

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

Auswirkungen der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) vor der  
Durchführung einer radikalen Prostatektomie auf die Morbidität und den  
Therapieausgang bei Patienten mit Prostatakarzinom, sowie histologische  
Besonderheiten - eine retrospektive Analyse.

Constanze Marie Knebel

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. R. Paul

Die Dissertation wurde am 9.7.04 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.9.2004 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis:

A. EINLEITUNG	1
1. Die Prostata	3
1.1 Topographie	
1.2 Anatomie	
1.3 Aufbau und Histologie	4
2. Die benigne Prostatahyperplasie – BPH	6
2.1 Ätiopathogenese	
2.2 Diagnostik	8
2.2.1 Digital rektale Untersuchung - DRU	9
2.2.2 Sonografie	
2.2.2.1 Transrektaler Ultraschall - TRUS	
2.2.2.2 Prostatabiopsie	10
2.2.2.3 Prostatavolumenbestimmung	11
2.3 Therapie	
2.3.1 Konservative Therapie	
2.3.2 Operative Therapie	
2.3.2.1 Transurethrale (Elektro-) Resektion der Prostata (TURP)	
2.3.2.2 Suprapubische Prostatektomie nach Freyer	12
2.3.2.3 Retropubische Prostatektomie nach Milin	
2.3.2.4 Alternative Verfahren	

3. Das Prostatakarzinom	13
3.1 Epidemiologie und Ätiologie	
3.1.1 Hereditäres Prostatakarzinom	14
3.1.2 Umweltfaktoren	
3.1.3 Benigne Prostatahyperplasie/ TURP?	
3.1.4 Präkanzerosen	15
3.2 Diagnostik	
3.2.1 Digital Rektale Untersuchung (DRU)	
3.2.2 Transrektaler Ultraschall (TRUS) und Biopsie Entnahme	16
3.2.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	17
3.2.4 PSA Density	18
3.2.5 Computertomografie (CT) und Magnetresonanz Tomografie (MRT)	
3.2.6 Knochenszintigrafie und Röntgendiagnostik	19
3.3 Pathologie und Stadieneinteilung	
3.3.1 Klassifikation	
3.3.2 Grading und Gleason Score	20
3.3.3 Staging	21
3.3.4 Formen des Prostatakarzinoms	25
3.4 Therapie	
3.4.1 Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	26
3.4.1.1 Radikale Prostatektomie (RP)	
3.4.1.2 Strahlentherapie	28
3.4.1.3 Endokrine Therapie	30
3.4.2 Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	30
3.4.2.1 Radikale Prostatektomie	
3.4.2.2 Strahlentherapie	
3.4.2.3 Endokrine Therapie	31

## B. MATERIAL UND METHODE 32

### 1. Ziel der Arbeit

### 2. Datenmaterial

### 3. Statistische Testverfahren

#### 3.1 Explorative Datenanalyse und nichtparametrische Tests

##### 3.1.1 Box -Plot

##### 3.1.2 Mann-Whitney-U-Test 33

##### 3.1.3 Chi<sup>2</sup>-Test (Kreuztabellen)

#### 3.2 Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank Test

#### 3.3 Multivariate Analyse 35

### 4. Beurteilungskriterien

## C. ERGEBNISTEIL 36

### 1. Patientenkollektiv

#### 1.1 Anteil TURP an der Anzahl durchgeführter Prostatektomien

#### 1.2 Alter der Patienten 37

#### 1.3 PSA Werte zum Zeitpunkt der Diagnose (3 Kategorien) 38

#### 1.4 Unmittelbar präoperativ gemessene PSA Werte 39

#### 1.5 PSA Werte präoperativ (3 Kategorien) 40

1.6	Hormonvorbehandlung	41
1.7	Transrektaler Ultraschall (TRUS)	42
1.8	Digital – rektale Untersuchung (DRU)	43
1.9	TRUS - Gewicht	44
1.10	OP - Gewicht	45
1.11	PSA Density (PSA bei Diagnose/ Prostatagewicht postop)	46
1.12	PSA Density (PSA unmittelbar präop / Prostatagewicht postop)	47
2.	Morbidität	48
2.1	Präoperativ gemessener Hb-Werte	
2.2	Postoperativ gemessener Hb-Werte	49
2.3	Intraoperativer Blutverlust	50
2.4	OP-Dauer der radikalen Prostatektomie	51
2.5	Intraoperativ benötigter Erythrozytenkonzentrate	52
2.6	Postoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate	53
2.7	Dauer des stationären Aufenthalts	54
2.8	Dauer der Wunddrainage	55
2.9	Geförderte Drainagemenge	56

2.10 OP nervschonend ja/ nein	57
2.11 Pelvine Lymphadenektomie ja/ nein	58
2.12 Residualtumoren nach durchgeführter radikaler Prostatektomie	59
2.13 Katheterverweildauer	60
2.14 Postoperative Potenz	61
2.15 Zufriedenheit mit postoperativer Potenz	62
2.16 Postoperativen Kontinenz	63
2.17 Postoperativen Kontinenz-Zufriedenheit	64
2.18 Komplikationen	65
<b>3. Histologie</b>	<b>67</b>
3.1 pT-Klassifikation in 3 Kategorien	
3.2 Vergleich der kompletten Tumorentfernung pT0 durch Stanzbiopsie	68
3.3 Lymphknotenbefall	69
3.4 Grading (2 Kategorien: G1-2, G3)	70
3.5 Verteilung der Gleason Score Kategorien	71
3.6 Samenblasenbefall	72

3.7 Perineuralscheidenbefall	73
3.8 Lymphangiome	74
4. Prognose	
4.1 PSA Progreß bei TURP +/-	
4.2 Lokalrezidive bei TURP +/-	77
4.3 Metastasen bei TURP +/-	78
4.4 Eintritts des Todes bei TURP +/-	79
4.5 Tod am Prostatakarzinom bei TURP +/-	80
4.6 PSA Progresses für Tumoren $\leq$ pT2b	81
4.7 PSA Progresses für Tumoren pT3a	82
4.8 PSA Progresses für Tumoren $\geq$ pT3b	83
4.9 PSA Progresses für G1-2 Tumoren	84
4.10 PSA Progresses für G3 Tumoren	85
4.11 Multivariate Analyse –TURP ein unabhängiger Prognosefaktor?	86

D. DISKUSSION	88
E. ZUSAMMENFASSUNG	103
G. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	105
F. TABELLENVERZEICHNIS	108
H. LITERATURVERZEICHNIS	109
I. DANKE	123

## A. EINLEITUNG

Das Prostatakarzinom ist mit etwa 31 561 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland mittlerweile vor dem Lungenkrebs die häufigste maligne Erkrankung des Mannes, gefolgt von malignen Tumoren der Lunge mit ungefähr 27 892 Neuerkrankungen 1998. An dritter Stelle rangiert das Colonkarzinom mit etwa 15 131 von insgesamt 168 462 Krebserkrankungen bei Männern im Jahre 1998.

Das Prostatakarzinom tritt dabei vorwiegend bei Männern, welche älter als 60 Jahre sind auf. Mit steigendem Alter erhöht sich neben der Inzidenz auch die Mortalität deutlich. So starb 1999 in der Altersgruppe 0 - 44 Jahre 1 Person je 100 000 Männer der Bevölkerung am Prostatakarzinom; in der Altersgruppe 45 - 54 Jahre starben 4,72 je 100 000; in der Altersgruppe 55 - 64 Jahre starben 39,49 je 100 000; in der Altersgruppe 65 - 74 Jahre starben etwa 191 je 100 000; in der Altersgruppe 75 - 84 Jahre starben 799,28 je 100 000.

Besonders also im Altersbereich über 60 Jahre ist der Prostatakrebs gefolgt vom Lungenkrebs in Deutschland mit fast einem Drittel aller Krebsneuerkrankungen die herausragende Krebsart in Deutschland.

Dennoch zeichnet sich weltweit eine rückläufige Mortalität sowohl durch Prostatakrebs, als auch durch andere maligne Erkrankungen ab.

Nicht nur in Deutschland spielt das Prostatakarzinom eine wichtige Rolle. Es ist weltweit die häufigste maligne Erkrankung des Mannes und diejenige maligne Erkrankung, an welcher die Patienten in den Industrieländern am zweit häufigsten versterben (Betz 2004, 9 - 11, 64 - 67).

Für die Therapie des Prostatakarzinoms werden verschiedene Methoden diskutiert und favorisiert. Je nach Alter und Zustand des Patienten Stadium und Ansprechen auf Hormontherapie werden unterschiedliche Therapien bevorzugt.

Ist die Indikation für eine operative Therapie gegeben, so ist die radikale Prostatektomie das Mittel der Wahl (Huland 2001, 249).

Auch die benigne Prostatahyperplasie (BPH) stellt eine weit verbreitete Erkrankung des Mannes höheren Alters dar. Die BPH ist in der Tat der häufigste gutartige Tumor des Mannes. Therapeutisch werden die in diesem Zusammenhang auftretenden obstruktiven Störungen neben anderen Methoden mittels einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) behandelt. Im späteren Verlauf kann es bei diesen Patienten ebenso, oder dennoch zur Entwicklung eines Prostatakarzinomes

kommen. Ein bereits bestehendes, jedoch klinisch unauffälliges Prostatakarzinom kann im Rahmen einer solchen durchgeführten TURP auch zufällig festgestellt werden (Presti 2000, 399 - 405). Hierbei ist fraglich, ob sich die Durchführung einer TURP auf den Verlauf, die Morbidität oder die Prognose des Prostatakarzinoms auswirkt, oder, ob die histologischen Eigenschaften des Tumors bei Patienten, welche eine TURP bekommen haben sich von denen der Patienten unterscheiden, welche keine TURP bekommen haben. Auch eine mögliche Streuung von Tumorzellen durch die Durchführung einer TURP wird diskutiert und war bereits Gegenstand verschiedener Studien (Potolsky 1990, 1597 - 8; Crow 2002, 418 - 21; Hayakawa 2002, 13 - 6).

Heute werden jedoch aufgrund der hohen Sensitivität des PSA die meisten Prostatakarzinome vor der Durchführung einer TURP mit Hilfe der Feinnadelbiopsie der Prostata entdeckt.

Im Folgenden soll retrospektiv verglichen werden, ob sich die Durchführung einer TURP vor einer radikalen Prostatektomie am eigenen Patientengut in den beschriebenen Punkten auswirkt.

# 1. Die Prostata

Zum besseren Verständnis und der Einführung in das Thema dieser Arbeit zu dienen, wird im Folgenden zunächst auf die Anatomie, den Aufbau und die Histologie der Prostata eingegangen.

## 1.1 Topographie

Die Prostata liegt retrosymphysär. Nach dorsal ist sie durch die Denonvilliersche Faszie vom Rektum getrennt, die das Serosarudiment des sich in der frühen Embryogenese bis zum Diaphragma urogenitale erstreckenden Douglas'schen Rezessus darstellt. Diese Faszie wirkt auch als natürliche Barriere gegen die Ausbreitung des Prostatakarzinoms in das Rektum per continuitatem. Dorsokraniel der Prostata befinden sich die Samenblasen und die Vasa deferentia.

## 1.2 Anatomie

Die Prostata als Teil der männlichen Geschlechtsorgane bildet zusammen mit Hoden, Nebenhoden und Samenleiter, Bläschendrüsen und Bulbourethraldrüsen eine funktionelle Einheit. Sie liegt als fibromuskuläres und drüsiges Organ kaudal der Harnblase. Der Drüsenkörper der Prostata besteht aus 30 - 40 tubuloalveolären Drüsen, die in ein Stroma aus Bindegewebe und glatter Muskulatur eingelagert sind. Das Bindegewebe ist an der Drüsenoberfläche verstärkt, wodurch die kompakte Beschaffenheit der Prostata bedingt ist. Die normale Prostata des Erwachsenen erreicht bis zur Geschlechtsreife Kastaniengröße und wiegt dann etwa 20 g. In ihrer Längsachse verläuft die ca. 3 cm lange hintere Harnröhre. Ventral wird die Prostata durch die Ligamenta puboprostatica an der Dorsalfläche der Symphyse fixiert und nach kaudal durch das Diaphragma urogenitale unterstützt.

An der Prostatahinterseite perforieren die schräg verlaufenden Ductus ejakulatorii den Drüsenkörper und münden in das Lumen der prostatistischen Harnröhre.

Die Blutversorgung der Prostata wird von Ästen der Aa. vesicales inferiores, pudendae internae, sowie über Äste aus der A. rectales mediae gewährleistet. Die prostatichen Venen drainieren zusammen mit den tiefen V. dorsalis penis über einen ausgedehnten venösen, periprostatichen Plexus (Santorini) in die Venae iliacae internae.

Die Innervation ergibt sich aus einem ausgedehnten Geflecht von direkt aus dem gemischten Plexus pelvicus stammenden Nerven und sympathischen und parasympathischen Nervenästen aus dem Plexus vesicales. Die Perineuralscheiden dieser Nervenäste sind beim Prostatakarzinom von Bedeutung.

Der Lymphabfluß der Prostata erfolgt über die sakralen, vesikalen, externen iliakalen sowie internen iliakalen und obturatorischen Lymphknoten.

## **1.3 Aufbau und Histologie**

### **1.3.1 Gliederung der Prostata**

Lange Zeit wurden die Ergebnisse der Untersuchungen Lowsleys 1912 und seine Einteilung der Drüse in vier Lappen allgemein akzeptiert. Bezugspunkt für die Einteilung ist eine vertikale Achse, welche durch den Verlauf der Ductus ejaculatorii vorgegeben wurde. Diese Untersuchungen waren jedoch unvollständig, da keine adulten Drüsen untersucht wurden (Mc Neal 1981, 35 - 49). In späteren Untersuchungen von adulten Prostatae, in Zusammenhang mit der Abklärung der nodulären benignen Prostatahyperplasie (BPH), kam man zu dem Schluß, daß diese Lappen nicht existieren und entwickelte ein deutlich vereinfachtes Bild. Dieses unterschied lediglich eine innere und äußere Prostatadrüse (Franks 1974, 293). Tisell und Salander (Tisell 1975, 185-91) beschrieben jeweils paarig angelegte Hinterlappen, Seitenlappen und Mittellappen mit jeweils eigenen, in die Urethra mündenden Ausführungsgängen. Erst 1981 entwickelte McNeal, basierend auf einer speziellen Präpariertechnik, sowie embryologischen und pathoanatomischen Überlegungen ein dreidimensionales Modell der Prostata, welches heute allgemein Gültigkeit hat und die Prostata in verschiedene Zonen einteilt:

**Tab. 1: Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal (1981)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteriore Zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fibromuskuläres Stoma ohne glanduläre Strukturen</li> <li>-bedeckt wie eine dicke Schürze die gesamte anteriore Oberfläche und versperrt die Sicht auf die anteriore Oberfläche der drei Drüsenregionen.</li> <li>-Untrennbar verbunden mit eigentlicher Prostatadrüse</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrale Zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-25-30% des glandulären Volumens der Prostata</li> <li>-Konfiguration ähnlich einer Pyramide</li> <li>-enthält die Ausführungsgänge der Ductus deferens</li> <li>-Entstehungsort von entzündlichen Prozessen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergangszone = Transitionalzone = T-Zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-5-10% des Prostata volumens (Volumenzunahme mit fortschreitendem Alter)</li> <li>-bestehend aus 2 Seitenlappen</li> <li>-umfaßt große Teile der proximalen prostaticen Harnröhre, in distales urethrales Segment münden Ductus ejaculatorii und Gänge von fast 95% der Prostatadrüsen</li> <li>-Zusammen mit den periurethralen Drüsen Entstehungsort der BPH (=Benigne Prostata Hyperplasie)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Zone = P-Zone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-70% des glandulären Volumens der Prostata</li> <li>-Posterio-inferiorer (kaudaler) Anteil der Prostata, umfaßt große Teile der distalen prostaticen Harnröhre und formt eine Art Gewebeplatte, deren Drüsengänge seitlich von der Urethra und seitlich und distal des Colliculus seminalis ausstrahlen</li> <li>-70% aller Prostatakarzinome entstehen hier (Gottfried 1994, 75-77)</li> </ul>

Die histologischen Unterschiede zwischen der zentralen und peripheren Zone lassen vermuten, daß Prostata zwei embryologische Ursprünge hat. Demnach würden die periphere Zone und die Urethra aus dem Sinus urogenitalis entstehen, die zentrale Zone aus den Wolffschen Gängen. Untermuert wird diese These durch die Tatsache, daß sich in der zentralen Zone, wie auch in anderen Abkömmlingen der Wolffschen Gänge, nur selten Karzinome ausbilden (Mc Neal 1981, 35 - 49).

## 2. Die benigne Prostatahyperplasie - BPH

Bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der epithelialen und fibromuskulären (stromalen) Anteile in der Transitionalzone (T-Zone) der Prostata.

Die BPH ist die häufigste Ursache männlicher Blasenentleerungsstörungen.

Sie entwickelt sich aus der Übergangszone und den periurethralen Drüsen. Dabei wird die zentrale und periphere Zone komprimiert.

