Gewicht	0,3611

/ präoperatives PSA	
PSA-Density OP-Gewicht/ präoperatives PSA	0,9362
Hormonelle Vorbehandlung	0,4974
TURP vor radikaler Prostatektomie	0,2565
Operateur	0,3262
pT (3 Kategorien)	0,7485
pT (2 Kategorien)	0,3567
Histopathologische Absetzungsrän­der (R)	0,0635
Histologisches Grading	0,0376
Histologischer Gleason Grad 1	-
Histologischer Gleason Grad 2	-
Histologischer Gleason-Score	-
Anzahl entfernter Lymphknoten	0,8386
Anzahl befallener Lymphknoten	0,2238
Perineuralscheidenbefall	0,7172
Lymphangiosis carcinomatosa	0,6111
Samenblasenbefall	0,5498
Präoperative Computertomographie	0,5654
Nervenschonende Operationsmethode	0,3991
Nervenschonende Operationsmethode	0,7009
Sonographie Abdomen	0,7236
Sonographische Restharnmessung	0,8242
Blutverlust	0,9144
Harnröhrenstumpf	0,5354
Transfusion intraoperativ	0,1475
Transfusion postoperativ	0,9381
Postoperative Zusatztherapie	0,9834

Für folgende Parameter war der p-Wert statistisch signifikant ( $< 0,05$ ):

-Sextanten-Biopsie Höhenlokalisierung

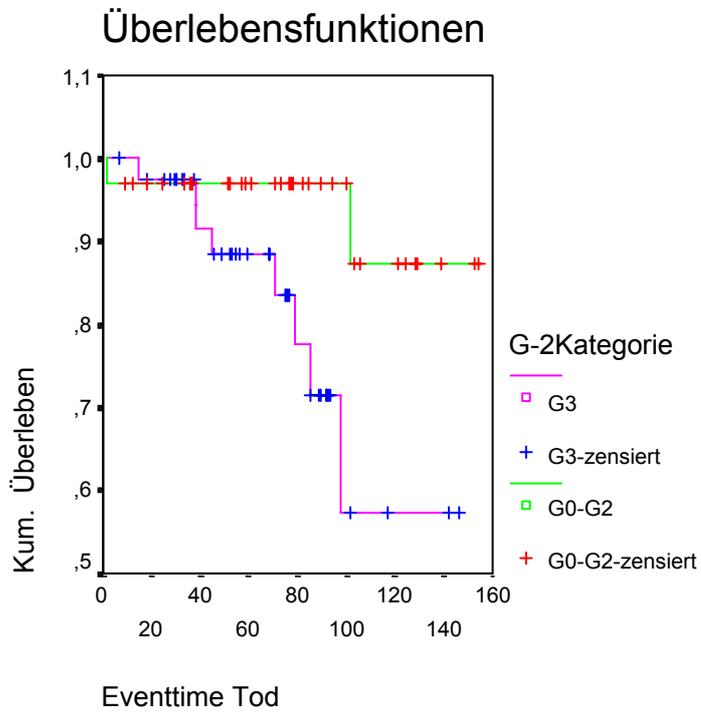
-Grading

Für folgenden Parameter war der p-Wert einen statistischen Trend an ( $< 0,10$ ):

-Histopathologische Absetzungsränder (R)

Histopathologisches Grading p = 0,0376

Abb. 15: Kaplan-Meier Überlebenskurve für histopathologische Grading und das Gesamtüberleben

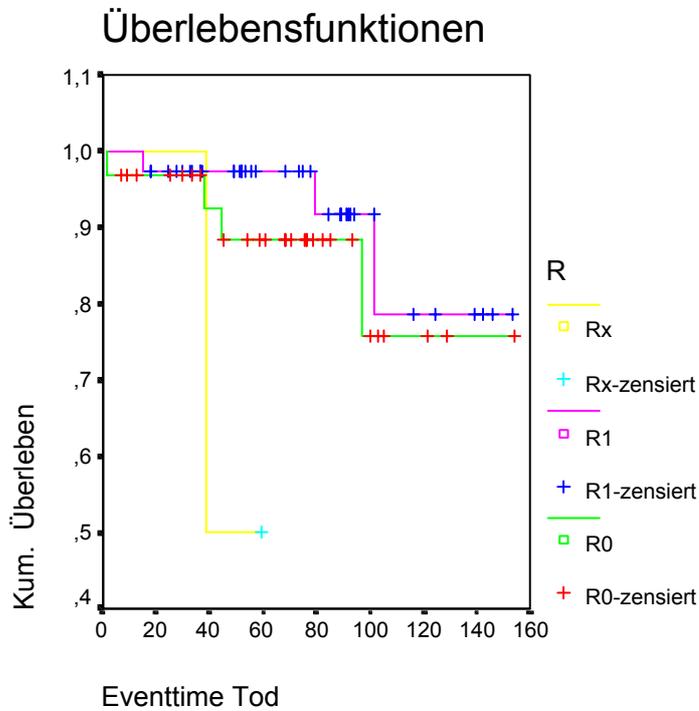


**Tab 59:**

<b>G 2 Kategorien</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Ereignisse</b>	<b>Median Überlebenszeit (Monate)</b>
G0-G2	34	2	Mittelwert: 144,6
G3	42	8	Mittelwert: 114,7

Histopathologische Absetzungsränder (R) p = 0,0635

Abb. 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve für die histopathologischen Absetzungsränder und das Gesamtüberleben



**Tab 60:**

R	Fallzahl	Ereignisse	Median Überlebenszeit (Monate)
R0	31	4	Mittelwert 132,6
R1	40	3	Mittelwert 138,6
Rx	2	1	38,4 Mittelwert:48,9

## **2.2. Multivariate Analyse**

In der multivariaten Analyse wurden für das Ereignis PSA-Anstieg die Cox Regression in einer schrittweisen Vorwärtsselektion einzelner Variablen untersucht. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der damit verbundenen niedrigen Aussagekraft, wurde auf eine Berechnung für das Ereignis Metastasen und Gesamtüberleben verzichtet.

Folgende Parameter wurden analysiert, ohne zu einem statistisch signifikantes Ergebnis zu gelangen:

- Alter der Patienten
- PSA-Spiegel bei Diagnosestellung
- Anzahl entfernter Lymphknoten
- Anzahl befallener Lymphknoten
- Perineuralscheidenbefall
- Transrektale Sonographie (TRUS)
- Hormonelle Vorbehandlung-

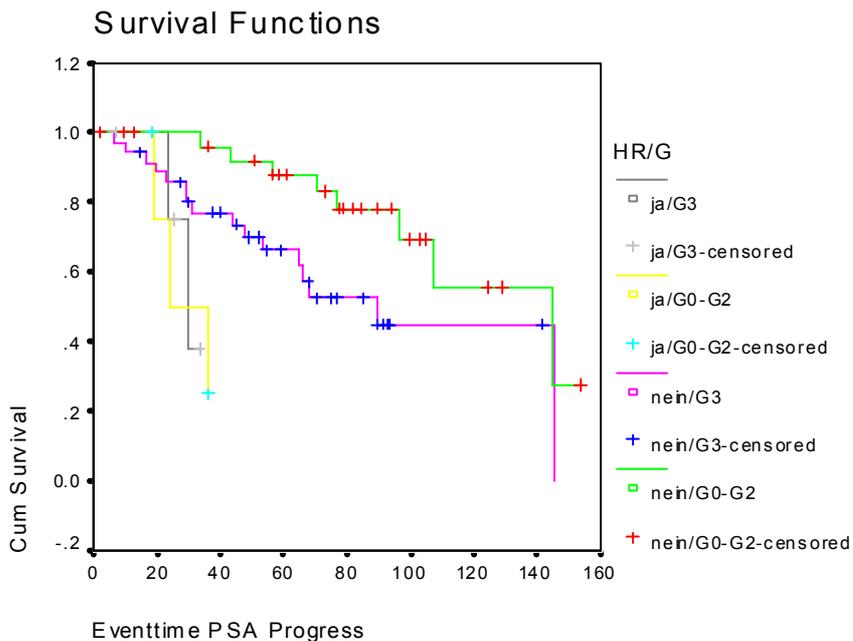
Bei folgenden Parametern waren die Ergebnisse statistisch signifikant:

- Grading
- Operationsmethode nach der Technik des Harnröhrenstumpfes

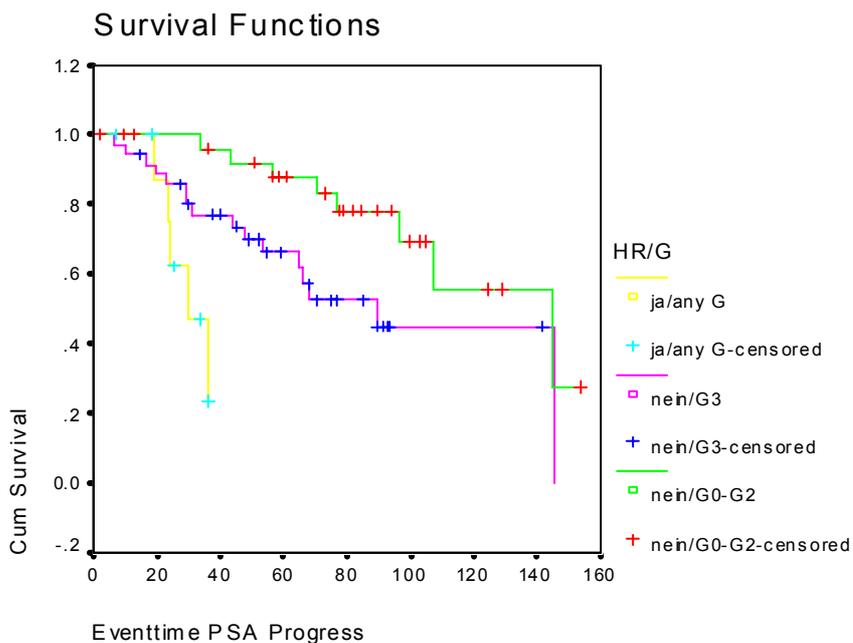
**Tab. 61:**

<b>Parameter</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Relativer Risikofaktor</b>
Grading	0,075	2,0
Harnröhrenstumpf	0,002	6,0

**Abb. 17: Histopathologisches Grading**



**Abb. 18: Operationsmethode nach der Technik des Harnröhrenstumpfes**



## D. Diskussion

Das Prostatakarzinom ist im organbegrenzten Tumorstadium heilbar, dies zeigen unter anderem Langzeitbeobachtungen von Patienten, die radikal prostatektomiert worden sind [26, S. 1389]. Das fortgeschrittene Prostatakarzinom mit Lymphknotenmetastasen hat dagegen eine schlechte Prognose mit minimaler, wenn überhaupt vorhandener Chance, auf Heilung [17, S. 630].

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen stellt den Übergang von einem bisher lokalen zu einem systemischen Krankheitsgeschehen dar, welches eine systemische Behandlung erfordert [17, S. 628].

Inwiefern eine radikale Prostatektomie bei Patienten in diesem Stadium der Erkrankung gerechtfertigt ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Von einigen Urologen wird eine alleinige antiandrogene Therapie vorgeschlagen, während andere eine alleinige Prostatektomie bevorzugen. Außerdem beschreiben verschiedene Studien vielversprechende Ergebnisse bei Patienten, die mit einer radikalen Prostatektomie und adjuvanter Hormontherapie behandelt wurden [41, S. 1128].

Viele Operateure verzichten jedoch auf eine radikale Prostatektomie, sobald Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert sind; die Patienten erhalten dann eine Hormon- oder Strahlentherapie. Andere hingegen führen die Operation zu Ende um lokale Komplikationen in der Zukunft zu vermeiden [4, S.849].

Skinner war der Erste, der eine Heilung bei einigen Fällen von lymphknotenpositiven Blasenkarzinomen bei radikaler Zystektomie mit Lymphknotendissektion beschrieben hat. Andere Beispiele von Karzinomen, bei denen das Entfernen von Lymphknotenmetastasen die Progressionsrate beeinflusste, sind das Peniskarzinom, das Melanom und das Mamakarzinom. Warum sollte beim Prostatakarzinom nicht das Gleiche gelten? [4, S. 849]

Die Beantwortung dieser Frage ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit, vielmehr soll anhand der Ergebnisse der statistischen Berechnungen Überlegungen angestellt werden, die es ermöglichen Patienten zu identifizieren, die trotz fortgeschrittener Erkrankung und dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen von einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie profitieren.

Die folgenden Ergebnisse der vergleichenden Statistik stellen die Grundlage dieser Diskussion dar:

#### Ergebnis 1:

Von 92 lymphknotenpositiven Patienten lag bei 48 Patienten (52,2%) bis zum Ende der Nachbeobachtung (2001) kein Wiederauftreten der Erkrankung vor.

#### Ergebnis 2:

Patienten mit einem besser differenzierten Prostatakarzinom (G1 und G2) haben nach einer Prostatektomie mit Lymphadenektomie ein längeres Intervall bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (sowohl PSA-Anstieg als auch das Auftreten von Metastasen) als Patienten mit schlechter differenzierten Tumoren (G3). Zusätzlich zeigen diese Patienten ein längeres Gesamtüberleben.