### **2.1 Ätiopathogenese**

Bei der benignen Prostatahyperplasie handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der epithelialen und fibromuskulären Anteile der transitional oder T-Zone der Prostata (siehe Tabelle 1). Diese Übergangszone ist der alleinige Ausgangspunkt der benignen Prostatahyperplasie. Das Ausmaß der glandulären Vergrößerung ist dabei nicht verbunden mit der Schwere obstruktiver Störungen

Zur Ätiologie der BPH werden verschiedene Theorien diskutiert. Es wird ein gestörtes Zusammenspiel von Androgenen und Östrogenen in der Prostata angenommen (Berges 2001, 269 - 78, Sökeland 2000, 1677 - 81).

#### *Dihydrotestosteron (DHT) - Hypothese*

Einem erhöhten intrazellulären DHT-Spiegel stehen gemäß dieser Theorie eine erhöhte 5-alpha-Reduktase-Aktivität und ein erhöhter intrazellulärer Androgenrezeptorspiegel gegenüber.

#### *Gestörter Östrogen-Androgenhaushalt*

Altersbedingt kommt es zu einer erhöhte Konzentrationen von Östrogenen, zur Abnahme des zirkulierenden, freien Testosterons und zu einer erhöhten Konzentration von SHBG (Sexualhormon bindendes Globulin).

### Androgenentzug

-oder auch Theorie des verminderten Zelltodes. Durch einen Androgenentzug kommt es zu relativ erhöhten Östrogenspiegel und Östrogen führt zu einer verlängerten Lebensdauer der Prostatazellen.

### Stammzelltheorie

Gemäß der Stammzelltheorie kommt es zu einer deutlichen Überproduktion differenzierter, stromaler und in der Folge epithelialer Prostatazellen.

### Wachstumsfaktoren

Während der embryonalen Entwicklung stimulieren Wachstumsfaktoren die Entwicklung epithelialer Prostatazellen im Sinus urogenitalis. Diese Wachstumsfaktoren werden von Stromazellen produziert. Stroma-Epithel-stromale-Wechselwirkungen könnten zu einem „epithelialen Reawakening“ führen. Zu den hierfür verantwortlichen Wachstumsfaktoren zählen unter anderem EGF, TGF- $\beta$  und FGF.

**Tab. 2: Stadien der benignen Prostatahyperplasie  
und ihre Symptome nach Alken:**

<i>Stadium</i>		<i>Symptome</i>
<b>I</b>	Reizstadium	obstruktive und irritative Symptome
<b>II</b>	Restharnstadium	Beginn der Dekompensation des Entleerungsmechanismus (Restharn 100-150 ml), Zunahme der Miktionsfrequenz (Pollakisurie)
<b>III</b>	Rückstauungsstadium	Dekompensation der Blase: bei zunehmendem Restharn (>150 ml) versagt allmählich die Austreibungskraft der Blase, die Folge der Dekompensation ist chronisch kompletter Harnverhalt oder Überlaufblase, Nierenfunktions-einschränkung, Endzustand: Urämie

**Tab. 3: Miktionssymptome bei benigner Prostatahyperplasie**  
**(LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms)**

<i><b>Obstruktive Symptome</b></i>	<i><b>Irritative Symptome</b></i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgeschwächter Harnstrahl</li> <li>• Verlängerte Miktionszeit</li> <li>• Harnstottern</li> <li>• Nachträufeln</li> <li>• Restharn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Miktionsfrequenz</li> <li>• Schmerzhaftes Miktion</li> <li>• Imperativer Harndrang</li> <li>• Dranginkontinenz</li> <li>• Restharngefühl</li> </ul>

## **2.2 Diagnostik**

Die Symptome einer Prostatahyperplasie bieten ein breites Spektrum an Symptomen, welche auch für andere Erkrankungen des unteren Harntraktes, nicht zuletzt für das Prostatakarzinom, typisch sind. Reizerscheinungen, sogenannte irritative Symptome, sind gemäß des LUTS (Tab. 4) von obstruktiven Symptomen zu unterscheiden. Standardisierter, validierter Fragebögen, wie z.B. der "International Prostate Symptoms Score (IPSS)" ermöglichen neben der Bewertung der Miktionssymptomatik auch eine Einschätzung der Lebensqualität. Der Tatsache, daß die BPH oft nicht durch Miktionsbeschwerden, sondern durch subjektiv empfundene Beschwerden imponiert kann so Rechnung getragen werden.

Neben der sorgfältigen Anamnese, spielt auch die klinische Untersuchung, welche die digital rektale Palpation beinhaltet eine wichtige Rolle. Da die durchgeführte Diagnostik weitgehend mit der Diagnostik des Prostatakarzinoms übereinstimmt wird im Folgenden auf die durchzuführenden Untersuchungen genauer eingegangen:

### **2.2.1 Digital rektale Untersuchung - DRU**

Die digital rektale Untersuchung (DRU) oder auch digital rektale Examination (DRE) spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik der BPH und auch des Prostatakarzinoms (siehe auch Kap. 3).

Die DRU erfolgt in entweder in Steinschnittlage, Seitenlage, beim vornüber gebeugten Patienten oder im Knie-Ellenbogen-Stand. Nach Inspektion des Anoderms wird der mit Gleitmittel versehene Finger in den Anus eingeführt, der Patient sollte während der Untersuchung pressen. Neben der Konsistenz und Größe der Prostata zwischen dem tastenden Finger und der Symphyse werden auch deren Abgrenzbarkeit, die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut, Oberflächenbeschaffenheit und eine eventuelle Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Außerdem kann der Sphinktertonus, Hämorrhoidalveränderungen und die Rektumampulle getastet und begutachtet werden (Bichler 1993, 16 - 31).

### **2.2.2 Sonografie**

#### 2.2.2.1 Transrektaler Ultraschall - TRUS

Die TRUS-Untersuchung gehört zu den Routinetechniken der urologischen Diagnostik. Sie ist anderen bildgebenden diagnostischen Verfahren, wie der Computertomografie (CT) oder der Magnetresonanztomografie (MRT) in diesem Bereich überlegen, wird sie von einem erfahrenen Urologen durchgeführt (Grayhack 2002, 1599).

Auf Grund der kurzen Strecke zwischen Ultraschallsonde und dem untersuchten Organsystem ist bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung der Einsatz von Schallfrequenzen von 7-8 MHz möglich, was eine gute Nahauflösung bei geringer Eindringtiefe ermöglicht.

Die Untersuchung wird entweder in Linksseitenlage oder in Steinschnittlage durchgeführt. Vor der sonografischen Untersuchung erfolgt die klinische Inspektion der Analregion einschließlich digital rektaler Untersuchung, da Analfissuren und Rhagaden diese Untersuchung besonders unangenehm für den Patienten werden

lassen. Der Schallkopf besteht aus einer der Anatomie angepaßten Sonde und wird vor dem Einführen mit einem Kondom überzogen und mit Gleitgel bestrichen.

Mit Hilfe einer Endo-P-Sonde ("P" für Polyebene) ist es möglich, Prostata und Samenblasen von der Basis bis zum Apex transversal und von der rechten Außenkontur über die Mitte zur linken Außenkontur rasterartig ohne jeden toten Winkel zu explorieren.

Die gesunde Prostata zeigt im Echo eine homogene Struktur von mittlerer Echodichte. Die Samenblasen lassen sich kranial lateral beiderseits der Prostata als echoarme, keulenförmige 3-5 cm lange, symmetrisch angeordnete Strukturen (Gottfried 1994, 75 - 83).

#### 2.2.2.2 Prostatabiopsie

Bis zu 85% aller Prostatakarzinome geben sich durch eine unregelmäßig konturierte, im Vergleich zum umgebenden Referenzgewebe echoärmere Ausprägung zu erkennen. Da diese Echounterschiede aber nicht karzinomspezifisch sind kann mit Hilfe der ultraschallgesteuerten Biopsie, bei welcher Gewebe aus der betroffenen Region entnommen wird, eine definitive histologische Diagnose gestellt werden.

Dabei wird mit Hilfe einer Endo-P-Sonde im selben Arbeitsgang mit der TRUS über eine Punktionskanüle Gewebeproben aus den verdächtigen Organbezirken entnommen. Die Stanzbiopsie erfolgt mit Hilfe des Biopsy Sprungfedergerätes, nachdem das suspekte Areal mit der Punktionslinie in Deckung gebracht wurde. Mit einer Biopsienadel wird die Innenkanüle vorgeschoben und anschließend ein Gewebszylinder durch die Außenkanüle abgeschnitten. Dieser Vorgang ist aufgrund der Schnelligkeit seiner Durchführung schmerzlos. Eine etwaige Blutungsneigung muß vor dem Eingriff abgeklärt werden. Durch die gleichzeitige Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe lassen sich Infektionen in der Regel verhindern (Bartels 1992, 906-12).

Die Sechstantenbiopsie, bei welcher zusätzlich zu den suspekten Arealen aus sechs definierten Regionen der Prostata biopsiert wird (beidseits der Basis, Mitte und Apex), hat sich als Methode der Wahl durchgesetzt. Durch dieses standardisierte Vorgehen verringert sich die Chance, wichtige Pathologien zu übersehen (Kozlowski 2002, 1604).

### 2.2.2.3 Prostatavolumenbestimmung

Aus der Summe der per transrektalem Ultraschall planimetrisch erfaßten Querschnitte läßt sich das exakte Volumen der Prostata ermitteln. Dieses beträgt etwa 24 +/- 5 ml.

Desweiteren kommen noch folgende diagnostische Verfahren zum Einsatz:  
Uroflow, Urogramm mit Röntgenrestharn und die Urethrozystoskopie.

## **2.3 Therapie**

### **2.3.1 Konservative Therapie**

- Abwartende Therapie ("watch and wait")
- Phytotherapie
- Antiadrenerge Therapie
- Antihormonelle Therapie

### **2.3.2 Operative Therapie**

Bei der operativen Therapie der benignen Prostatahyperplasie kommen im wesentlichen drei Verfahren zum Einsatz:

#### 2.3.2.1 Transurethrale (Elektro-) Resektion der Prostata (TURP)

Hierbei handelt es sich um die Entfernung prostatischen Gewebes durch Hochfrequenzstrom. Mittels einer elektrischen Schlinge, welche durch ein Resektionszystoskop, das in der Urethra liegt eingebracht wird, wird prostatisches Gewebe stückweise abgetragen.

Die TURP wird therapeutisch am häufigsten in Stadium II und III der Benigen Prostatahyperplasie (BPH) eingesetzt.

### 2.3.2.2 Suprapubische Prostatektomie nach Freyer

Die Blase wird bei diesem Verfahren per sectio alta eröffnet und das hyperplastische Gewebe ausgeschält. Das entstandene Wundbett (die Prostata - Loge) wird anschließend tamponiert, oder durch Nähte versorgt.

### 2.3.2.3 Retropubische Prostatektomie nach Millin

Bei diesem Verfahren wird die Blase nicht eröffnet, sondern das hyperplastische Gewebe unmittelbar hinter der Symphyse von der hinteren Harnröhre her entfernt.

### 2.3.2.4 Alternative Verfahren:

- Wärmebehandlungsverfahren
- Intraurethrale Implantate
- Lasertherapie
- Holmium Laser Resektion
- Elektrovaporisation
- Kryochirurgie

### 3. Das Prostatakarzinom

#### **3.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Das Prostatakarzinom ist der zweit häufigste Tumor des Mannes im Alter über 40 Jahren. In den USA ist das Prostatakarzinom bereits die häufigste maligne Erkrankung des Mannes und führt am zweit häufigstem zum Tode an Krebs. Dabei ist die Rate der am Prostatakarzinom sterbenden Männer doppelt so hoch bei Afroamerikanern. 31 000 Amerikaner sterben jährlich am Prostatakrebs, das bedeutet, daß ungefähr alle 15 Minuten jemand am Prostatakarzinom in den USA stirbt. (Samuel 2004, 211 - 244) Die Inzidenz, d.h. die Zahl der neu aufgetretenen Erkrankungen innerhalb einer bestimmten Zeit, meist ein Jahr, hat mit Einführung des PSA Screenings 1986 im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung stark zugenommen. Nach einem Gipfel der Inzidenzrate im Jahre 1992 aufgrund der neuen Früherkennungsmethode haben sich die Inzidenraten mittlerweile jedoch wieder normalisiert (Stephenson 1997, 1342; Che 2003, 153 - 61).

Das Risiko, Prostatakrebs zu bekommen, ist verbunden mit fortgeschrittenem Alter (Merrill 2002, 213 - 219) und positiver Familienanamnese. Ernährung, ethnische Zugehörigkeit und andere Faktoren spielen möglicherweise ebenfalls eine Rolle.

Durch die Möglichkeit einer früheren Diagnose des Prostatakarzinoms sind bereits metastasierte Stadien der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose seltener geworden. Es fand ein sogenannter "*stage-shift*" statt (Dennis 2000, 411 - 21).

D.h. vermehrt frühere Tumorstadien werden entdeckt und therapiert und somit zumeist einer radikale Prostatektomie zugeführt. Dabei fand jedoch keine Änderung im Sinne eines nun ebenfalls niedrigeren histologischen Tumorgrades statt (Sakr 2004; Crowth 2003, 14 - 5). Die Mortalität hingegen scheint gleichgeblieben, oder leicht zurückgegangen zu sein (Stephenson 1997, 1342).

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht abschließend geklärt. Es ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, wobei folgende Einflußgrößen diskutiert werden:

### **3.1.1 Hereditäres Prostatakarzinom**

Genetische Faktoren, welche für das Auftreten eines Prostatakarzinoms disponieren, werden diskutiert. Haben Verwandte ersten oder zweiten Grades ein klinisch manifestes Prostatakarzinom, so hat derjenige ein zwei bis dreifach erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken gegenüber der Normalbevölkerung.

Schätzungsweise 10-15% aller Prostatakarzinome sind hereditär bedingt, wobei chromosomale Veränderungen des 1. und des X-Chromosoms beschrieben sind.

### **3.1.2 Umweltfaktoren**

Essgewohnheiten und Umweltfaktoren, wie Abgase und Luftverschmutzung, können das Prostatakarzinomwachstum beeinflussen. Bestimmte Nahrungselemente, wie z.B. das in der asiatischen Küche häufig vorkommende Soja, oder gelb - grünes Gemüse wirken protektiv, wohingegen fettreiche, faserarme Kost, wie sie in Amerika weit verbreitet ist, einen negativen Effekt zu haben scheint.

### **3.1.3 Hormonelle Faktoren**

Das Wachstum des Prostatakarzinoms ist androgenabhängig, ob Androgene jedoch eine Induktion oder Promotion des Prostatakarzinoms auslösen konnte bisher nicht belegt werden. (Huland 2001, 238)

### **3.1.4 Benigne Prostatahyperplasie/ TURP?**

Ein Zusammenhang zwischen der benignen Prostatahyperplasie und dem Prostatakarzinom wird nicht angenommen, obwohl er nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Eine Assoziation zwischen der aufgrund einer BPH durchgeführten TURP und dem Prostatakarzinom wird diskutiert und ist Gegenstand dieser Arbeit.

### **3.1.5 Präkanzerosen**

Bisher konnte keine gesicherte Präkanzerose beschrieben werden. Die atypische adenomatöse Hyperplasie, welche in der selben Region, wie die BPH entsteht spielt möglicherweise eine Rolle als Präkanzerose. Auch die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) wird in Verbindung mit dem Prostatakarzinom gebracht. Sie wird histomorphologisch in low- und high grade PIN (LGPIN, HGPIN) unterteilt. Bedeutend als mögliche Präkanzerose ist die HGPIN, wobei ungeklärt ist, ob aus einer HGPIN das Prostatakarzinom entsteht, oder, ob eine Assoziation der beiden Erkrankungen besteht. (Paul 2003, 125 - 133)

## **3.2 Diagnostik**

### **3.2.3 Digital Rektale Untersuchung (DRU)**

Zwar erhöhte sich im Laufe der Zeit die Zahl der auch ohne tastbare Induration diagnostizierten Malignome, dennoch ist die sorgfältig durchgeführte digital rektale Untersuchung die stets durchzuführende wichtigste Methode in der Erkennung des sich lokal ausbreitenden Prostatakarzinoms und als einfache Screeningmethode anerkannt (Bichler 1993, 16 - 31).

Von einem sogenannten "suspekten" rektalen Palpationsbefund bezogen auf ein vermutetes Prostatkarzinom spricht man bei einem knotigen Tastbefund und palpablen Verhärtungen, sogenannten Indurationen. Ein holzharter knotiger Tastbefund ist jedoch keineswegs beweisend für ein Karzinom. Auch andere Erkrankungen der Prostata gehen mit einem solchen Befund einher. Differentialdiagnostisch kommen auch eine granulomatöse Prostatitis in Frage, Prostatatuberkulose, Prostatasteine, fokale Infarzierung, postbiopsische Gewebsreaktionen, involutionale Veränderungen innerhalb der Samenbläschen und andere seltene Pathologien (Kozlowski 2002, 1585). Die palpatorische Unterscheidung zwischen gut- und bösartig bei einem suspekten Knoten ist mit einer Fehlerquote von ca. 30% behaftet. Ein Literaturreckblick über Nadelbiopsie Ergebnisse bei 4939 Patienten zeigte, daß nur 39% der durch DRU diagnostizierten Prostatakarzinome schließlich wirklich am Prostatakarzinom erkrankt waren,

wohingegen 54% der durch DRU mit anschließender Feinnadelpunktion diagnostizierten Patienten erkrankt waren Eine bioptische Klärung nach suspektem Tastbefund ist daher obligat. (Bartels 1992, 906 - 12). Auch der PSA -Wert sollte stets mit betrachtet werden.

In verschiedenen prospektiven Studien beträgt die Sensitivität der rektalen Palpation für die Diagnose eines Prostatakarzinoms 69-92%. Die Spezifität liegt zwischen 48 und 89% (Adolphs 1991, 735 - 740). Durch DRU klinisch diagnostizierbar wird das Prostatakarzinom erst ab einem Volumen von ca. 0,5 ml (Bichler 1993, 16 - 31).

**Tab. 4: Positive prädiktive Werte von Screeningtests (nach Ellis 1994):**

<i>DRU</i>	<i>PSA &gt; 4</i>	<i>TRUS</i>	<i>PPW (%)</i>
+	-	-	6,4
-	-	+	9,1
-	+	-	19,6
-	+	+	26,6
+	+	+	45,2

### **3.2.4 Transrektaler Ultraschall (TRUS) und Biopsie Entnahme**

Der transrektale Ultraschalluntersuchung ist Voraussetzung für Diagnose, Volumetrie und Verlaufsbeobachtung des Prostatakarzinoms und anderer Prostataerkrankungen (Technik siehe Kap. BPH 2.3.1)

Echoarme Zonen gelten als typisches Zeichen der Malignität. Diese enthalten in 20-30% der Fälle maligne Zellen (Adolphs 1991, 735 - 40).

Die Beurteilung einer Samenblaseninfiltration durch das Prostatakarzinom ist durch die transrektale Sonografie ebenfalls möglich. Die beste Methode zu Beurteilung des Samenblasenbefalls stellt die ultraschall - gesteuerte Stanzbiopsie dar (siehe auch Kap. 2.2.2.2). Weitere Biopsietechniken sind die Markbiopsie und die Aspirationsbiopsie, welche heute jedoch nur noch selten verwendet werden (Niesel 1995, 869 - 73).

### 3.2.1 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glycoprotein, das von sekretorischen Prostatadrüsenzellen produziert wird. Der PSA - Wert gilt als derjenige biologische Tumormarker des Prostatakarzinoms mit der größten klinischen Bedeutung. Es handelt sich hierbei um eine Serin Protease aus der Familie der glandulären Kallikreine, dessen Produktion und Freisetzung androgenabhängig ist. PSA konnte in normalen Prostatae, bei benigner Prostatahyperplasie und beim Prostatakarzinom nachgewiesen werden. Serumlevels können mit Hilfe verschiedener Immunoassays nachgewiesen werden. Dabei können mono- oder polyklonale Antikörper benutzt werden. Das Antigen kommt nur im Serum männlicher Patienten vor und die PSA Werte verschiedener Testmethoden sind nicht miteinander vergleichbar, um PSA Werte also vergleichen zu können, sollte immer nach dem gleichen Testverfahren gemessen werden (Bauer 1991, 166 - 72).

Die benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis und das Prostatakarzinom, nicht jedoch andere Erkrankungen, gehen mit einer Erhöhung des PSA Wertes einher. Im Alter steigt der PSA Wert verschiedener Studien zufolge physiologischer Weise an. Mit Hilfe von Reihenuntersuchungen hat man versucht, PSA Normbereiche für die verschiedenen Altersstufen festzulegen (Ebert 1997, 570 - 77).

**Tab. 5: Altersentsprechende PSA – Normwerte**

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

### **3.2.2 PSA Density**

Mit dem Terminus der PSA Density oder Dichte, ist die das Verhältnis des gemessenen PSA Wertes zu Größe und Gewicht (Volumen) der Prostata gemeint. Das Volumen wird hierbei sonografisch bestimmt. Die Bestimmung der PSA Density, das heißt der PSA Konzentration im Verhältnis zur Größe der Prostata wird der Tatsache gerecht, daß manche Männer eine sehr stark vergrößerte Prostata haben und dementsprechend einen hoch erscheinenden PSA Level, der in der Relation gesehen jedoch normal erscheint. Schwachpunkt ist das Übersehen eines Prostatakarzinoms mit erhöhtem PSA eines Patienten mit großer Prostata.

### **3.2.3 Computertomografie (CT) und Magnetresonanz Tomografie (MRT)**

Durch die bildgebenden Verfahren der CT und der MRT kann keine zusätzlich Information zu den Informationen, welche die TRUS bezüglich der Prostata liefert gewonnen werden. Zur Erfassung der die Organgrenzen nicht überschreitenden Stadien des Prostatakarzinoms (T1, T2, A, B) eignet sich weder die CT, noch die MRT Untersuchung (Ling 1986, 103).

Eventuell können Metastasen in Becken, Sternum, Wirbelsäule, die in der Routinediagnostik nicht festgestellt wurden im CT zur Darstellung kommen (Kozlowski 2002, 1617). Die Sensitivität bezüglich der Darstellung von Lymphknotenmetastasen wird in verschiedenen Studien für die CT Untersuchung zwischen 17% und 100% angegeben. Die diagnostische Genauigkeit bezüglich der Infiltration der Nachbarorgane liegt zwischen 47% und 73%. Bei der MRT variiert die diagnostische Genauigkeit bei der Erfassung der Stadien C und D zwischen 60% und 85% (Bezzi 1988, 339).

### **3.2.4 Knochenszintigrafie und Röntgendiagnostik**

Zur Erkennung von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigrafie am sensitivsten (Kozlowski 2002, 1615).

Mit Hilfe von knochenaffinen Radionuklide wird der in den Metastasen lokal erhöhte Mineralstoffwechsel dargestellt und so die Skelettmastasen entdeckt. Seit der Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-Phosphat-Verbindungen beträgt die Sensitivität für Metastasen nahezu 100%, die Spezifität ist jedoch weitaus geringer (Kurth 1991, 218-43).

Alle Umbauprozesse im Rahmen von Heilungen nach Knochenbrüchen und Heilungen nach Entzündungen können ähnliche Veränderungen verursachen wie osteoblastische Knochenmetastasen. Durch gezielte Röntgenaufnahmen müssen verheilende Knochenbrüche, arthritische Prozesse, insbesondere aber auch der Morbus Paget ausgeschlossen werden (Hautmann 1997).

### **3.3 Pathologie und Stadieneinteilung**

Ca. 90% aller Prostatakarzinome nehmen ihren Ursprung in der peripheren Zone der Prostata (siehe auch Tab. 1 Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal).

#### **3.3.1 Klassifikation**

Das Prostatakarzinom wird entsprechend seiner histopathologischen Differenzierung, welche sich an der Tumorarchitektur orientiert, klassifiziert. Anhand dieser Klassifikation kann die Malignität des Tumors abgeschätzt werden. Zytologische Veränderungen, wie z.B. der Grad der Kernplasie, werden hierbei nicht berücksichtigt. Die Klassifizierung des Adenokarzinoms der Prostata nach Dhom (1981) ist die heute in Deutschland gängige Methode. (Altwein 2001, 178).

- azinäres Adenokarzinom
- duktales Adenokarzinom
- muzinöses Adenokarzinom
- Transitionalzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom

- neuroendokriner Tumor
- kleinzelliges anaplastisches Karzinom
- undifferenziertes Karzinom

### **Tab. 6: Klassifizierung des Adenokarzinoms der Prostata nach Dhom**

#### **A. Uniformes Prostatakarzinom**

1. Hochdifferenziertes Adenokarzinom
2. Wenig differenziertes Adenokarzinom
3. Kribriiformes Karzinom
4. Solides, undifferenziertes Karzinom

#### **B. Pluriformes Karzinom**

1. Hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom
2. Kribriiformes und solides Karzinom
3. Kribriiformes Muster in anderen Typen

### **3.3.2 Grading und Gleason Score**

Die Gradeinteilung gemäß dem sogenannten Gleason Score etablierte sich in den 60er Jahren und basiert ausschließlich auf dem histologischen Muster zum einen und der glandulären Differenzierung im Verhältnis zum Stroma zum anderen (Kozlowsky 2002, 1589). Dabei werden je 5 Grade 5 histologischen Standardmustern zugeordnet. Die Grade werden addiert, so daß der Gleason Score von 2 bis 10 reichen kann. Da zuerst das histologische Muster und anschließend das Tumorzell – Arrangement, oder Wachstumsmuster bewertet wird ist ebenfalls wichtig, ob sich ein Score von „7“ z.B. aus „3+4“ oder „4+3“ zusammensetzt.

Ein hoher Gleason Score korreliert mit einer Reihe histopathologischer Endpunkte, wie Tumorgroße Tumorrandstatus und pathologisches Stadium.

Der Gleason Score wird darüber hinaus mit einer Reihe klinischer Endpunkte in Verbindung gebracht , wie dem Fortschreiten des metastasierten Prostatakarzinoms und der Überlebenszeit. Bei der Wahl der Therapie, wie Radiotherapie oder

chirurgische Intervention, wird der Gleason Score ebenfalls berücksichtigt (Humphrey 2004, Zivkovic 2003, 339 - 54).

Dennoch gibt es Schwachstellen des Gleason Systems, wie z.B. die oft schlechte Übereinstimmung des präoperativ bioptisch bestimmten Gleason Scores und dem postoperativ pathologisch bestimmten Score. In 40% der Fälle wird der Tumor bioptisch zu gering maligne definiert und stellt sich als schlechter differenziert als zunächst geglaubt heraus. In 18% der Fälle wiederum stellt er sich als geringer maligne, also höher differenziert, als bioptisch festgestellt heraus. Besonders bei niedrigen Gleason Scores unterlaufen häufiger Einschätzungsfehler (Ozdamar 1996, 73 - 7).

Der Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms zwischen 1980 und 1990, welcher auf die Verbreitung des PSA Screenings zurückzuführen war , hat einen geringfügigen shift zu mehr mittleren Gleason Scores mit sich gebracht, wohingegen das Vorkommen von mit höheren Gleason Scores bewerteten Erkrankungen weitestgehend gleich blieben (Gilliland 2002, 2555 - 56).

**Tab. 7: Malignitätsgrade des Prostatakarzinoms nach Mostofi 1976**

<b>Gx</b>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
<b>G1</b>	Tumor mit gut differenzierte Drüsen, leichte Zellkernaplasie
<b>G2</b>	mäßig differenziert, kribriformer Tumor, irreguläre Drüsen und/ oder mäßige Zellaplasie
<b>G3-4</b>	schlecht differenziert/ undifferenzierte, ausgeprägte Aplasie

### **3.3.3 Staging**

Die klinische und pathologische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms, das sogenannte Tumor - "Staging", bezieht sich auf die Ausbreitung des Tumors im Hinblick auf die anatomischen Grenzen. Das TNM-System (T -Primärtumor, N - regionale Lymphknoten, M -Metastasen) ist das am weitesten verbreitete System der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms (Bostwick 1997, 2 - 14). Es teilt die Tumorstadien ein nach der Art der Tumordiagnostik und trennt nicht palpable

("inzidentelle") Karzinome, die im Rahmen einer TURP, welche aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie durchgeführt wurde, von palpablen Tumoren, welche im Rahmen einer digital rektalen Untersuchung aufgefallen sind. Das TNM -Staging System berücksichtigt auch nicht palpable Tumoren, welche bei der transurethralen Ultraschalluntersuchung (TRUS) oder durch ein erhöhtes PSA auffallen (T1c). Dabei kommt es jedoch in bis zu 59 % der Fälle zu sogenanntem "understaging", einer zu niedrigen Einstufung des Tumors. In 5 % der Fälle kommt es zu einer zu hohen Einstufung des Tumors im späteren Vergleich mit dem Ergebnis des pathologischen Gutachtens.

**Tab. 8: Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC 1997**

<b>T – Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
To	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	<b>Inzidentielles Prostatakarzinom</b> Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar, noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Karzinom) in 5% oder weniger des resezierten
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Karzinom) in mehr als 5% des resezierten
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. durch erhöhtes PSA)
<b>T2</b>	<b>Tumor begrenzt auf Prostata (organbegrenzt)</b>
T2a	Tumor befällt einen Lappen
T2b	Tumor befällt beide Lappen
<b>T3</b>	<b>Lokal-fortgeschrittenes Prostatakarzinom (extrakapsulär)</b> Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus <sup>(1)</sup>
T3a	einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltrierte Samenblase
T4	Tumor ist fixiert oder infiltrierte andere benachbarte Strukturen

	als Samenblasen: Blasenhal, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel und/ oder Beckenwand
--	--

(1) Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht durch diese in extrakapsuläres Gewebe) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.

<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>	
Nx	Vorliegen von Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden
No	kein Lymphknotenbefall
N1	regionale Lymphknotenmetastasen

<b>M – Fernmetastasen</b>	
Mx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
Mo	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	<b>Fernmetastasen vorhanden</b>
M1a	Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Metastase(n) in anderen Lokalisationen

Eine häufig zusätzlich verwendete Klassifikation beschreibt das Ausmaß der post therapeutisch verbleibenden Tumormasse, die Residual- (R) -Klassifikation:

<b>Residuatumor – (R) –Klassifikation</b>	
<b>R0</b>	kein Residuatumor
<b>Rx</b>	Vorhandensein eines Residuatumors kann nicht beurteilt werden
<b>R1</b>	mikroskopischer Residuatumor (Tumor an den Resektionsrändern im histologischen Präparat noch sichtbar)
<b>R2</b>	makroskopischer Residuatumor (Tumor an den Resektionsrändern im Operationspräparat noch sichtbar)

**Tab. 9: Stadieneinteilung nach dem ABCD-System mit entsprechendem TNM-Stadium**

AJC		TNM-Stadium
	Kein Anhalt für Primärtumor	<b>T0</b>
<b>A</b>	Inzident, keine Metastasen	<b>T1N0M0</b>
<b>A1</b>	<=3 mikroskopische Herde in der Prostata/ hochdifferenziert, monofokal	<b>T1a/b</b>
<b>A2</b>	>3 mikroskopische Herde in der Prostata/ mäßig differenziert, multifokal	<b>Ta/b</b>
<b>B</b>	auf die Prostata beschränkt/ intrakapsuläre lymphogene Metastasen	<b>T2N0-1M0</b>
<b>B1</b>	<= 1,5 cm in größter Ausdehnung	<b>T2</b>
<b>B2</b>	> 1,5 cm in größter Ausdehnung	<b>T2</b>
<b>C</b>	extrakapsulär; lymphogene Metastasen	<b>T3N0-1M0-1a</b>
<b>C</b>	> T3: fixiert an Beckenwand/ infiltriert Nachbarorgane	<b>T4N0-1M0</b>
<b>D</b>	alle Primärtumorstadien; Metastasen obligat	<b>T1-4N1M0-1c</b>
<b>D1</b>	Lymphknotenmetastasen <=5 cm	<b>N1-2M0</b>
<b>D2</b>	Lymphknotenmetastasen > cm/ extrapelvin oder Fernmetastasen	<b>N3M0-1</b>

### 3.3.4 Formen des Prostatakarzinoms

Nach Mostofi et al. (Mostofi 1992, 235 - 253) können 4 Kategorien des Prostatakarzinoms unterschieden werden:

1. Das latente Karzinom, zeichnet sich dadurch aus, daß es erst nach dem Tod des Patienten durch die Obduktion zum Vorschein kommt, ohne daß zu Lebzeiten Symptome bestanden.

2. Als inzidenten Prostatakarzinom wird ein zufällig im Rahmen einer TURP oder offenen Adenomektomie entdecktes Prostatakarzinom bezeichnet. Durch die histologische Untersuchung des Prostataresektates oder Prostatektomiepräparates durch den Pathologen wird ein solches inzidenten Prostatakarzinom zufällig in 6-20% der Fälle bei der Operation einer BPH gefunden.
3. Das okkulte Prostatakarzinom wird erst durch Metastasen auffällig. Symptome seitens des Primärtumors fehlen, auch der rektale Tastbefund ist uncharakteristisch. Typische Lokalisation der Metastasen ist der Virchow'sche Lymphknoten. Der Nachweis von PSA in den Metastasen ist beweisend für die Diagnose Prostatakarzinom.
4. Unter einem klinisch manifesten Prostatakarzinom versteht man alle Tumorerkrankungen, die nicht unter Kategorie 1 oder 2 fallen. Ein "suspekter" Tastbefund in Verbindung mit einem Serumwert für das PSA > 10 ng/ml gilt als sicherer Hinweis für ein klinisch manifestes Prostatakarzinom

### **3.4 Therapie**

Für die Therapie des Prostatakarzinoms werden je nach Pathologie (Tumorstadium, Tumorgrad), Lebensalter und -erwartung, PSA-Wert, Komorbidität und anderen Faktoren, verschiedene Verfahren empfohlen.