#### Ergebnis 3:

Patienten, bei denen in der Voruntersuchung ein suspekter Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung (DRE) vorlag, haben früher ein Rezidiv in Form eines PSA-Anstieges als Patienten mit negativer DRE.

#### Ergebnis 4:

Patienten, bei denen in der Vorsorgeuntersuchung im Ultraschall Ektasien der Harnwege zu sehen waren, haben früher einen PSA Anstieg als Patienten mit unauffälligem Befund.

#### Ergebnis 5:

Patienten, die vor 1990 operiert wurden haben ein längeres Intervall bis zum PSA-Anstieg als Patienten, die später operiert wurden. Das Intervall wurde in absteigender Folge von 1990 bis zum Jahr 2001 kürzer.

#### Ergebnis 6:

Patienten, bei denen in der subtilen und schonenden Technik der Hahnrohrenstumpfpräparation operiert wurde, zeigen deutlich früher einen PSA-Anstieg als Patienten, bei denen diese Technik nicht angewendet wurde.

### Überlegung 1:

Ergebnis 1 weist darauf hin, dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die radikal prostatektomiert und lymphadenektomiert wurden, offensichtlich davon profitieren. Bei diesen Patienten kam es im Zeitraum der Nachuntersuchung nicht zu einem PSA-Anstieg, es traten auch keine Metastasen auf und die Patienten verstarben nicht an den Folgen der Tumorerkrankung.

Als Erklärung dafür kommen zwei Möglichkeiten in Betracht:

- a.) Es ist möglich, dass die Patienten durch die Entfernung sowohl des Primärtumors als auch der Lymphknotenmetastasen geheilt wurden, d.h. alle Tumorherde zum Zeitpunkt der Operation entfernt wurden.
- b.) Aufgrund der Operation und einer anschließenden Hormontherapie kommt es bei diesen Patienten zu einem sehr langsamen Progress und die Patienten zeigen daher ein deutlich längeres progressfreies Intervall.
- c.) Die Entfernung des Primärtumors hat möglicherweise einen hemmenden Einfluss auf residuelle Tumormanifestationen.

Das Alter der Patienten stellt einen wichtigen untersuchten Parameter dar. Dabei ließ sich ein statistischer Trend nachweisen, nach dem jüngere Patienten, d.h. Patienten mit einem Operationsalter von unter 65 Jahren, ein deutlich längeres progressfreies Intervall zeigen als ältere Patienten. Innerhalb der einzelnen Gruppen treten jedoch widersprüchliche Ergebnisse auf. So haben Patienten mit einem Operationsalter unter 60 Jahren im Median ein progressfreies Intervall von 96,9 Monaten, in der Altersgruppe von 60 bis 65 dagegen von 145 Monaten.

Deutlich kürzer dagegen ist das Intervall bei Patienten im Alter von über 65 Jahren. Sie zeigen im Median ein progressfreies Intervall von nur 56,2 Monaten. Auch in anderen Studien wurde bereits das Alter der Patienten als wichtiger Aspekt in der Therapieplanung diskutiert.

Das langsame Tumorwachstum erfordert, dass eine therapeutische Intervention sowohl im Hinblick auf die zu erwartende Lebenserwartung des Patienten als auch der posttherapeutischen Lebensqualität beurteilt wird [16, S. 2119].

Außer dem Alter des Patienten sollten in die Therapieplanung eine Reihe von Untersuchungsbefunden eingehen, die eine Einschätzung ermöglichen, ob der individuelle Patient von einer Prostatektomie profitiert.

Dazu gehören:

- PSA-Spiegel bei Diagnosestellung sowie die PSA-Density
- Digital-rektaler Tastbefund
- Transrektaler Ultraschall
- Histologisches Grading sowie der Gleason-Score einer Biopsie der Prostata
- Sonographie des Abdomen

Anhand der individuellen Ergebnisse dieser Untersuchungen in Verbindung mit der Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten lässt sich bereits für den einzelnen Patienten abschätzen, ob dieser bei fortgeschrittener Tumorerkrankung von einer Prostatektomie profitieren wird oder nicht.

In einzelnen Fällen mit lokal begrenztem Tumor, nur einer Lymphknotenmetastase und gutem Allgemeinzustand des Patienten besteht durchaus eine Chance auf Heilung, was auch in anderen Studien zu erkennen ist.

Auch wenn eine Hormontherapie kombiniert mit Strahlentherapie heutzutage die am häufigsten gewählte Therapieoption darstellt, so können doch bestimmte Patienten, bei denen eine alleinige Hormontherapie oder Prostatektomie geeigneter ist, gefunden werden. Generell sollte bei ausgewählten Patienten mit gut oder moderat differenziertem Tumor (Gleason<7), einer langen Lebenserwartung, gutem Allgemeinzustand und anderen günstigen prognostischen Kriterien für eine multimodale Therapie, eingeschlossen der Prostatektomie, gefolgt von zusätzlichen lokalen und systemischen Therapien, in Erwägung gezogen werden [32, S. 3673].

Es könnte durchaus ein Chance auf Heilung bei einigen Patienten mit minimaler Lymphknotenbeteiligung bestehen, vorausgesetzt, diese Lymphknoten werden genauestens entfernt [4, S. 853].

### Überlegung 2:

Die Ergebnisse zwei bis vier werfen die Frage auf, ob Patienten mit bereits in die Lymphknoten metastasiertem Prostatakarzinom mit gut differenziertem Tumor und unauffälliger DRE sowie ohne Auffälligkeiten im Ultraschall, d.h. lokal noch relativ begrenzten Tumoren, doch von einer Prostatektomie profitieren.

Bei den Berechnungen nach Kaplan-Meier zeigen Patienten mit einem Tumor, der in der histopathologischen Beurteilung als schlecht differenziert (G3) eingestuft wurde, einen deutlich kürzeres Intervall bis zum Auftreten eines PSA-Anstieges und auch bis zum Auftreten von Metastasen. So beträgt die Überlebenszeit bis zum Auftreten

eines PSA-Anstieges bei Patienten mit einem Tumor, der als G3 eingestuft wurde, im Median 89,1 Monate und mit einem Tumor, der als G0 bis G2 eingestuft wurde, 107,7 Monate. Dies konnte auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Für das Auftreten von Metastasen konnte zumindest ein statistischer Trend nachgewiesen werden, nach welchem Patienten mit besser differenziertem Tumor ein späteres Auftreten von Metastasen zeigen als Patienten mit schlechter differenziertem Tumor ( $p=0,0155$ ).

Beim Gesamtüberleben zeigt sich auch ein längeres Überleben von Patienten mit besser differenziertem Tumor gegenüber Patienten mit schlechter differenziertem Tumor. Im Mittel lebten Patienten mit G0-G2 Tumoren noch 144,6 Monate nach der Operation, während Patienten mit G3 Tumoren bereits nach 114,7 Monaten verstarben.