Die kurative Therapieform wird empfohlen bei lokal begrenzten Karzinomen von Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Beim Prostatakarzinom im Stadium T1a, dem inzidenten Karzinom, welches im Rahmen einer TURP aufgrund einer BPH gefunden wurde und weniger als 5% des resezierten Materials Karzinomzellen aufweisen, ist häufig keine weitere Therapie nötig, insbesondere dann, wenn nur ein Grad 1 Tumor vorliegt. Es genügt eine stetige Kontrolle des PSA Wertes (< 2 ng/ml), Ultraschallkontrolle und stanzbiopsische Verlaufsbeobachtung. 10-15% dieser Patienten geraten nach 10 bis 15 Jahren in einen Tumorprogreß, daher wird gelegentlich bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) dennoch eine radikale Prostatektomie durchgeführt (Hautmann 2001). Die palliative Therapieform kommt zur Anwendung, wenn eine vollständige Heilung aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums ausgeschlossen werden muß. Dabei

ist eine möglichst hohe Lebensqualität und die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung das Ziel.

In der folgenden Arbeit werden die Ergebnisse eines kurativen Behandlungsverfahrens, der radikalen Prostatektomie, vorgestellt, so daß insbesondere auf diese Therapiemodalität, eingegangen wird.

### **3.4.1 Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms**

#### *3.4.1.1 Radikale Prostatektomie (RP)*

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie ist bei Patienten mit noch über 10 Jahren Lebenserwartung und lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1+T2, N0M0) gegeben (Rutishauser 2002, 82 - 5). Aufgrund der deutlich gesunkenen Morbidität der radikalen Prostatektomie können im Einzelfall auch ältere Patienten für eine Operation in Frage kommen.

Bei der „radikalen“ oder „totalen“ Prostatektomie wird die gesamte Prostata einschließlich der Samenblasen mit den Ampullen der Ductus efferentes sowie einer Manschette des Blasenhalbes und der darüberliegenden Denonvillierschen Faszie chirurgisch entfernt. Deshalb ist auch der Terminus „Prostatovesikuloektomie“ gebräuchlich.

Die Operation kann auf retropubischem, perinealem und laparoskopischem Weg durchgeführt werden.

#### *Retro- und suprapubischer Zugang:*

Die retropubische radikale Prostatektomie (RRP), erfolgt meist über einen medianen Unterbauchschnitt, zunächst wird jedoch das paravesikale Fettgewebe im Cavum Rezii abgetragen. Nach beidseitiger pelviner Lymphadenektomie, wird die radikale Prostatektomie ausgeführt (Weber 1994, 233 – 52). 1983 beschrieb Walsh erstmals eine modifizierte Technik, bei der das neurovaskuläre Bündel, welches die Corpora cavernosa des Penis versorgt, geschont werden kann (Walsh 1983, 473 - 85). So kann bei nervschonender Operationsweise die Potenz der Patienten in vielen Fällen erhalten bleiben.

### Perinealer Zugang:

Direkt im Anschluß an die pelvine Lymphknotendissektion, welche zunehmend laparoskopisch durchgeführt wird, wird die perineale radikale Prostatektomie (PRR) durchgeführt. Dabei wird der Patient in modifizierte Steinschnittlage mit Unterlegung des Becken, 90° Kniebeugung und maximaler Beugung im Hüftgelenk gelagert, so Perineum fast senkrecht steht. Einen Querfinger medial der Sitzbeinhöcker beginnt die Hautinzision. Sie verläuft U-förmig zur Gegenseite 2 cm ventral des Anus. Nach Abdecken des Anus und Plazieren eines Harnöhrenretraktors wird die Fossa ischioirectalis präpariert, Das Centrum tendineum wird umfaßt aus der Wunde herausgezogen und mit Diathermie durchtrennt. Auf der Rektumvorderfläche wird der M. rectourethralis dargestellt und durchtrennt. Nach Eröffnung der Denonvillierschen Faszie gelangt man zur Hinterfläche und Apex der Prostata mit Samenblase und membranöser Harnröhre. In der Regel wird vor Wundverschluß noch eine Drainage eingebracht, welche perineal ausgeleitet wird (Weber 1994, 251).

Der wesentliche Nachteil der perinealen Prostatektomie ist die Tatsache, daß eine pelvine Lymphadenektomie nicht gleichzeitig, sondern nur zweizeitig durchgeführt werden kann. Da etwa 25% der Patienten im Stadium A2 bereits Metastasen aufweisen, ist eine Entfernung und histologische Untersuchung der Lymphknoten jedoch in der Regel unverzichtbar. Der retropubische Zugang findet die weiteste Verbreitung (radikale retropubische Prostatektomie, RRP) (Frohmüller 1991,).

Die im Rahmen der radikalen Prostatektomie auftretenden Komplikationen wurden in verschiedenen Studien untersucht und sind in folgender Tabelle aufgelistet:

**Tab. 10: Komplikationen der radikalen Prostatektomie**

Komplikation	Häufigkeit	Autor
Rektumverletzung mit TURP	< 2%	(Levine 1986)
	9%	(Hautmann 1994)
Uretherläsion	0,3-3%	(Igel 1987)
Blutverlust < 1l	43%	(Hammerer 1995)

Blutverlust < 1-1,5 l	31,6%	(Hammerer 1995)
Thrombembolische Komplikationen	2,6%	(Andriole 1994)
Harninkontinenz 2.-3. Grades	7,7%	(Murphy 1994)

### 3.4.1.2 Strahlentherapie

Da die Prostatakarzinomzellen strahlensensibel sind, besteht die Möglichkeit der Radiotherapie in unterschiedlicher Ausführung je nach Tumorstadium. Postoperativ kann sie als adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie zum Einsatz kommen, bei aufgrund von Komorbiditäten inoperablen Patienten oder palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität und Verlangsamung des Tumorwachstums. Die Strahlentherapie mit kurativem Ansatz ist nur in lokal begrenzten Tumoren bis T3 N0 M0 sinnvoll. Dabei ist auch eine Kombination von operativen Verfahren und additiver oder adjuvanter Bestrahlung möglich.

Die in kurativer Absicht durchgeführte Strahlentherapie kann neben der sogenannten Brachytherapie auch als Teletherapie durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich um die perkutane Bestrahlung der Prostata mit einem Strahlenquellabstand von ca. 100 cm. Für die Teletherapie können Photonen oder Neutronen eingesetzt werden, dabei scheint der Gebrauch von Neutronen dem der Photonen beim lokal fortgeschrittenen Karzinom überlegen. Es werden 10 Jahres Überlebensraten von 56% berichtet.

Bei der Brachytherapie wird interstitiell oder intrakavitär mit einem Abstand von einigen Millimetern bestrahlt. Die interstitielle Variante kommt bei sehr frühen Tumorstadien (T1a-2a und PSA < 10, Gleason Score < 7) in Betracht. Dabei werden operativ permanent verbleibende „Seeds“ eingebracht (z.B. 125 Jod). In frühen bis mittleren Stadien kann die perkutane Radiotherapie durch eine temporäre interstitielle Brachytherapie ergänzt werden, um lokal eine Dosiserhöhung zu bewirken, einen sogenannten Boost. (Breul 2003, 15 -6)

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Impotenz (8%), Rektumprobleme (Proktitis, Blutungen, Stenose (3,3%)) und Zystitis.

Es gibt bisher keine randomisierte Studie, welche die unterschiedlichen Therapieverfahren beim Prostatakarzinom hinsichtlich ihrer Überlebensraten vergleicht, im folgenden sind einige Ergebnisse verschiedener Studien bezüglich der unterschiedlichen Therapien aufgelistet.

**Tab. 11: Vergleich verschiedener Therapieoptionen beim lokalisierten Prostatakarzinom Middleton (1994):**

	Radikale Prostatektomie	Perkutane Strahlentherapie	Brachytherapie
5-Jahres-Überleben	68,9-95,0%	51,4-93,3%	57,0-93,0%
Progressionsfreiheit	81,9-92,0%	32,0-70,0%	38,0-90,0%
10-Jahres-Überleben	44,4-88,0%	41,4-70,0%	k.A.
Progressionsfreiheit	82,0%	40,0-64,0%	50,0-90,0%

### 3.4.1.3 Endokrine Therapie

Eine neoadjuvante Hormontherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms wird nicht empfohlen, da vor einer radikalen Prostatektomie keine positiven Effekte im Hinblick auf Operabilität oder später eintretenden Tumorprogress festgestellt werden konnten (Paul 2001, 125 – 133, Soloway 1995, 424 - 28).

Die adjuvante Hormontherapie nach in kurativer Absicht durchgeführter radikaler Prostatektomie hingegen, scheint verschiedenen Studien gemäß positive Auswirkungen zu haben. Die Durchführung einer adjuvanten Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie scheint die Zeit bis zur Progression zu verlängern. Auch die Senkung der objektive Progressionsrate und die drastische Senkung der Rezidivrate wurden in verschiedenen Studien gezeigt und lassen auf vielversprechende Therapieoptionen hoffen (Wirth 2001, 146 - 51).

### 3.4.2 Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

#### 3.4.2.1 Radikale Prostatektomie

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (> T3a) ist prognostisch ungünstig und die Durchführung einer *radikalen Prostatektomie* umstritten. Dennoch können bei lymphknotennegativen Stadien Heilungsraten von 50-60% erzielt werden und auch die im Verlauf auftretenden obstruktiven Komplikationen können vermindert werden. Eine Lymphadenektomie ist aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines Lymphknoten Befalls in den fortgeschrittenen Stadium jedoch stets durchzuführen.

#### 3.4.2.2 Strahlentherapie

Durch den Einsatz der *perkutanen Strahlentherapie* kann auch in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T2b bis T4) eine Heilung erzielt werden, sie gilt als Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Wirth 2000, 233 - 77).

#### 3.4.2.3 Endokrine Therapie

Die *neoadjuvante Hormontherapie* kommt insbesondere vor der Durchführung oder begleitend zu einer Strahlentherapie in Frage.

Zumeist werden Antiandrogene und/ oder GnR-Analoga verwendet. Auch eine im Anschluß an eine Strahlentherapie durchgeführte, *adjuvante Hormontherapie* führt zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (Breul 2003, 20)

## B. MATERIAL UND METHODE

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

Das Ziel der Arbeit ist es, die histologischen Besonderheiten, von Patienten mit bzw. ohne einer der TURP vor der radikalen Prostatektomie retrospektiv zu untersuchen, ebenso wie die möglichen Auswirkungen auf Morbidität und Therapieausgang.

### **2. Datenmaterial**

Die Ananalyse wurde anhand einer über 14,5 Jahre (3/1987 bis 9/2001) geführten Datenbank mit 1247 Patienten der Urologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Die erfaßten Patienten hatten sich alle einer radikalen retropubischen Resektion der Prostata unterzogen.

Bei 1151 Patienten wurde das Prostatakarzinom bioptisch festgestellt, während sich 96 Patienten vor der Feststellung des Karzinoms und einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterzogen hatten.

Der anschließende Beobachtungszeitraum der einzelnen Patienten betrug im Mittel 56,5 Monate.

Die Patienten, bei welchen die Diagnose Prostatakarzinom bioptisch gestellt wurden sofort operiert.

Die Patienten, bei welchen die Diagnose Prostatakarzinom zufällig im Rahmen einer TURP gestellt wurde, welche aufgrund obstruktiver Harnentleerungsstörungen durchgeführt wurde, wurden mit mindestens 6 Wochen Abstand zur TURP operiert.

Die Daten wurden zunächst den Patientenakten entnommen. Dabei wurden besonders präoperative Untersuchungsbefunde im Hinblick auf Screeningparameter, aber auch die Morbidität kennzeichnende Parameter aus Operationsprotokollen, Aufzeichnungen des postoperativen stationären Verlaufes und histopathologischen Gutachten herausgesucht. Schließlich wurden die Informationen besonders im Hinblick auf den postoperativen Verlauf des PSA Levels, das Auftreten von Lokalrezidiven und der Überlebensraten ergänzt.

Die Informationen über den postoperativen Verlauf wurden durch ärztliche Nachuntersuchung und bzw. oder telefonische Nachbefragung der Patienten, oder ihrer Urologen gewonnen.

Die gewonnenen Zahlen wurden schließlich mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS hinsichtlich der in Punkt 1 genannten Aspekte ausgewertet. Die dazu verwendeten statistischen Testmethoden werden im Folgenden erklärt. Als Statistisch signifikant galt ein errechneter p-Wert von max. 5% ( $p=0,05$ ).

### **3. Statistische Testverfahren**

Je nach Verteilung der Parameter und passender Darstellungsmöglichkeit kamen verschiedene statistische Tests und Grafiken zu Anwendung:

#### **3.1 Explorative Datenanalyse und nichtparametrische Tests**

##### **3.1.1 Box -Plot**

Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung bestimmter metrisch skalierten Merkmale aus dem Kapitel "erfasste Patientendaten" werden in Form eines Box Plots dargestellt. Hierbei wird für jede Stichprobe (TURP ja/nein) eine rechteckige Box gezeichnet, die oben und unten vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird und 50% der Meßwerte beinhaltet. Der Strich innerhalb der Box gibt die Lage des Medians an. Die von der Box nach oben und unten ausgehenden Striche, die sogenannten "whiskers" (englische Bezeichnung für Schnurrhaare) zeigen die Lage des Minimums und des Maximums. Einzelne Grafiken zeigen sogenannte "Ausreißer", das sind Werte die sich außerhalb der Skalierung befinden, auf die aber nicht näher eingegangen wird. Die Boxen liefern so Hinweise zu Lagemaßen (Mediane, Quartile, Maxima und Minima) und Streuungsmaßen (Spannweiten, Quartilsabstand).

### **3.1.2 Mann - Whitney - U - Test**

Um die Ergebnisse der Vorbehandelten mit denen der Nicht Vorbehandelten auf signifikante Unterschiede zu prüfen kommt im Folgenden der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Er ist der geläufigste Test zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben.

Beträgt der p-Wert  $< 0,05$ , so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ausgegangen.

### **3.1.3 Chi<sup>2</sup>-Test (Kreuztabellen)**

Der Chi<sup>2</sup>-Test prüft, ob 2 empirische Verteilungen einander gleichen und eignet sich gut bei großen Patientenzahlen und kategorisierten Variablen.

Im folgenden wurde dieser Test genutzt, um den Einfluß einer früheren TURP vor der radikalen Prostatektomie, die schließlich beide Patientenkollektive erhalten haben zu analysieren. Hierbei wurden die beiden Gruppen (TURP ja/ nein) im Hinblick auf die verschiedenen kategorisierten Parametern aus dem Kapitel "erfaßte Patientendaten" untersucht.

## **3.2 Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank Test**

Normalerweise kann nicht bei jeder Beobachtungseinheit der Zeitpunkt des kritischen Ereignisses, hier des PSA-Progresses, oder auch der Eintritt des Todes exakt ermittelt werden. Ursachen hierfür liegen z.B. an einem begrenzten Zeitrahmen der Beobachtung, in welchem das zu beobachtende Ereignis noch nicht eintritt oder am Verlust des Kontakts zu bestimmten Patienten. In diesen Fällen läßt sich nur eine untere Schranke angeben, welche mit Sicherheit überschritten wird. Man spricht dabei von "zensierten Daten". Bei der Kaplan-Meier-Methode werden also so weit wie möglich die Informationen aller Patienten, d.h. auch die unvollständigen Angaben, berücksichtigt.

Tritt das entscheidende Ereignis, wie z.B. der PSA- Progreß, im beobachteten Zeitraum nicht ein, so handelt es sich um zensierte Daten.

Tritt das entscheidende Ereignis jedoch ein, ein sogenanntes "Event", so handelt es sich um nicht- zensierte Daten.

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit, kann bei zensierten Daten also nur bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung geschätzt werden.

Die folgenden graphischen Darstellungen der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Zeitpunkte ergibt eine Treppenfunktion.

Um den Einfluß einer früheren TURP auf die Progresswahrscheinlichkeit, die Entstehung von Metastasen, den Eintritt des Todes oder das Auftreten von Lokalrezidiven in den einzelnen Untergruppen zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv in Unterkollektive geteilt. Hierbei wurde wieder nach den kategorisierten Parametern aus dem Kapitel "erfaßte Patientendaten" getrennt.

Die lila Kurve steht für die Gruppe der TURP-Vorbehandelten, die grüne Kurve für die Gruppe der Nicht-TURP-Vorbehandelten. Auf der X-Achse ist Die Zeit in Monaten bis zum Eintritt des jeweiligen Events aufgetragen, auf der Y-Achse ist die kumulative Überlebensrate aufgetragen, die den Anteil in % der zum Zeitpunkt X überlebenden, bzw. Ereignis-freien Männer zeigt.

An die Survivalanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode schließt sich im Folgenden jeweils ein bestimmter  $\chi^2$  Test, der sogenannte Log - Rank Test an. Dieser eignet sich zum Vergleich von Überlebenszeiten und setzt 2 unverbundene Stichproben voraus.

Mithilfe des Log-Rank Tests können die gewonnene Werte für beide Gruppen verglichen werden. Ist der p-Wert  $< 0,05$ , so spricht man von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven.

### **3.3 Multivariate Analyse**

Die multivariate Analyse ist eine statistische Mehrstichproben Testmethode.

Sie wird findet hier Anwendung, um zu testen, ob und inwieweit die der totalen Prostatektomie vorausgehend durchgeführte TURP den weiteren Verlauf der Krankheit unabhängig beeinflusst und/ oder ob andere Parameter einzeln, oder in Kombination einen Einfluß auf Operabilität, Morbidität, Histologie oder Prognose der untersuchten Patienten haben.

### **4. Beurteilungskriterien**

Die Patienten, welche alle an einem Prostatakarzinom erkrankt waren und radikal retropubisch prostatektomiert wurden, wurden im Rahmen der Analyse in zwei Vergleichskollektive geteilt: Solche mit einer der radikalen Prostatektomie vorangegangener transurethralen Resektion der Prostata (TURP) und solche ohne vorangegangene TURP.

Hierbei basiert die Arbeit auf 3 Grundpfeilern. Zum Einen werden die Auswirkung einer der totalen Prostatektomie vorangegangenen TURP hinsichtlich der Morbidität betrachtet und mit den diesbezüglichen Ergebnissen innerhalb des Kollektivs der nicht vorbehandelten Patienten verglichen.

Der zweite Grundpfeiler ist die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Therapieausgangs und der Prognose.

Kriterium für den Therapieausgang war dabei das PSA-progreßfreie Überleben mit einem als erhöht geltenden PSA-Wert ab über 0,5 ng/ml.

Als weiteres Kriterium wurde das rezidivfreie Überleben betrachtet. Als Rezidiv galt dabei entweder ein histologisch gesichertes Lokalrezidiv, aber auch das Sinken des PSA Wertes nach durchgeführter Strahlentherapie aufgrund erhöhter PSA Werte. Beim für die Beurteilung des Therapieausgangs ebenso wichtigen Parameter des metastasenfrien Überlebens wurden per CT oder Knochenszintigrafie diagnostizierte Knochen- oder Weichteilmetastasen gewertet.

Der dritte Aspekt der Arbeit betrachtet möglicherweise auftretende histologische Unterschiede.

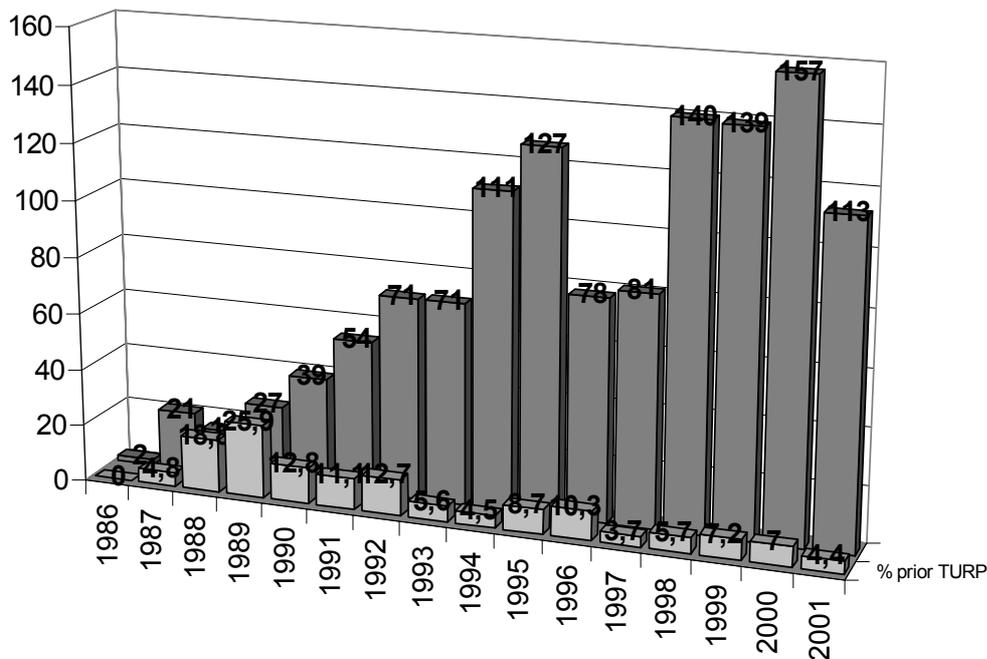
## C. ERGEBNISTEIL

### 1. Patientenkollektiv

Im Folgenden soll das untersuchte Patientengut besonders im Hinblick auf Unterschiede zwischen TURP-Vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten dargestellt werden. Dabei werden verschiedenste Faktoren auf unterschiedliche Art betrachtet und analysiert.

#### 1.1 Anzahl durchgeführter radikaler Prostatektomien und prozentualer Anteil der Patienten mit vorheriger TURP (p=0,022)

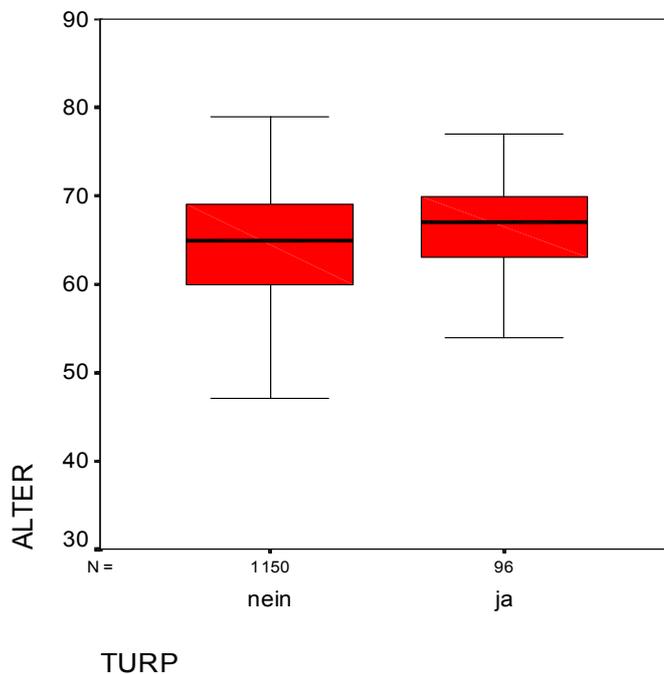
**Abb.1: Anzahl Prostatektomien/ Anteil TURP**



Im Laufe der Jahre hat die Zahl der durchgeführten transurethralen Resektionen der Prostata (TURP Behandlungen) mehr und mehr abgenommen und damit auch der Anteil an TURP vorbehandelten Prostatakarzinom-Patienten, welche eine radikale Resektion der Prostata bekommen. Waren 1988 noch 18,1 und 1989 noch 25,9 % aller radikal Prostatektomierten Prostatakarzinom - Patienten TURP - vorbehandelt, so wurde im Jahre 2001 nurmehr ein Anteil von 4,4 % TURP-vorbehandelter Patienten verzeichnet. Dieser mit  $p < 0,05$  statistisch signifikante Rückgang an durchgeführten transurethralen Resektionen der Prostata und damit TURP - vorbehandelten Patienten ist nicht zuletzt auf das Anfang der 90er eingeführte PSA Screening zurückzuführen. Somit erklärt sich auch den deutlich höheren Anteil nicht TURP vorbehandelter Patienten am beobachteten Gesamtkollektiv dieser Arbeit.

## 1.2 Alter der Patienten (TURP Vorbehandlung ja/ nein):

**Abb. 2: ALTER**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,002$

### Zusammenfassung der Fälle:

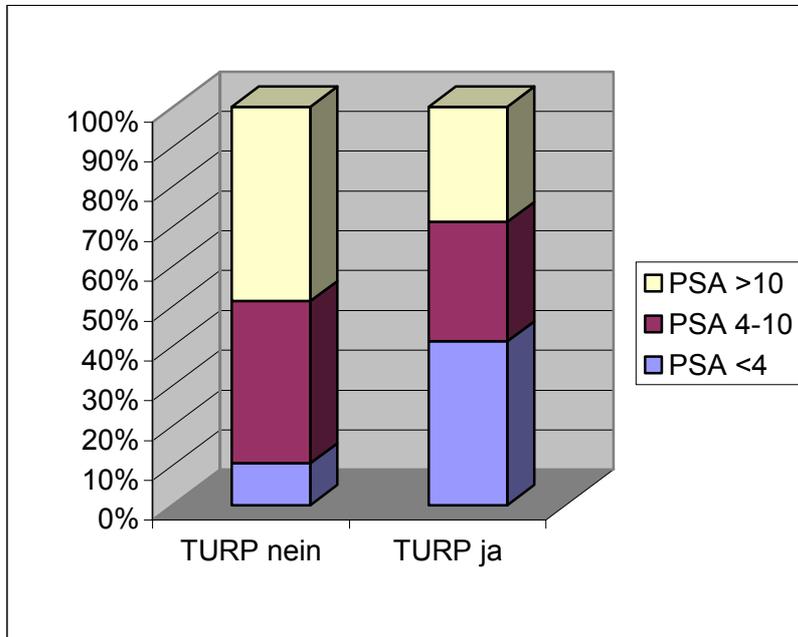
Alter:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	1150	64,52	65,00	42	79
Ja	96	66,56	67,00	54	77
Insgesamt	1246				

Die beiden Patientenkollektive unterscheiden sich mit  $p < 0,01$  hochsignifikant hinsichtlich ihres Durchschnittsalters. Klinisch ist dieser Unterschied von 2 Jahren wohl auf die Tatsache zurückzuführen, daß eher ältere Patienten an einer benignen Prostatahypertrophie (BPH) erkranken und folglich eine TURP bekamen.

1. 3 Unterschiede bezüglich des zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmten PSA - Wertes bei Aufteilung der Kollektive in 3 Kategorien

**Abb. 3: PSA – Wert bei Diagnose**



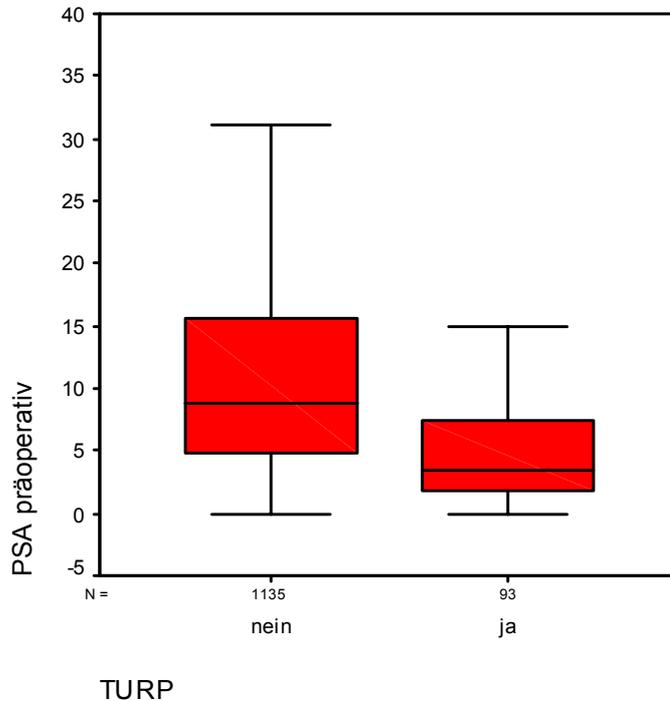
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p < 0,001**

	TURP nein	TURP ja
<b>PSA &lt;4</b>	10,5%	41,1%
<b>PSA 4-10</b>	40,7%	30,0%
<b>PSA &gt;10</b>	48,8%	28,9%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	978	90

Mit  $p < 0,01$  besteht ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven bezüglich des zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmten PSA-Wertes. Dabei zeigt sich, daß die Nicht -TURP –Vorbehandelten zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich höhere PSA-Werte vorweisen. D.h. mehr nicht TURP vorbehandelte Patienten befinden sich im PSA Bereich von 4 -10 ng/ml (40,7 %) gegen das Kollektiv der TURP vorbehandelten Patienten mit 30,0 %. Im Bereich über 10 ng/ml PSA bei Diagnose findet sich fast die Hälfte aller nicht Vorbehandelten (48,8%) verglichen mit nur 28,9% der Vorbehandelten. Das liegt vermutlich an der Tatsache, daß über die TURP inzidente und nicht durch den PSA-Wert auffallende Prostatakarzinome entdeckt werden.

1.4 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven hinsichtlich des unmittelbar präoperativ gemessenen PSA Wertes:

**Abb. 4: PSA präoperativ**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p < 0,001$

**Zusammenfassung der Fälle:**

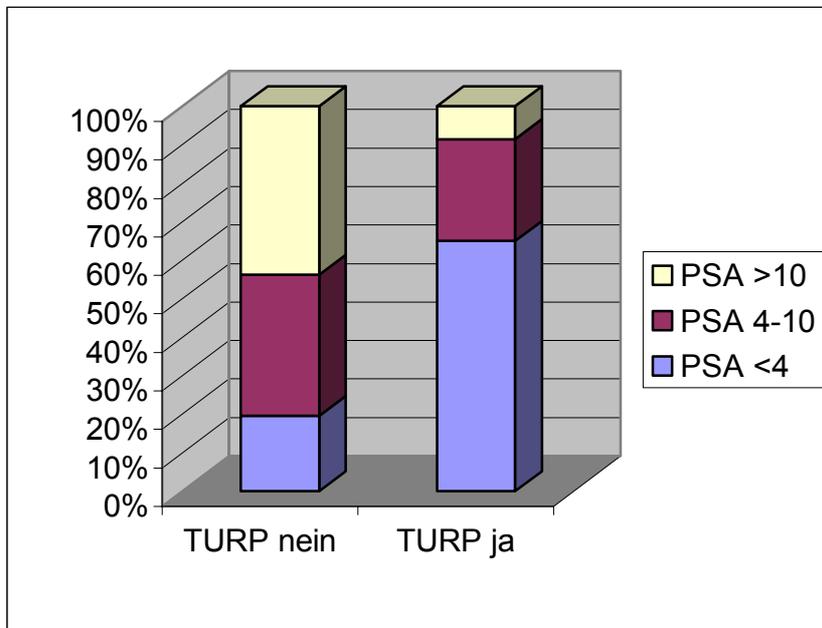
PSA präoperativ:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	1135	12,972	8,900	,0	172,0
ja	93	7,415	3,500	,0	74,0
Total	1228				

Nicht nur im Hinblick auf den zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gemessenen PSA, sondern auch im unmittelbar präoperativ gemessenen PSA Wert unterscheiden sich die beiden Kollektive (TURP ja/nein) wiederum hochsignifikant. Hierbei scheint jedoch tendenziell keine große Differenz mehr zwischen den Kollektiven zu sein. Das Kollektiv TURP ja hat einen mittleren PSA von 7,4 ng/ml gegen das Kollektiv der nicht TURP –Vorbehandelten mit einem mittleren PSA von 12,9. Dieser Umstand kann auf eine eventuelle hormonelle Vorbehandlung zurückzuführen sein.

1.5 Unterschiede bezüglich des zum Zeitpunkt der Operation bestimmten PSA - Wertes in ng/ml bei Aufteilung der Kollektive in 3 Kategorien

**Abb. 5: PSA-Wert prä-OP 3 Kategorien**



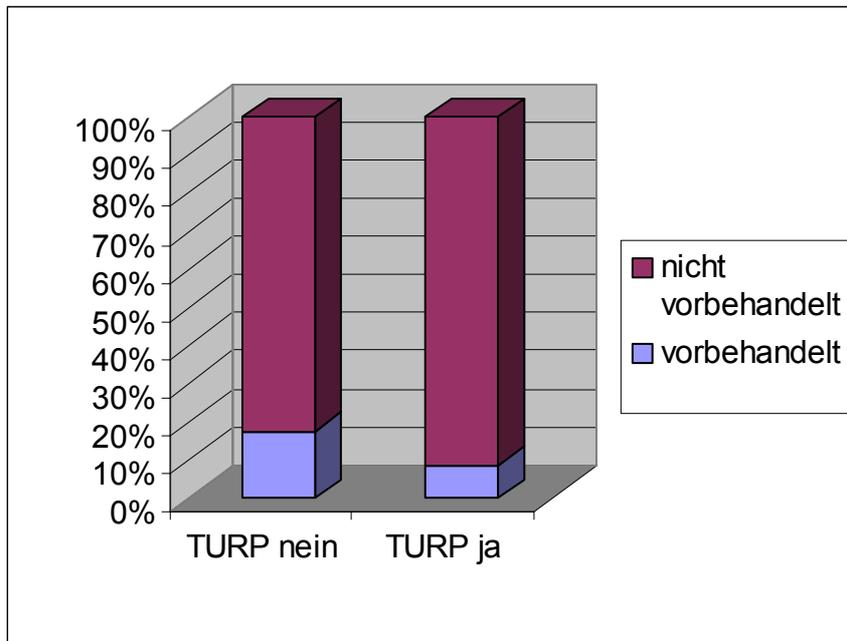
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p < 0,001**

	TURP nein	TURP ja
<b>PSA &lt;4</b>	19,6%	58,1%
<b>PSA 4-10</b>	36,7%	23,7%
<b>PSA &gt; 10</b>	43,8%	18,2%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	1135	93

Auch hinsichtlich des unmittelbar präoperativ bestimmten PSA-Wertes unterscheiden sich die Kollektive mit  $p < 0,01$  hochsignifikant. Augenscheinlich befinden sich deutlich mehr TURP vorbehandelte Patienten, nämlich über die Hälfte mit ihrem PSA-Wert im Bereich unter 4 ng/ml (58,1%). Hingegen weist das Kollektiv der nicht Vorbehandelten Patienten einen deutlich geringeren Anteil in dieser Kategorie mit 19,6% auf. Ein hoher Anteil Patienten innerhalb dieses Kollektives (43,8%) befindet sich jedoch in der Kategorie > 10 ng/ml, wohingegen sich dort aus dem Kollektiv der Vorbehandelten nur 18,2% einen PSA-Wert über 10 ng/ml aufweisen. Neben der Vermutung, dieser hochsignifikante Unterschied käme durch die bei den TURP Patienten eher zufällige Diagnostik gegenüber den nicht Vorbehandelten, welche durch einen hohen PSA-Wert auffallen, kann eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber dem sogenannten Downstaging durch eine mögliche Hormon-Vorbehandlung die Ursache sein.