Auch Daten einer Studie der Mayo-Klinik und von Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) zeigen, dass eine radikale Prostatektomie bei Patienten im Tumorstadium T3 mit gut bis mäßig differenzierten Tumoren längere Überlebenszeiten aufwies als Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren [32, S. 3668].

Bei dem histologischen Grading der präoperativ entnommenen Prostatabiopsie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden.

Partin und Mitarbeiter der Johns Hopkins Klinik in Baltimore veröffentlichten 1993 ein Prognosemodell (Partin-Tafeln), das 1997 noch einmal überarbeitet wurde. Mit Hilfe dieses Modells lassen sich anhand folgender Parameter über das rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie Aussagen treffen:

- PSA-Wert
- Klinisches Tumorstadium
- Biopsie-Gleason-Score

Graefen und Mitarbeiter wiesen nach, dass die Partin-Tafeln auch in einem deutschen Patientenkollektiv eine hohe prädiktive Genauigkeit besitzen und sich somit im klinischen Alltag einsetzen lassen [16, S. 2118].

Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem rezidivfreien Überleben und dem PSA-Wert bei Diagnosestellung sowie des Gleason-Score der Biopsie festgestellt werden. Der

Gleason-Score ist jedoch ein wichtiges Prognosekriterium, was in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde:

Der Vorteil des Gleason-Score liegt aufgrund des signifikanten Zusammenhangs zwischen Tumortyp und Überlebenszeit in der hohen prognostischen Aussagekraft [2, S. 186]. Ein hoher Gleason-Score zeigt oft ein aggressives biologisches Tumorverhalten an und erhöht das Risiko einer okkult vorliegenden systemischen Erkrankung. Studien zeigen, dass die Inzidenz von positiven pelvinen Lymphknoten bei Patienten mit einem Gleason-Score 8-10 zwischen 40% und 100% lagen [24, S. 117].

Auch für die präoperativen PSA-Werte konnte kein signifikanter Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden.

Im Hinblick auf die Tumorlokalisierung, sowohl bei der Seiten- als auch der Höhenlokalisierung, ließ sich ebenfalls kein Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben nachweisen.

Für das Tumorstadium (T) ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse, was mit der niedrigen Fallzahl an Patienten mit einem Tumor, der  $\leq pT2b$  eingestuft wurde, liegen könnte. Dagegen fand sich eine statistische Signifikanz bei der digitalen rektalen Untersuchung und dem Intervall bis zum Auftreten eines PSA-Rezidives. So war bei suspektem Tastbefund das Intervall bis zum Auftreten eines PSA-Rezidives im Median 89,1 Monate, bei unauffälligem Tastbefund dagegen 145 Monate. Somit ist ein lokal weit fortgeschrittener Tumor, der in der digital rektalen Untersuchung bereits auffällig war, mit einem deutlich kürzeren rezidivfreien Überleben verbunden.

Ähnliches zeigen die Ergebnisse bei der Sonographie des Abdomen. Sind in dieser Untersuchung Ektasien des oberen Harntraktes zu erkennen, liegt der Median des Intervalls bis zum Auftreten eines PSA-Rezidives bei 29,5 Monaten, bei unauffälligem Befund dagegen liegt er bei 107,7 Monaten. Die Ektasie des Harntraktes wird hierbei als lokal weit fortgeschrittener Tumor angesehen, der durch Infiltration im Blasenbodenbereich durch Kompression im Bereich der Ureterostien zu einer Ektasie des oberen Harntraktes geführt hat.

Die Berechnungen für die sonographische Restharnmessung zeigen keine signifikanten Ergebnisse, d.h. es kann kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Restharnvolumens in der Blase und dem progressfreien Überleben nachgewiesen werden. Restharn wird ähnlich der Ektasie des oberen Harntraktes als Zeichen für einen lokal weit fortgeschrittenen Tumor mit obstruktiver

Miktionssymptomatik angenommen. Da der Zusammenhang sich aber nicht zeigen lässt, muss in der Altersgruppe der Patienten davon ausgegangen werden, dass eine obstruktive Uropathie eine vielfältige Genese, insbesondere in der begleitenden benignen Prostatahyperplasie haben kann und kein Zeichen eines lokal weit fortgeschrittenen Tumors entspricht.

Weitere Parameter, die untersucht wurden, waren präoperativ durchgeführte Untersuchungen, wie der transrektale Ultraschall (TRUS) und die Computertomographie (CT). Eine Lymphknotenvergrößerung war nur bei vier Patienten im CT zu erkennen und es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem positiven CT-Befund und dem Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs nachgewiesen werden. In der Literatur wird auch beschrieben, dass CT und MRT in der Diagnostik und Stadienbeurteilung keine ausreichende Sensitivität bieten [2, S. 184].

Beim transrektalen Ultraschall ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse. So zeigt ein statistischer Trend bei Patienten mit unauffälligem TRUS eine mediane Überlebenszeit bis zum Auftreten eines PSA- Rezidives von 36,2 Monaten, während bei unauffälligem Befund das Intervall bei 96,9 Monaten lag. Vergleicht man TRUS mit DRE und dem PSA, ist der TRUS bei seiner jetzigen Bildauflösung diagnostisch in Bezug auf Sensitivität und Spezifität unterlegen. Die besondere Bedeutung des TRUS liegt in der Volumetrie und der sonographisch steuerbaren Stanzbiopsie [2, S. 183].

Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Operationsgewicht des entfernten Tumorgewebes und der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nachgewiesen werden.

So zeigen Patienten mit kleineren Drüsen (21-40g) einen PSA- Anstieg erst nach 65,8 Monaten im Median, während Patienten mit größeren Prostatae (41-60g) im Median bereits nach 53,2 Monaten einen PSA-Anstieg entwickelten. Zu dem präoperativ bestimmten Prostatagewicht, das mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls (TRUS) bestimmt wurde, konnte dagegen kein Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden. Möglicherweise liegen die Unterschiede in der besseren Operabilität kleinerer Drüsen, oder aber die Prostatagröße korreliert grob mit dem Tumolvolumen, was wir als eher unwahrscheinlich ansehen.

Zusammenfassend kann somit angenommen werden, dass Patienten mit einem gut differenzierten Tumor im Hinblick auf die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls

von einer Prostatektomie mit Lymphadenektomie trotz vorhandener Lymphknotenmetastasen profitieren können.

### Überlegung 3:

Die Ergebnisse fünf und sechs führen zu zwei Überlegungen mit unterschiedlichem Ansatz:

- 1.) Verlängert eine möglichst radikal gewählte Operationsmethode die rezidivfreie Überlebenszeit von Patienten mit bereits metastasiertem Prostatakarzinom?
- 2.) Werden durch engere Nachuntersuchungsintervalle Rezidive früher entdeckt?