1.6 Unterschiede bezüglich durchgeführter Hormonvorbehandlungen bei sensitiven Tumoren mit dem Ziel des Downstagings vor der operativen Therapie

**Abb. 6: Hormonvorbehandlung**



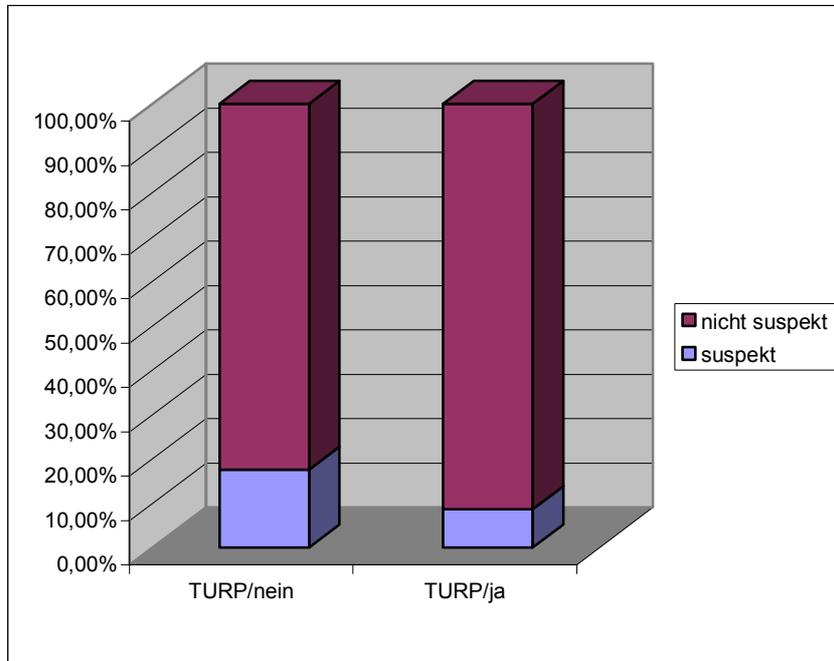
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p < 0,001**

	TURP nein	TURP ja
Vorbehandelt	17,6%	8,7%
Nicht vorbehandelt	82,4%	91,3%
Verarbeitete Fälle n	1151	96

Auch im Hinblick auf eine gegebenenfalls durchgeführte Hormontherapie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Während im Kollektiv der nicht TURP- vorbehandelten 17,6% eine Hormontherapie erhielten, waren es im TURP vorbehandelten Kollektiv nur 8,7%. Insgesamt hat jedoch nur ein kleiner Teil der Patienten überhaupt eine Hormonbehandlung bekommen.

1.7 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven bezüglich mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) als suspekt oder nicht suspekt eingestuftem Prostatae

**Abb. 7: TRUS suspekt/ nicht suspekt**



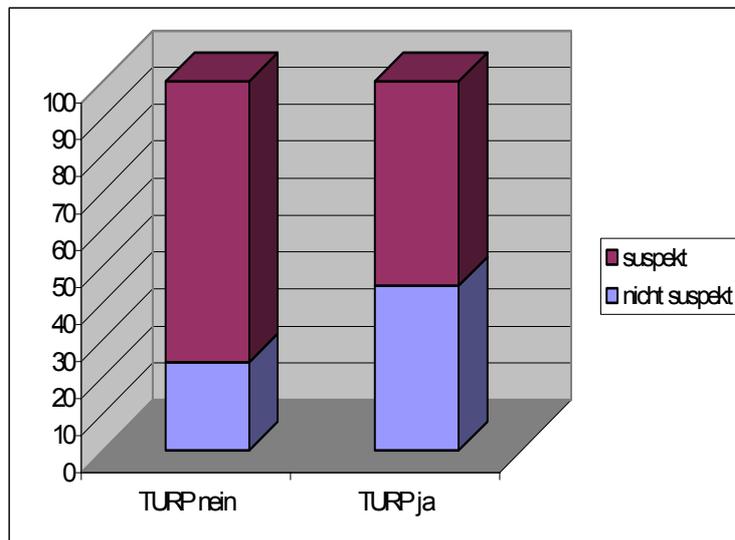
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,004**

	TURP nein	TURP ja
<b>suspekt</b>	17,6%	8,7%
<b>nicht suspekt</b>	82,4%	91,3%
<b>verarbeitete Fälle n</b>	1151	96

Bei der Einschätzung der per TRUS untersuchten Prostata bezüglich suspekter Areale fällt auf, daß Patienten des Kollektives der TURP Vorbehandelten häufiger eine als suspekt beurteilte Prostatabeschaffenheit aufweisen (%), als nicht TURP Vorbehandelte (%). Dieser Unterschied ist mit  $p < 0,01$  hochsignifikant und steht möglicherweise in engem Zusammenhang mit einem durch den Eingriff der TURP veränderten untersuchten Areal.

## 1.8 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven bezüglich den Ergebnissen der digital rektalen Untersuchung

**Abb. 8: DRU suspekt/ nicht suspekt**



Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$

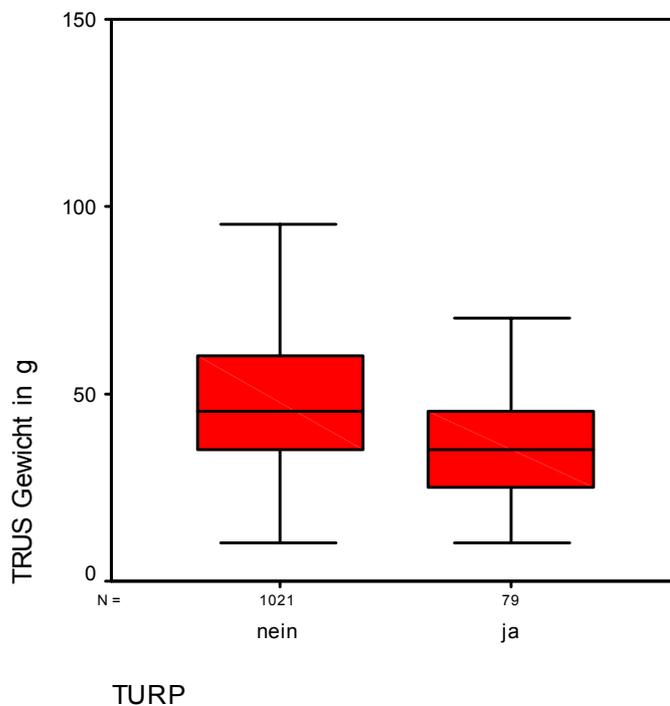
DRU	TURP nein	TURP ja
nicht suspekt	23,9%	44,7%
suspekt	76,1%	55,3%
verarbeitete Fälle n	1119	94

Patienten des TURP vorbehandelten Kollektivs werden im Gegensatz zur TRUS Einschätzung (siehe Abb.7) palpatorisch mit 55,3% gegen 76,1% seltener als suspekt eingestuft, als das nicht TURP vorbehandelte Vergleichskollektiv. Dieser Unterschied ist mit  $p < 0,01$  hochsignifikant.

Nur 23,9% aller nicht TURP Patienten werden bei der digital rektalen untersuchung als (dennoch) nicht suspekt eingestuft.

1.9 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven hinsichtlich des im transrektalen Ultraschall (TRUS) bestimmten Prostatagewichtes:

**Abb. 9: TRUS Gewicht**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U: **p < 0,001**

**Zusammenfassung der Fälle:**

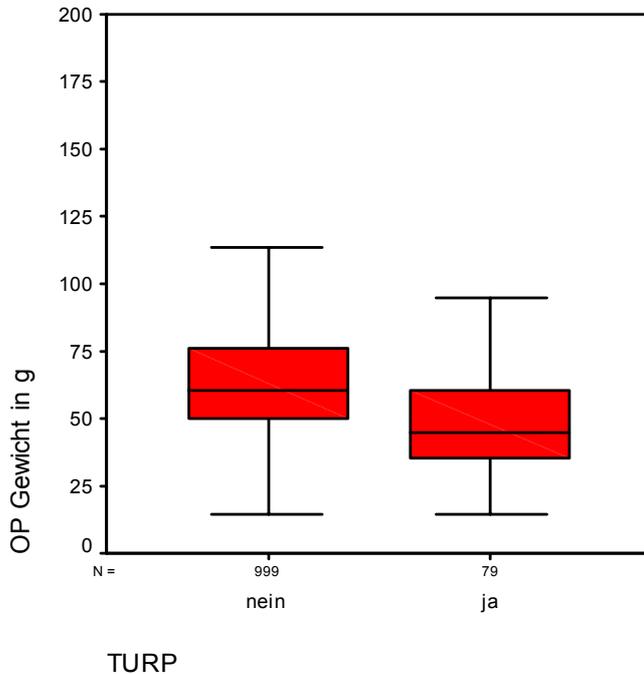
TRUS Gewicht:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	1021	48,82	45,00	10	200
Ja	79	37,57	35,00	10	110
Insgesamt	1100				

Die beiden Patientenkollektive unterscheiden sich mit  $p < 0,01$  hochsignifikant hinsichtlich des im transrektalen Ultraschall ermittelten Prostatagewichtes, wobei die vorhergehend mit einer TURP behandelten Patienten durchschnittlich eine um 10 g leichtere Prostata hatten. Dies erklärt sich wohl aus der vorangegangenen teilweisen Entfernung.

1.10 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven hinsichtlich des postoperativ bestimmten OP-Gewichtes der Prostata:

**Abb. 10: OP Gewicht**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p < 0,001$

**Zusammenfassung der Fälle:**

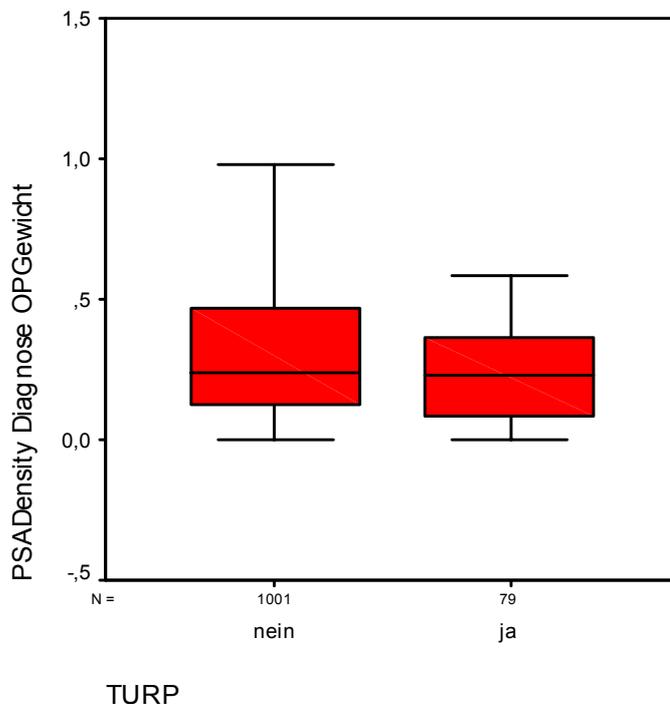
OP Gewicht:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	999	65,33	60,00	15	210
Ja	79	47,85	45,00	15	100
Insgesamt	1078				

Das OP Gewicht der resezierten Prostata differiert hochsignifikant zwischen den beiden Kollektiven. Im Mittelwert sind es 17,81 g, die die Prostata bei den Vorbehandelten leichter ist und im Median 15,00 g. Diese Differenz ist wie beim im TRUS bestimmten Gewicht bereits erwähnt auf die vorherige Teilresektion mittels TURP im Vorbehandelten Kollektiv zu erklären.

1.11 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven (TURP ja/nein) hinsichtlich der PSA Density bei Diagnose bezogen auf das Gewicht der operativ entfernten Prostata:

**Abb. 11: PSA Density (PSA bei Diagnose/ OP Gewicht)**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,225$

**Zusammenfassung der Fälle:**

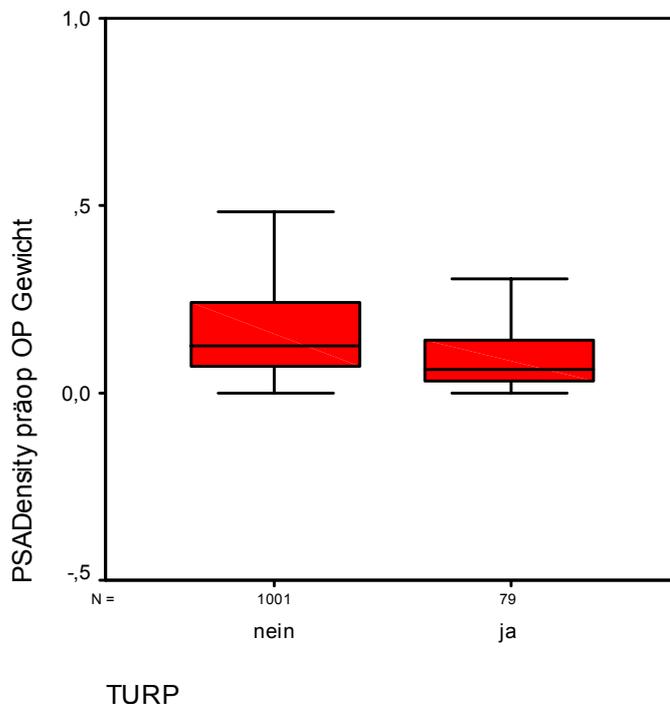
PSA Density bei Diagnose mit OP- Gewicht:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	1001	,23	,12	0	16
Ja	79	,18	,12	0	2
Insgesamt	1080				

Die PSA Density bestimmt mit dem PSA Wert zum Zeitpunkt der Diagnose bezogen auf das postoperativ bestimmte Gewicht zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven. Es wurde bereits gezeigt, daß nicht TURP-vorbehandelte Patienten eher höhere PSA Werte zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen, als Patienten des TURP vorbehandelten Kollektivs. Die kleinere Prostatagröße der TURP Vorbehandelten gleicht wohl unter anderem diesen Unterschied aus, so daß die PSA-Dichte eben wiederum nicht unterschiedlich erscheint.

1.12 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven (TURP ja/nein) hinsichtlich der PSA Density gemessen am unmittelbar präoperativ bestimmten PSA Wert und dem postoperativ bestimmten Prostatagewicht

**Abb. 12: PSA Density (PSA präoperativ/ OP Gewicht)**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U: **p < 0,001**

**Zusammenfassung der Fälle:**

PSA Density für PSA präoperativ und OP Gewicht der Prostata:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	1001	,19961	,12703	,000	2,293
Ja	79	,13792	,06500	,000	1,644
Insgesamt	1080				

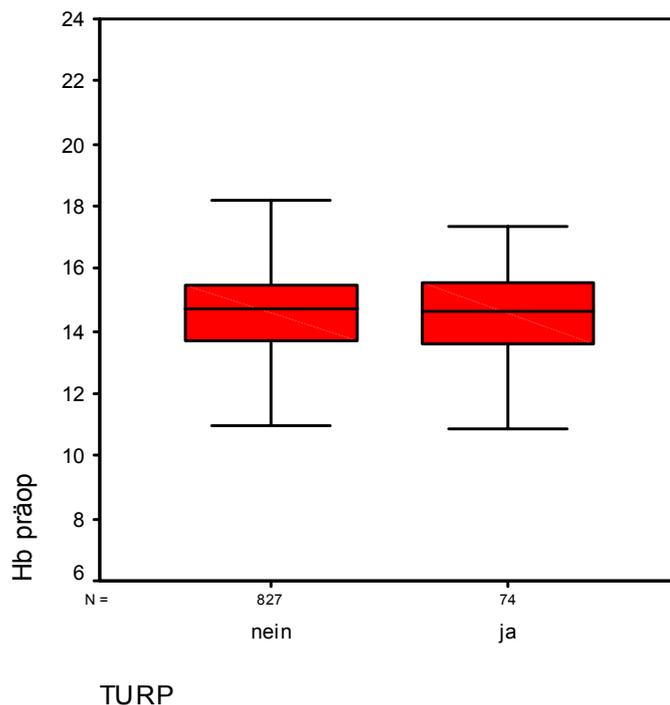
Auch hier fällt mit  $p < 0,000$  ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Vergleichskollektiven auf. Wie bereits im Vergleich der PSA Density bezogen auf das zum Zeitpunkt der Diagnose gemessene PSA. Die deutliche Senkung des besonders im nicht vorbehandelten Kollektiv bis zur Operation schlägt sich also dennoch nicht signifikant auf den präoperativen PSA Wert nieder, bzw. eine hochsignifikant höhere PSA Density im Kollektiv der nicht Vorbehandelten bleibt erhalten. Der niedrigerere PSA Wert bei den vorher TURP -Behandelten an sich lässt sich wie bereits erwähnt wohl auf die Tatsache zurückführen, dass dieses Kollektiv im Rahmen der TURP und nicht durch einen auffallend hohen PSA Wert auffällt.

## 2. Morbidität

Um eventuelle Unterschiede bezüglich der Morbidität innerhalb der einzelnen Patientenkollektive festzustellen werden im folgenden verschiedene Parameter näher untersucht und verglichen.

### 2.1 Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven bezogen auf den präoperativ gemessenen Hb-Wert:

**Abb. 13: Hb präoperativ**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,689$

### Zusammenfassung von Fällen

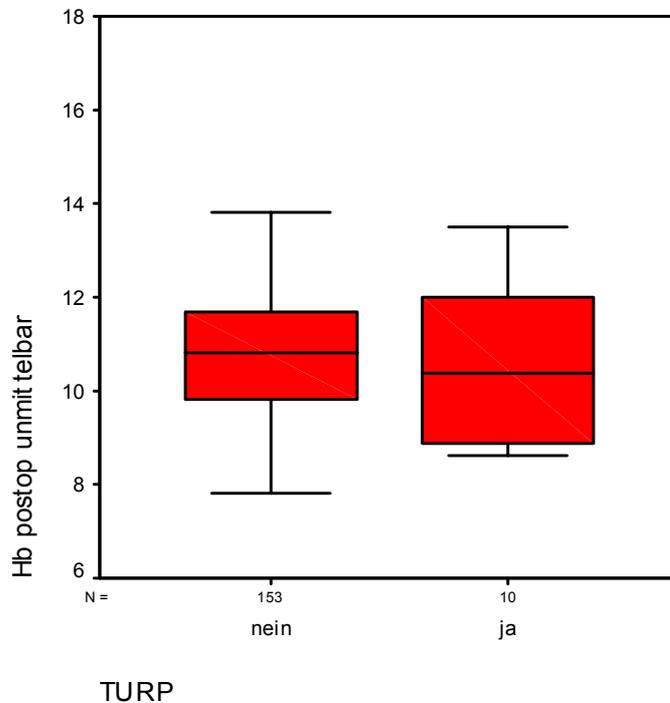
Hb präoperativ :

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	827	14,538	14,700	7,9	21,7
Ja	74	14,426	14,600	10,1	17,3
Insgesamt	901				

Hinsichtlich des präoperativen Hb Wertes gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven bei  $p > 0,05$  und einem mittleren Hb –Wert innerhalb beider Kollektive von 14,5 bzw. 14,4.

2.2 Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven bezogen auf den unmittelbar postoperativ gemessenen Hb-Wert in g/dl:

**Abb. 14: Hb unmittelbar postoperativ**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,440$

**Zusammenfassung der Fälle:**

Hb unmittelbar postoperativ:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	153	10,855	10,800	7,8	15,8
Ja	10	10,580	10,400	8,6	13,5
Insgesamt	163				

Zwischen den unmittelbar postoperativ gemessenen Hb –Werte beider Kollektive besteht kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ). Der Hb-Wert beläuft sich bei 10,855 g/dl bzw. 10,580 g/dl in der Gruppe der Vorbehandelten und lässt auf einen intraoperativen Blutverlust in gleicher Höhe innerhalb beider Gruppen schließen.

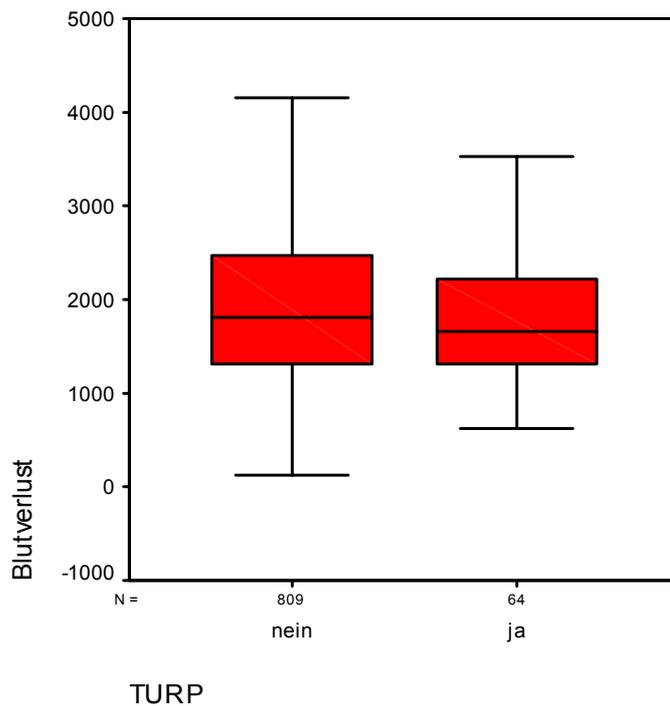
### 2.3 Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven bezogen auf den geschätzten intraoperativen Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wurde hierbei wie folgt berechnet:

#### Saugermenge am Ende der OP

- verwendete Menge an Spülflüssigkeit
- 100 ml Urin/ Stunde OP-Zeit
- + 100 ml Blut/ Bauchtuch
- = Blutverlust

**Abb. 15: Blutverlust in ml**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U: **p = 0,308**

### **Zusammenfassung von Fällen**

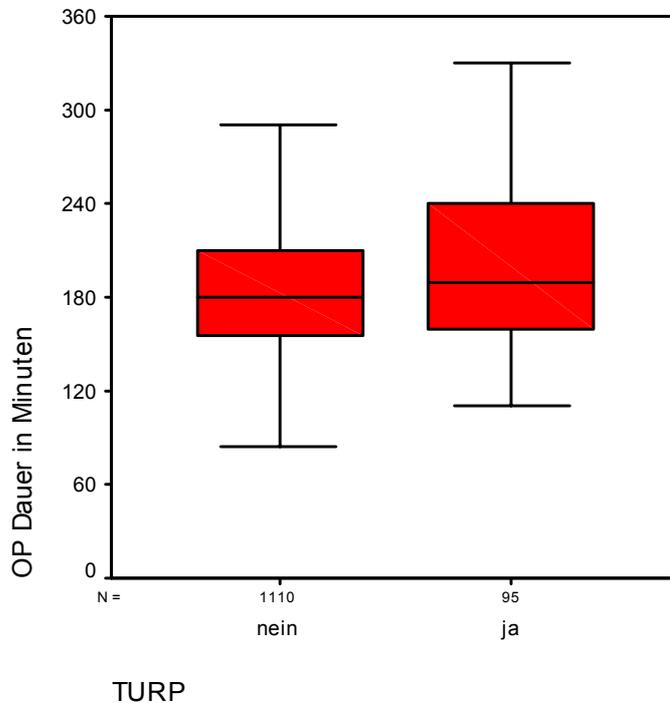
Blutverlust:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	809	2036,08	1800,00	110	10040
ja	64	1915,47	1670,00	620	5320
Insgesamt	873				

Mit  $p > 0,05$  zeigt sich ein nicht signifikanter Unterschied im intraoperativen Blutverlust bei einem durchschnittlichen intraoperativen Blutverlust von ca. 2 Litern. In diesem wichtigen Punkt der Operabilität sind die beiden Kollektive somit identisch.

2.4 Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven bezogen auf die Dauer radikalen Prostatektomie:

**Abb. 16: OP- Dauer**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,033$

**Zusammenfassung der Fälle:**

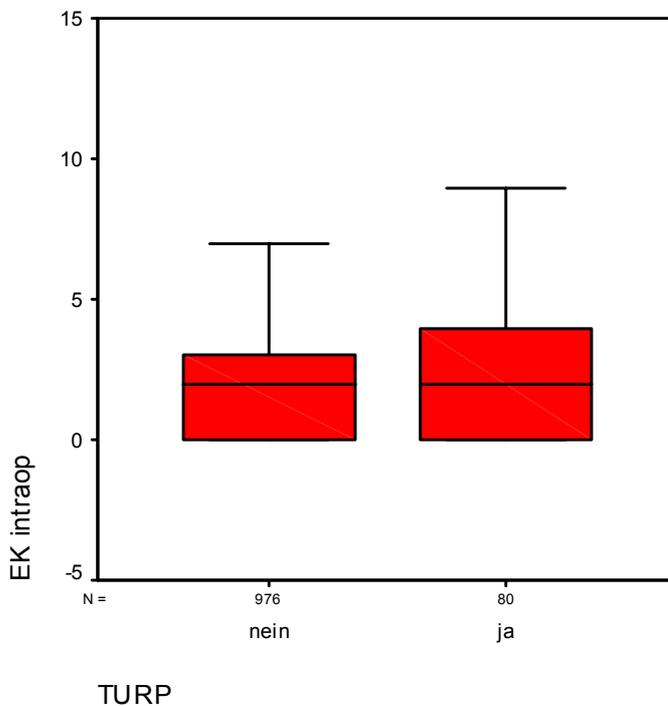
OP Dauer:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	1110	188,47	180,00	55	485
ja	95	199,47	190,00	110	375
Insgesamt	1205				

Der signifikante Unterschied in der Dauer der Operation mit  $p < 0,05$  ergibt sich wahrscheinlich aus der Tatsache, dass mit einer TURP vorbehandelte Patienten durch diesen vorangegangenen Eingriff Verwachsungen im Operationsgebiet haben und somit die OP- Bedingungen etwas erschwert sind. Daraus erklären sich die durchschnittlich 11 Minuten, die die Operation bei einem TURP - vorbehandelten Patienten länger dauert.

2.5 Unterschiede nach Patientengruppen hinsichtlich der intraoperativ benötigten Erythrozytenkonzentrate:

**Abb. 17: EK intraoperativ**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,162$

**Zusammenfassung der Fälle:**

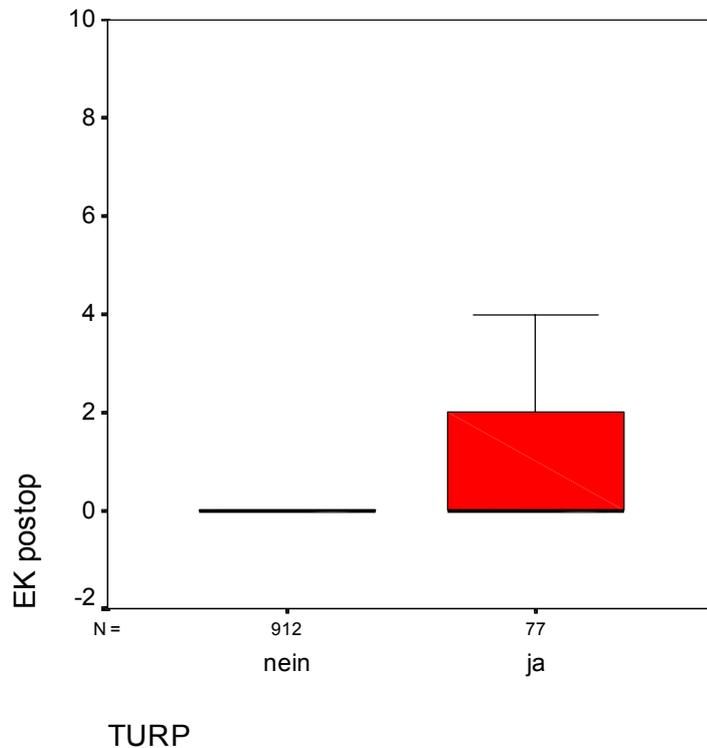
EK intraoperativ:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	976	1,94	2,00	0	20
ja	80	2,19	2,00	0	9
Insgesamt	1056				

Mit  $p > 0,05$  besteht mit im Mittel 1,94 bzw. 2,19 bei den Vorbehandelten, also grob 2 intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentraten auch kein signifikanter Unterschied im Bedarf, was sich auch aus dem nicht signifikant unterschiedlichen intraoperativen Blutverlust zwischen den Kollektiven ergibt.

2.6 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven (TURP ja/nein) hinsichtlich der postoperativ benötigten Erythrozytenkonzentrate:

**Abb. 18: EK postoperativ**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U: **p < 0,001**

**Zusammenfassung der Fälle:**

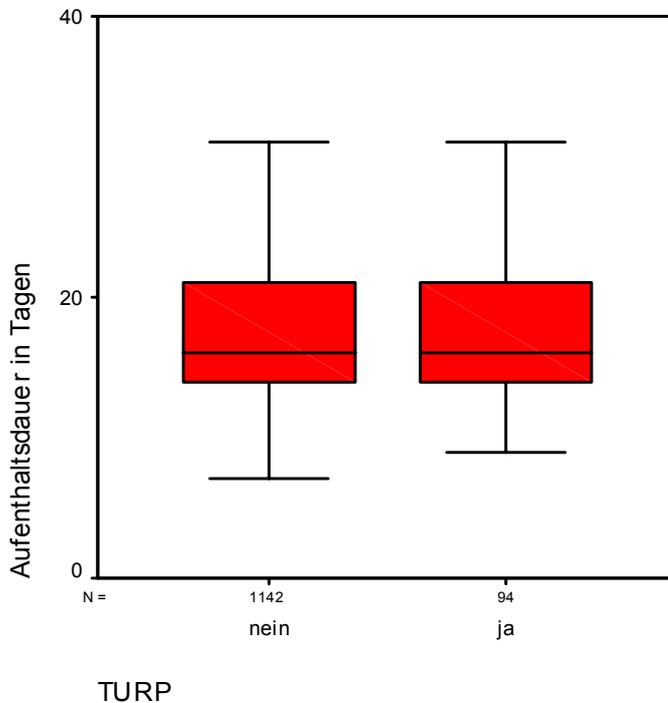
EK postoperativ

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	912	,54	,00	0	16
ja	77	,99	,00	0	7
Insgesamt	989				

Im Gegensatz zum nicht signifikant unterschiedlichen intraoperativen Blutverlust und Bedarf erscheint der postoperative Bedarf an Erythrozytenkonzentraten in der Gruppe der TURP -vorbehandelten mit  $p < 0,01$  hochsignifikant höher. Die Nicht-Vorbehandelten benötigen mit 0,54 EKs gegenüber den Vorbehandelten mit 0,99 EKs fast um die Hälfte weniger.

2.7 Unterschiede zwischen den Patientengruppen hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes:

**Abb. 19: stationäre Aufenthaltsdauer**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U:  $p = 0,861$

**Zusammenfassung der Fälle:**

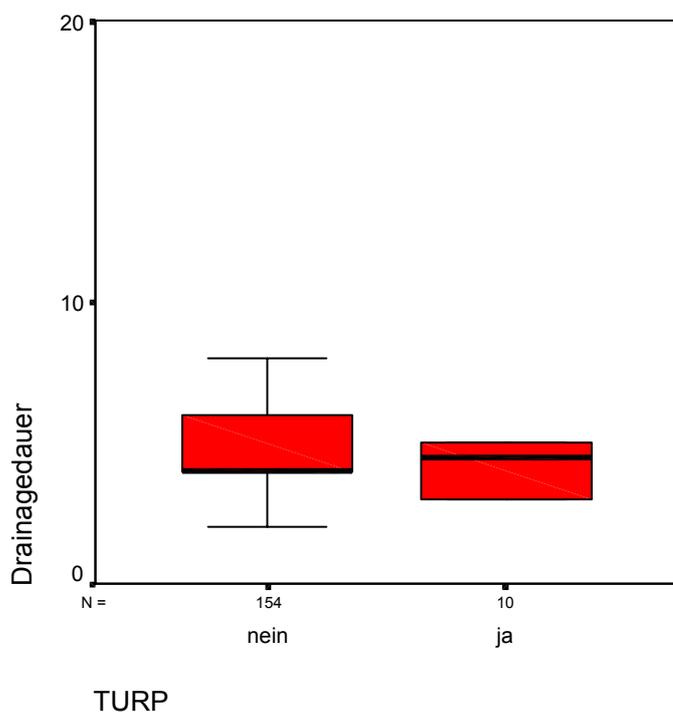
Aufenthaltsdauer:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	1142	18,15	16,00	7	84
ja	94	18,35	16,00	9	57
Insgesamt	1236				

Die Dauer des stationären Aufenthaltes differiert nicht signifikant zwischen beiden Kollektiven und beträgt im Schnitt 18 Tage bei einer Mindestaufenthaltsdauer von 7 Tagen im nicht vorbehandelten Kollektiv und 9 Tagen im Vorbehandelten Kollektiv.