### Zu Überlegung 3.1:

Patienten, die vor 1990 operiert wurden, zeigen im Median ein 145 Monate langes rezidivfreies Intervall bis zum Anstieg des PSA-Wertes. Bei Patienten, die zwischen 1990 und 1992 operiert wurden, liegt das Intervall bei 107,7 Monaten, bei Patienten, die zwischen 1992 und 1994 operiert wurden, liegt der Mittelwert bei 96,1 Monaten. Dagegen liegt das rezidivfreie Überleben bei Patienten, die zwischen 1995 und 1999 operiert wurden, im Median bei 68,3 Monaten und bei Patienten, die nach 2000 operiert wurden, bei 29,5 Monaten.

Die nervenschonende Operationsmethode wurde nur bei 9 Patienten durchgeführt und es konnte kein Zusammenhang zwischen dem rezidivfreien Überleben und dieser Operationsmethode festgestellt werden.

In der Zeit vor 1990 wurde in der Urologischen Klinik am Klinikum rechts der Isar in München mit einer radikaleren Operationstechnik am Apex der Prostata operiert als es heute durchgeführt wird.

So wurde die Technik des Harnröhrenstumpfes in dieser Zeit eingeführt um eine bessere postoperative Kontinenz des Patienten zu gewährleisten. Während viele Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom von den neuen Operationsmethoden im Hinblick auf Kontinenz und Erektionsfähigkeit und damit einer verbesserten postoperativen Lebensqualität profitieren, ist dies im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen nicht der Fall. So zeigen Patienten, die nach der Technik des Harnröhrenstumpfes operiert wurden, im Median nach 29,5 Monaten ein Rezidiv in Form eines PSA-Anstieges, während Patienten, die nicht nach dieser Methode operiert wurden, erst nach im Median 107,7

Monaten ins Rezidiv kommen. Diese Ergebnisse konnten in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Bei den Berechnungen für die Anzahl der entfernten Lymphknoten konnte ein statistischer Trend im Zusammenhang mit der Anzahl der Lymphknoten und dem rezidivfreien Überleben bis zum Anstieg des PSA-Wertes nachgewiesen werden. So hatten Patienten, bei denen 1 bis 5 Lymphknoten entfernt wurden, ein rezidivfreies Intervall bis zum PSA-Anstieg von im Median 36,2 Monaten, bei 6 bis 10 Lymphknoten betrug die Zeit im Mittel 74,3 Monate. Wurden 11 bis 15 Lymphknoten entfernt, lag das Intervall im Median bei 89,1 Monaten. Widersprüchlich dagegen waren die Ergebnisse für 16 bis 20 Lymphknoten (28,9 Monate) und mehr als 20 Lymphknoten (68,3 Monate), was jedoch mit den geringen Fallzahlen zusammenhängen kann, welche die Ergebnisse verzerrt.

Die Ergebnisse für das Auftreten von Metastasen im Zusammenhang mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten sind widersprüchlich. So traten Metastasen um so früher auf, je mehr Lymphknoten entfernt wurden. Erklärbar ist dieses Ergebnis dadurch, dass intraoperativ bei grösseren Tumoren und eventuell makroskopisch sichtbaren Lymphknotenmetastasen die Lymphadenektomie radikaler durchgeführt wurde. Somit lag bei Patienten mit großer Anzahl entfernter Lymphknoten zum Operationszeitpunkt eine weiter fortgeschrittene Tumorerkrankung vor, was die frühzeitige Metastasierung erklärt.

Eine Autopsiestudie von Weingärtner et al. gibt vor, dass für eine adäquate pelvine Lymphadenektomie 20 Lymphknoten entfernt werden müssen [4, S. 852]. In dem untersuchten Patientengut lag die Anzahl der entfernten Lymphknoten in einer weiten Spanne von 5 bis mehr als 20 Lymphknoten, was es schwierig macht, genaue Aussagen zwischen der Anzahl und dem rezidivfreien Überleben zu treffen. Die Differenzen können auch in der Aufarbeitungstechnik der Lymphknoten in der Pathologie erklärt werden. Während in einigen Instituten das gesamte Material der Lymphadenektomie eingebettet und geschnitten wird, wird an unserem Pathologischen Institut das operative entfernte Lymphknotenpaket in der Pathologie makroskopisch disseziert und nur darin gefundene Lymphknoten eingebettet. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass pro Patient nur 1-2 Kassetten an Lymphknotenmaterial aufzuarbeiten sind, ohne störendes Binde- und Fettgewebe. Der Nachteil liegt sicher darin, dass kleine Lymphknoten übersehen werden, die möglicherweise mikroskopische Lymphknotenmetastasen bereits enthalten könnten.

Bei der Kategorisierung des Parameters Anzahl der befallenen Lymphknoten wurde die Einteilung in einen oder mehr als einen befallenen Lymphknoten gewählt. Hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden. Retrospektive Analysen hingegen zeigen, dass die Anzahl der positiven Lymphknoten das Überleben beeinflussen können. Beim lymphknotenpositivem Prostatakarzinom korreliert die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression und die Zeit bis zum tumorspezifischen Versterben signifikant mit der Anzahl der Lymphknotenmetastasen [4, S. 852].

Bei weiteren für eine lokale Tumorausbreitung stehenden Parametern wie dem Samenblasenbefall und der Lymphangiosis carcinomatosa konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden.

Dagegen zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse für den Parameter Perineuralscheidenbefall: Bei Patienten mit ausgeprägtem Perineuralscheidenbefall lag die Zeit bis zum Anstieg des PSA- Wertes bei 96,9 Monaten, bei minimalem Befall dagegen bei 28,9 Monaten. Die Erklärung dafür kann die niedrige Fallzahl von vier Patienten mit minimalem Befall sein, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt.

Operationspezifische Parameter, wie intraoperative und postoperative Transfusionsrate, Blutverlust während der Operation und ob die Patienten vom Direktor der Urologischen Klinik oder anderen Ärzten operiert wurden, ergaben keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben.

Auch für den Fall, dass eine hormonelle Vorbehandlung stattfand oder eine transurethrale Prostataresektion vor der radikalen Prostatektomie durchgeführt worden war, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden.

Ob und in welcher Form eine postoperative Zusatztherapie durchgeführt wurde, ließ nach den Berechnungen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum rezidivfreien Intervall erkennen.

### Zu Überlegung 3.2.:

Die Nachsorge für Patienten mit Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie hat sich in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert. Die Nachsorgeuntersuchungstermine liegen heute näher beieinander und die

biochemischen Tests zur PSA-Bestimmung wurden verbessert. Dies hat entscheidend dazu beigetragen, dass Rezidive früher erkannt werden und damit effektiver therapiert werden können. Somit ist das kürzere Intervall bis zum Auftreten eines Rezidives bei Patienten, die nach 1990 operiert wurden, und das besonders kurze Intervall bei Patienten, die 2000 operiert wurden, auch unter dem Aspekt der verbesserten Nachsorge zu betrachten.

1990 gab es keine allgemeine Richtlinie für die Nachsorgeuntersuchung für den niedergelassenen Urologen. Zumeist wurde nur die digital rektale Palpation durchgeführt. Die Einführung der PSA-Bestimmung in der Nachsorge hat sich nur sehr langsam etabliert.

Heute wird das im Einleitungsteil unter dem Stichwort „Nachsorge“ aufgeführte Schema empfohlen.

Vergleicht man beide Nachsorgerichtlinien, so ist gleichzeitig mit verbesserten biochemischen PSA-Tests ein früheres Entdecken eines Rezidivs zu verstehen.

Zusammenfassend ist sowohl die weniger radikale Operationsmethode bei der radikalen Prostatektomie als auch die heutzutage besser erfolgende Nachsorge eine Erklärung dafür, dass sich das rezidivfreie Intervall bei Patienten mit bereits metastasiertem Prostatakarzinom vom Jahr 1990 bis 2001 stets verringert hat.

Folglich bleibt zu überdenken, ob Patienten, bei denen bereits Lymphknotenmetastasen während der Operation festgestellt werden, nicht möglichst radikal operiert werden sollten, auch wenn dafür eine postoperative Einschränkung im Sinne von Inkontinenz und Impotenz im erhöhten Maße in Kauf genommen werden muss. Dies wäre jedoch sowohl durch die deutliche Verlängerung des rezidivfreien Intervalls als auch durch die höhere Chance auf Heilung gerechtfertigt.

Die beobachteten Unterschiede können in dieser retrospektiven Analyse allerdings auch durch die veränderte Patientenrekrutierung über die Jahre erklärt werden. So ist zum Beispiel vorstellbar, dass vor Einführung der PSA-Bestimmung aggressive Prostatakarzinome erst im metastasiertem Stadium detektiert wurden, während sie heutzutage zwar in einem frühen, aufgrund des aggressiven Verhaltens aber nicht kurativ angehbarem Stadium detektiert werden. Außerdem ist nach Einführung des PSA-Wertes der Grenzwert, der weitere Diagnostik veranlasst hat, immer weiter abgesenkt worden. Dies könnte ebenfalls dazu führen, dass Patienten mit einem besonders aggressivem Phänotyp möglicherweise früher aufgrund sehr später Detektion nicht einem lokal kurativem Verfahren zugeführt wurden. Durch die

schlechten funktionellen Ergebnisse der früheren Jahre wurde das Patientenkollektiv deutlich strenger selektiert, heutzutage ist die Selektion bei guten bis sehr guten funktionellen postoperativen Ergebnissen deutlich gelockert worden. Schließlich ist eine weitere mögliche Erklärung für die über die Jahre kürzeren Zeiten bis zur Progression in der Tatsache zu sehen, dass die Intervalle des Erhebens des Follow-ups immer kürzer wurden, und aus diesen Gründen möglicherweise ältere Fälle nur lückenhaft dokumentiert wurden. In diesen Fällen ist anzunehmen, dass gerade Patienten mit Progression, möglicherweise auch tumorbedingte Todesfälle signifikant geringer erfasst wurden.

## **E. Zusammenfassung:**

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die Daten von 1356 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1986 bis 2001 in der Urologischen Klinik des Klinikum rechts der Isar in München eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Bei 92 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknotenmetastasen vor. Inwiefern diese Patienten von einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie profitierten, wurde anhand des progressfreien Intervalls im Zusammenhang mit prä-, intra-, und postoperativen Parametern untersucht. Als Ende des rezidivfreien Intervalls wurde ein PSA-Anstieg und das Auftreten von Metastasen definiert. Ferner wurde das Gesamtüberleben berücksichtigt.

Die wichtigsten Ergebnisse der Berechnungen sind folgende:

1. Bei 48 Patienten lag bis zum Ende der Nachbeobachtung kein Wiederauftreten der Erkrankung vor. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine eventuelle Heilung der Patienten trotz fortgeschrittener Erkrankung oder ein nur sehr langsamer Progress nach der Operation und anschließender Hormontherapie.
2. Patienten mit besser differenziertem Tumor (G0-G2) zeigten ein deutlich längeres rezidivfreies Überleben als Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3).
3. Patienten mit lokal ausgedehnten Tumoren, die bereits präoperativ in der digital-rektalen Untersuchung als suspekt eingestuft wurden und bei denen in der Sonographie eine Ektasie des Harntraktes zu erkennen war, wiesen ein kürzeres rezidivfreies Überleben auf als Patienten mit unauffälligem Befund.
4. Betrachtungen der Operationstechnik ergaben, dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen von radikaleren Operationstechniken profitieren.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit gewissen Voraussetzungen auch bei bereits metastasiertem Prostatakarzinom von einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie profitieren. Dies ist bei gut differenzierten Tumoren und lokal begrenztem Befund der Fall.

Werden solche Patienten operiert, ist im Hinblick auf die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls, radikalen Operationstechniken der Vorzug zu geben.

Somit ist es möglich, Patienten mit den oben genannten Voraussetzungen eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls zu ermöglichen und eine Chance auf Heilung zu geben.

## **F. Tabellenverzeichnis**

**Tab. 1:** Zonale Unterteilung der Prostata nach McNeal [27, S. 36]

**Tab. 2:** Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeitsverteilung nach Helpap et al. [20, S. 13]:

**Tab. 3:** Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997) [2, S. 188-189]

**Tab. 4:** Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap [21, S.105]:

**Tab. 5:** Altersspezifische PSA-Referenzwerte nach Oesterling [12, S.382]:

**Tab. 6:** Nachsorge zur Operation/ Strahlentherapie [2, S. 220]

**Tab. 7:** Altersverteilung der Patienten

**Tab. 8:** Zeiträume des Datums der Operation

**Tab. 9:** Verteilung des PSA-Spiegel bei Diagnosestellung

**Tab. 10:** Verteilung des PSA-Spiegel präoperativ

**Tab. 11:** Ergebnisse der digital rektalen Untersuchung

**Tab. 12:** Verteilung des Gewichts der Prostata im TRUS und des Operationsgewichts

**Tab. 13:** Ergebnisse des TRUS

**Tab. 14:** Häufigkeitsverteilung des Gradings bei durchgeführten Stanzbiopsien

**Tab. 15:** Häufigkeitsverteilung des Gleason Scores der durchgeführten Sextantenbiopsien

**Tab. 16:** Häufigkeitsverteilung des Gleason Scores der durchgeführten Prostatabiopsien

**Tab. 17:** Häufigkeitsverteilung der Anzahl der positiven Stenzen in der Sextantenbiopsie

**Tab. 18:** Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisierung in der Sextantenbiopsie

**Tab. 19:** Häufigkeitsverteilung der PSA-Density bei Diagnose im TRUS und präoperativ im TRUS

**Tab. 20:** Häufigkeitsverteilung der PSA-Density bei Diagnose berechnet mit dem Operationsgewicht der Prostata und der PSA-Density präoperativ berechnet mit dem Operationsgewicht der Prostata

**Tab. 21:** Häufigkeitsverteilung der Durchführung einer Vorbehandlung

**Tab. 22:** Häufigkeitsverteilung über eine präoperativ durchgeführte TURP

**Tab. 23:** Verteilung der Ärzte, die die Operation durchführten

**Tab. 24:** Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Tumorstadien

**Tab. 25:** Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Absetzungsrän­der

**Tab. 26:** Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Gradings

**Tab. 27:** Häufigkeitsverteilung des histologischen Gleason Score

**Tab. 28:** Häufigkeitsverteilung der Anzahl der entfernten Lymphknoten

**Tab. 29:** Häufigkeitsverteilung der Anzahl befallener Lymphknoten

**Tab. 30:** Häufigkeitsverteilung über einen eventuellen Perineuralscheidenbefall

**Tab. 31:** Häufigkeitsverteilung über das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa

**Tab. 32:** Häufigkeitsverteilung über das Vorhandensein eines Samenblasenbefalls

**Tab. 33:** Häufigkeitsverteilung einer Lymphknotenvergrößerung im präoperativen CT

**Tab. 34:** Häufigkeitsverteilung über die Durchführung der Operation mit der nervenschonenden Operationsmethode

**Tab. 35:** Häufigkeitsverteilung über das Vorhandensein von Ektarsien in der Sonografie des Abdomens

**Tab. 36:** Häufigkeitsverteilung über den Nachweis von Restharn in der Sonografie

**Tab. 37:** Häufigkeitsverteilung die Menge des Blutverlustes während der Operation

**Tab. 38:** Häufigkeitsverteilung über die Durchführung der Operation in der Technik des Harnröhrenstumpfes

**Tab. 39:** Häufigkeitsverteilung über die Gabe von Erythrozytenkonzentraten intraoperativ

**Tab. 40:** Häufigkeitsverteilung einer postoperativen Zusatztherapie

**Tab. 41:** Verteilung der definierten Ereignisse im Patientenkollektiv

**Tab. 42:** P-Werte des Log-Rank Testes für das Ereignis PSA-Progress bei den einzelnen Parametern

**Tab. 43:** Häufigkeitsverteilung des Zeitpunkts des Operationsdatums und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 44:** Häufigkeitsverteilung des Vorhandenseins eines Perineuralscheidenbefalles und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 45:** Häufigkeitsverteilung der Durchführung der Operation nach der Technik des Harnröhrenstumpfes und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 46:** Häufigkeitsverteilung des Alters der Patienten und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 47:** Häufigkeitsverteilung des Operationsgewichts der Prostata und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 48:** Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Tumorstadiums und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 49:** Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Gradings und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 50:** Häufigkeitsverteilung der Anzahl der entfernten Lymphknoten und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 51:** Häufigkeitsverteilung des Nachweises von Ektarsien in der Sonografie des Abdomens und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 52:** Häufigkeitsverteilung des digital-rektalen Untersuchungsbefundes und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 53:** Häufigkeitsverteilung des Untersuchungsbefundes im TRUS und die Medianüberlebenszeit bis zum PSA-Progress

**Tab. 54:** P-Werte des Log-Rank Testes der einzelnen Parameter für das Ereignis Metastasen

**Tab. 55:** Häufigkeitsverteilung der Anzahl der entfernten Lymphknoten und Medianüberlebenszeit bis zum Auftreten von Metastasen

**Tab. 56:** Häufigkeitsverteilung der Operationsgewichte und Medianüberlebenszeit bis zum Auftreten von Metastasen

**Tab. 57:** Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Gradings und Medianüberlebenszeit bis zum Auftreten von Metastasen

**Tab. 58:** P-Werte des Log-Rank Testes der einzelnen Parameter für das Gesamtüberleben

**Tab. 59:** Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Gradings und die Medianüberlebenszeit

**Tab. 60:** Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Absetzungsränder und die Medianüberlebenszeit

**Tab. 61:** Unabhängige Parameter, p-Werte und relativer Risikofaktor

## **G. Abbildungsverzeichnis**

**Abb. 1:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Operationsdatum und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 2:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für den Perineuralscheidenbefall und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 3:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Technik des Harnröhrenstumpfes und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 4:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Alter und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 5:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Operationsgewicht und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 6:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für Tumorstadium (pT) und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 7:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für das histopathologische Grading und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 8:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Anzahl der entfernten Lymphknoten und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 9:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Sonographie des Abdomens und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 10:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die digital rektale Untersuchung und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 11:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die transrektale Sonographie und das Auftreten eines PSA-Progresses

**Abb. 12:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Anzahl entfernter Lymphknoten und das Auftreten von Metastasen

**Abb. 13:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für das Operationsgewicht und das Auftreten von Metastasen

**Abb. 14:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für das histopathologische Grading und das Auftreten von Metastasen

**Abb. 15:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für histopathologische Grading und das Gesamtüberleben

**Abb. 16:** Kaplan-Meier Überlebenskurve für die histopathologischen Absetzungsränder und das Gesamtüberleben

**Abb. 17:** Multivariate Analyse für das histopathologische Grading

**Abb. 18:** Multivariate Analyse für die Operationstechnik des Harnröhrenstumpfes und des histopathologischen Gradings

## **H. Literaturverzeichnis**

**1. Akduman B, Crawford ED:**

The management of high risk prostate cancer  
Journal of Urology 169 (2003); 1993-1998

**2. Altwein JE, Mohandessi B:**

Prostata- und Samenblasentumoren  
In: Praxis der Urologie Band 2  
Jocham D, Miller K  
Thieme, (2003); 174-224

**3. Auclerc G, Antoin EC, Cajfinger F, Brunet-Pommeyrol A.; Agazia C, Khayat D:**

Management of advanced prostate cancer  
The Oncologist 5 (2000); 36-44

**4. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE:**

Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?  
Journal of Urology 169 (2003); 849-854

**5. Benninghof, Drenckhahn:**

Anatomie Band 1, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie  
Urban und Fischer, (2003); 825-826

**6. Bottke D, Wiegel T, Müller M, Höcht S, Altwein JE, Miller K, Hinkelbein W:**

Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie  
Deutsches Ärzteblatt 101, 33 (2004); 1817-1821

**7. Breul J, Paul R, Hartung R:**

Prostatakarzinom  
In: Uroonkologie  
Rübben H (Hrsg)  
Springer, (2001); 845-864

- 8. Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Meyers RP, Zincke H, Bostwick DG:**  
Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy  
Journal of Clinical Oncology 18 ,15 (2000); 2862-2868
- 9. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS:**  
Result of conservative management of clinically localized prostate cancer.  
New England Journal of Medicine 330, (1994); 242
- 10. Cooperberg MR, Proering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Karroll PR:**  
The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavour (CAPSURE), A national disease registry  
Journal of Urology 171 (2004); 1393-1401
- 11. Damber E:**  
Prostate cancer: epidemiology and risk factors  
Current Opinion in Urology 8 (1998); 375-380
- 12. Eichenauer R, Sandermann J, Vanlerpe H:**  
Klinikleitfaden Urologie  
Urban und Fischer, (2003); 382
- 13. Ekman P, Adolfsson J, Grönberg H:**  
The natural history of prostate cancer  
In: Textbook of prostate cancer  
Pathology, Diagnosis and Treatment  
Kaisary A, Murphy G, Dennis L, Griffiths K  
Blackwell Science London (1999) 11

**14. Finke F:**

Manual Urologie

Basiswissen für den Stationsdienst

Thieme, (1998); 69

**15. Fornara P, Fischer K, Luboldt HJ, Doehn C, Semjonow A:**

Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens

Deutsches Ärzteblatt 101, 25 (2004); 1459-1461

**16. Frohmüller H, Wirth M:**

Die radikale Prostatektomie

In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms.

Ackermann R, Altwein JE, Faul P

Springer, (1991); 100-121

**16. Graefen M, Huland H, Pientka L, Miller K, Rübber H:**

Indikation zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms

Deutsches Ärzteblatt 101, 39, (2004); 2117-2119

**17. Grimm MO, Kamphausen S, Hugenschmidt H, Stephan-Odenthal , Ackermann R, Vögeli TA:**

Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation

European Urology 41 (2002); 628-634

**18. Hautmann RE, Huland H (Hrsg.):**

Prostatakarzinom

In: Urologie

Springer, (2001); 237-253

**19. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R:**

Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis

Journal of Urology 167 (2002); 1681-1686

**20. Helpap B:**

Histopathologie

In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms.

Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hrsg.)

Springer, (1991); 11-42

**21. Helpap B, Weißenbach L:**

Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten Prostatakarzinoms.

In: Die Prostata, 2: Prostatakarzinom

Helpap B, Senge Th, Valensieck W (Hrsg.)

Pharm and Medical Inform, Frankfurt (1988); 102-132

**22. Konety BR, Eastham JA, Reuter VE, Scardino PT, Donat SM, Dalbagni G, Russo P, Herr HB, Schwartz L, Kantoff PW, Scher H, Kelly WK:**

Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy with high risk or locally advanced prostate cancer: results of a phase I / II study

Journal of Urology 171 (2004); 709-713

**23. Kramer Sa, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF, Paulson DF:**

Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer.

Journal of Urology 124 (1980); 223

**24. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H:**

Radical prostatectomy for pathological gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables

Journal of Urology 167 (2002); 117-122

**25. Lippert H:**

Die Vorsteherdrüse

In: Lehrbuch Anatomie

Urban und Schwarzenberg, (1990); 432

**26. Luboldt HJ, Rübgen H:**

Früherkennung des Prostatakarzinoms

Deutsches Ärzteblatt 101, 24 (2004); 1389-1392

**27. McNeal J E:**

The zonal anatomy of the prostate

The Prostate 2 (1981); 35-39

**28. Merkle W** (Hrsg.), Dietrichs W, Diemer W, Frankenschmidt A, Graff HJ Günthert EA, Haupt G, Kämmerling M, Ludwig GR, Ludwig M, Melchior H, Neubauer R, Schroeder-Printzen I:

Das Prostatakarzinom

In: Urologie Duale Reihe

Hippokrates Verlag (2001); 182-193

**29. Michel MS, Trojan L; Knoll T, Pross S, Alken T:**

Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms

Der Radiologe 6 (2003); 441-447

**30. Millin T:**

Retropubic prostatectomy, new extravesical technique: Report on 20 cases.

Lancet 2, (1945); 132-134

**31. Naya Y, Babaian RJ:**

The predictors of pelvic lymph node metastasis at radical retropubic prostatectomy

Journal of Urology 170 (2003); 2306-2310

**32. Oh WK, Kantoff PW:**

Treatment of locally advanced prostate cancer: is chemotherapy the next step?

Journal of Clinical Oncology 17, 11, (1999) 3664-3675

**33. Olsson CA, Babayan R, De-Vere White R:**

Surgical management of stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs radiotherapy.

Urology 25, (1985); 30-35

**34. Partin AW, Lee BR, Carnichael M, Walsh PC, Epstein JL:**

Radical prostatectomy for high grade disease : a revaluation 1994

Journal of Urology 151 (1994); 1583

**35. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani ST, Uro-Oncology Research Group:**

Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate.

Journal of Urology 128, (1982); 502-504

**36. Schostak M, Wiegel T, Müller M, Hoecht S, Schrader M, Straub B, Bottke D, Hinkelbein W, Miller K:**

Shared decision-making– results from an interdisciplinary consulting service for prostate cancer

In: World Journal of Urology, September 2004 online

Springer, (2004)

**37. Sökeland J, Schulze H, Rübber H:**

Das Prostatakarzinom

In: Urologie

Thieme, (2001) 301-322

**38. Stuschke M, Budach V, Böhmer D:**

Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Deutsches Ärzteblatt 101, 40 (2004); 2173-2178

**39. Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC:**

Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle.

Journal of Urology 138, (1987); 823-827

**40. Whitemore WF jr:**

Interstitial radiation therapy of the prostate.

Prostate 1 (1980); 157-168

**41. Zwergel U, Lehmann J, Wullich B, Schreier U, Remberger K, Zwergel T, Stoeckle M:**

Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy

Journal of Urology 171 (2004); 1128-1131

## **I. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hartung, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, für wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei PD Dr. med Roger Paul bedanken, der mir mit ständiger Präsenz bei Planung und Durchführung dieser Dissertationsarbeit unentbehrlich zur Seite stand.

Herzlich danke ich auch Frau Dipl. math. Raymonde Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) für die hilfreiche und freundliche Beratung bei der Verfassung der Statistik.