2.8 Unterschiede nach Patientengruppen hinsichtlich der Dauer der Wunddrainage:

**Abb. 20: Drainagedauer**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U: **p = 0,443**

**Zusammenfassung von Fällen**

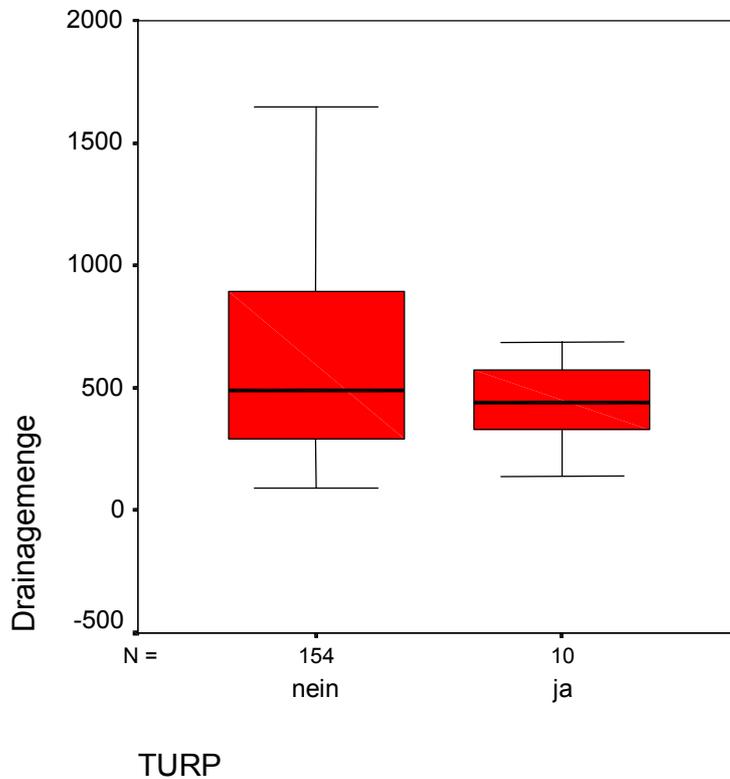
Drainagedauer in Tagen:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	154	5,53	4,00	0	36
ja	10	4,70	4,50	3	11
Insgesamt	164				

Die Patientenkollektive unterscheiden sich mit  $p > 0,05$  nicht signifikant bezüglich der Dauer, die die Wunddrainage im Anschluß an die Operation belassen wird.

2.9 Unterschiede nach Patientengruppen hinsichtlich der geförderten Drainagemenge:

**Abb. 21: Drainagemenge in ml**



Signifikanz (2-seitig) nach Mann-Whitney-U: **p = 0,645**

**Zusammenfassung von Fällen**

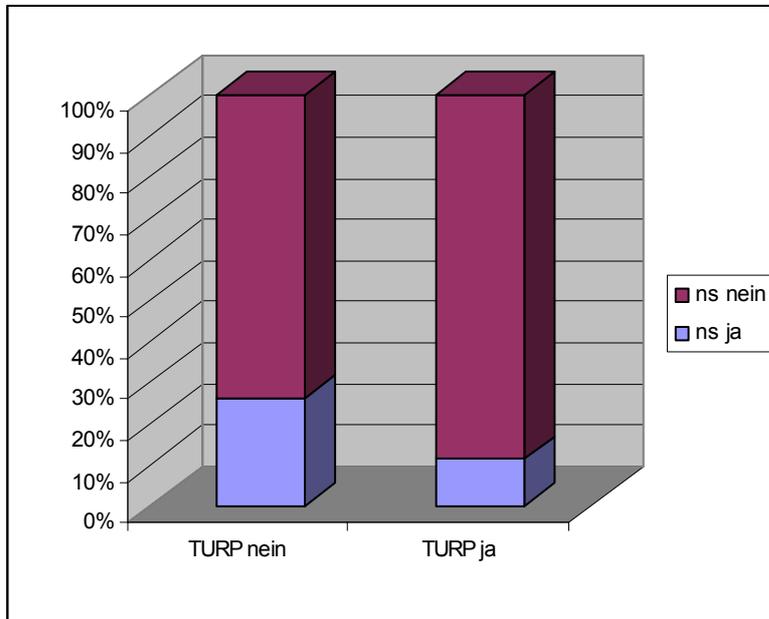
Drainagemenge in ml:

	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
nein	154	883,00	490,00	90	13565
ja	10	555,50	440,00	140	1810
Insgesamt	164				

Die von der Wunddrainage geförderten Mengen an Flüssigkeit unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.

## 2.10 Vergleich des Operationsverlaufs im Hinblick auf eine mögliche nervschonende Operation

**Abb. 22: OP nervschonend ja/ nein**



Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,005**

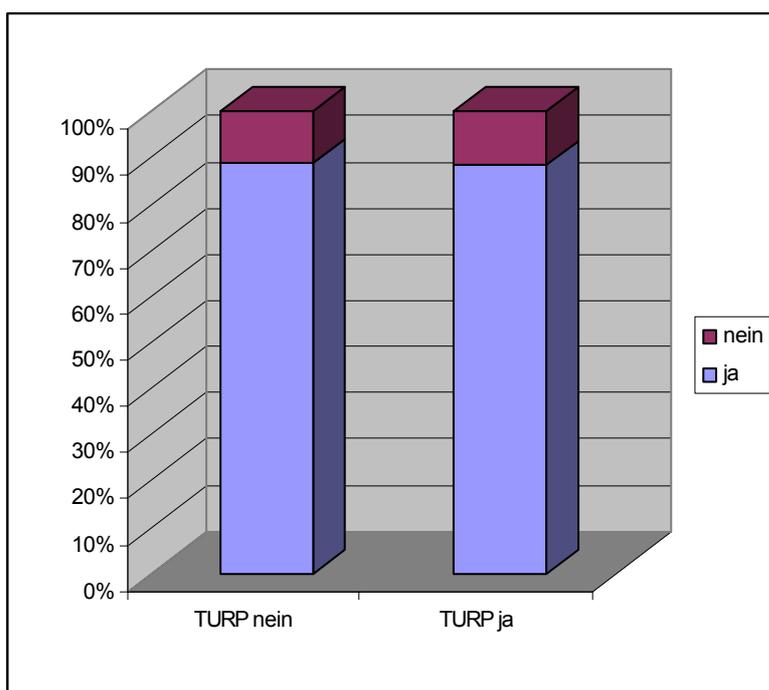
	<b>TURP nein</b>	<b>TURP ja</b>
<b>nervschonend ja</b>	26,2%	11,5%
<b>nervschonend nein</b>	73,8%	88,5%
<b>Verarbeitete Fälle</b>	1148	96

Hinsichtlich des der nervschonenden Operation, wird ein mit  $p < 0,01$  hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich. Die nicht mit einer TURP vorher behandelten Patienten wurden zu 26,6 % nervschonend operiert, wohingegen die bereits mit einer TURP vorbehandelten Patienten nur zu 11,5 % nervschonend und damit wahrscheinlich potenterhaltend operiert wurden. Dies ist möglicherweise auf ein durch die Voroperation verändertes Operationsfeld im TURP Kollektiv zurückzuführen, oder, weil die Patienten aufgrund einer vorbestehenden Impotenz keinen Wunsch nach Nerverhaltung hatten.

## 2.11 Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven bezüglich einer gegebenen Falles durchgeführten pelvinen Lymphadenektomie (PLA)

Auf eine pelvine Lymphadenektomie wurde verzichtet, wenn sowohl der PSA Wert unter 10 ng/ml lag, der Gleason Score < 6 betrug, weniger als 5 von 6 entnommenen Biopsien befallen waren und die digital rektale Untersuchung (DRU) unauffällig war. In allen anderen Fällen wurde die Lymphadenektomie durchgeführt.

**Abb. 23: Pelvine Lymphadenektomie ja/ nein**



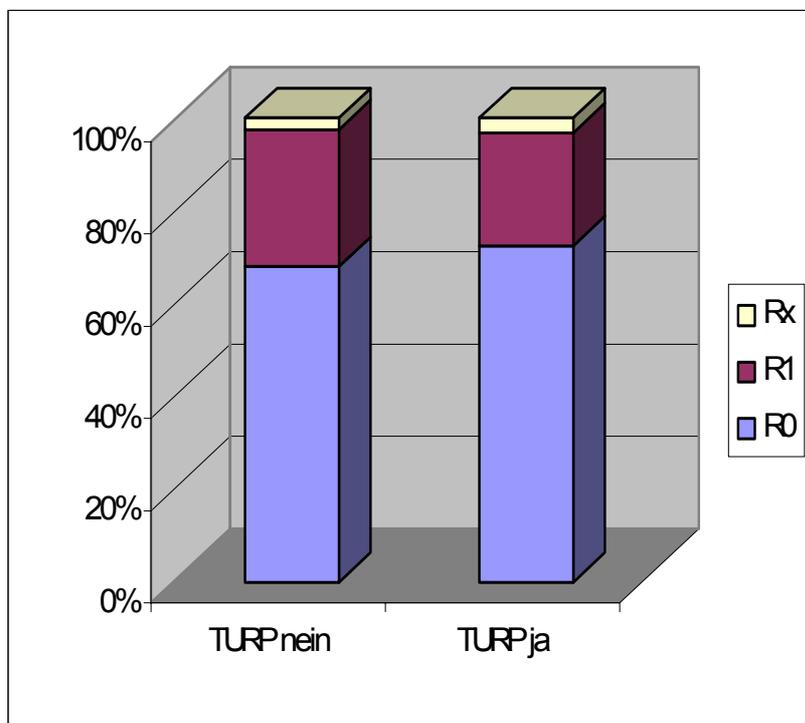
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,957**

PLA	TURP nein	TURP ja
ja	88,8%	88,5%
nein	11,2%	11,5%
<b>Verarbeitete Fälle</b>	1150	96

Bezüglich der im Falle einer nicht anderweitig (s.o.) auszuschließenden Lymphknotenmetastasierung durchgeführten operativen pelvinen Lymphknoten-Adenektomie (OP PLA) werden mit  $p > 0,05$  keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven deutlich. In 88,5 % bzw. 88,8% der Fälle wird eine PLA durchgeführt .

2.12 Prozentuale Verteilung eventuell verbleibender Residualtumoren nach durchgeführter radikaler Prostatektomie

**Abb. 24: Residualtumorstadien R0 – Rx**



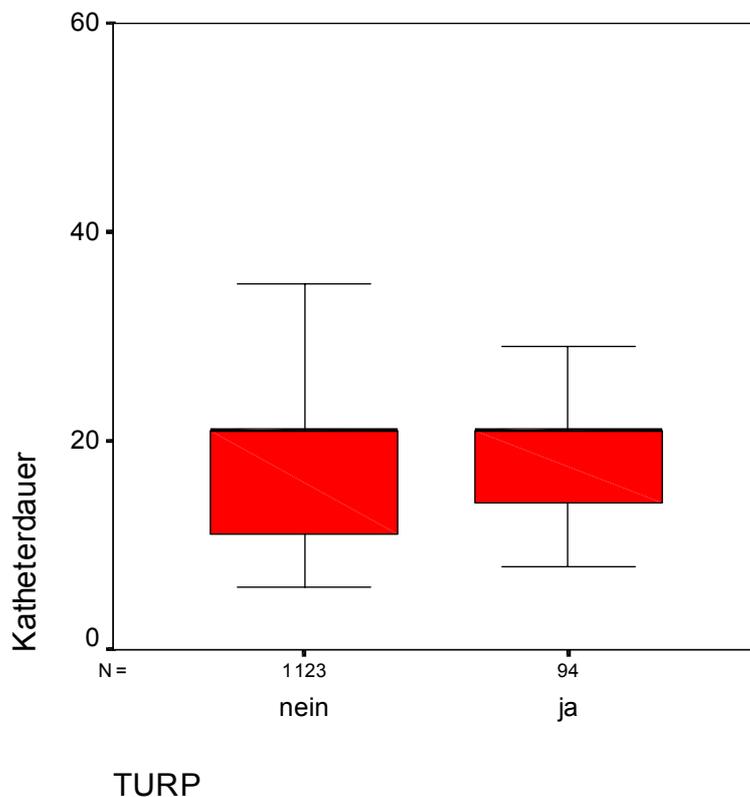
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,569**

	TURP nein	TURP ja
<b>R 0</b>	68,1%	72,6%
<b>R 1</b>	29,3%	24,2%
<b>R x</b>	2,6%	3,2%
<b>Verarbeitete Fälle</b>	1134	95

Auch hinsichtlich postoperativ verbleibender Tumorresiduen besteht mit  $P > 0,05$  kein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Aspektes der Operabilität. 68,1 (TURP/nein), bzw. 72,6% (TURP/ja) der Patienten konnten im Gesunden reseziert werden. Bei 29,3 (TURPnein), bzw. 24,2% der Operierten verblieb Resttumor der Größe R1. Bei 2,6 (TURP/nein), bzw. 3,2% (TURP/ja) der Patienten konnte das Residualtumorstadium nicht beurteilt werden.

2.13 Darstellung der postoperativen Katheterverweildauer beider Patientenkollektive (TURP ja/nein) im Vergleich

**Abb. 25: Katheterverweildauer**



Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,016**

**Zusammenfassung der Fälle:**

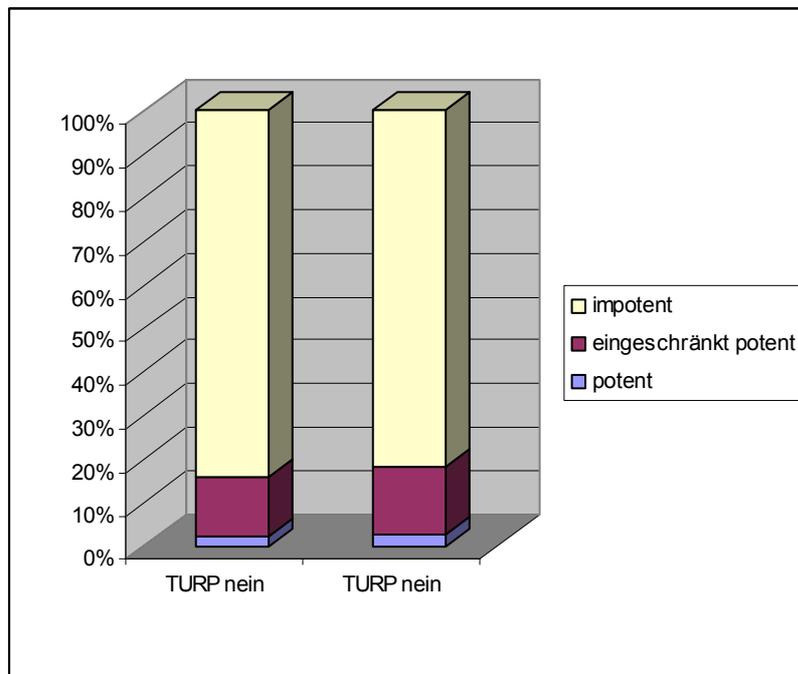
Katheterverweildauer in Tagen:

TURP	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Nein	1123	17,34	21,00	6	90
Ja	94	18,70	21,00	8	29
Insgesamt	1217	17,45	21,00	6	90

Die beiden Vergleichskollektive unterscheiden sich mit  $p < 0,05$  signifikant hinsichtlich der postoperativen Katheterverweildauer. Dabei verbleibt der Katheter bei den TURP vorbehandelten Patienten im Mittel 18,7 Tage und damit 1,5 Tage länger, als beim Kollektiv der nicht TURP vorbehandelten Patienten (im Mittel 17,34). Dies ist auf eine gehäuft auftretende Anastomoseninsuffizienz zurückzuführen, welche am 10. postoperativen Tag routinemäßig kontrolliert wird und ein längeres Verbleiben des Katheters nach sich zieht.

## 2.13 Vergleich der postoperativen Potenz innerhalb beider Patientenkollektive

**Abb. 26: Potenz postoperativ**



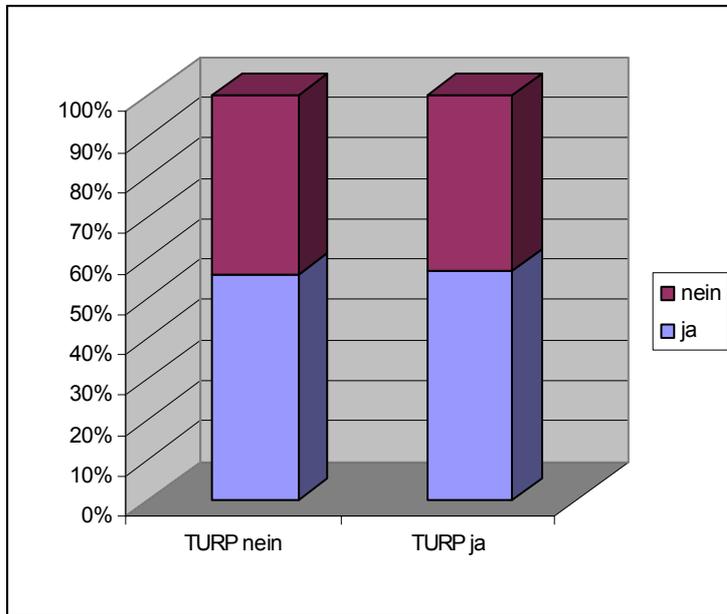
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests:  $p = 0,280$

Potenz	TURP nein	TURP ja
Potent	2%	2,6%
eingeschränkt potent	13,8%	15,4%
impotent	84,2%	82%
Verarbeitete Fälle n	833	78

Trotz der vorher gezeigten Unterschiede im Hinblick auf die Möglichkeit einer nervschonenden Operation zeigt sich postoperativ schließlich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Potenz der Patienten beider Kollektive.

22. Darstellung der erhobenen Daten bezüglich der Zufriedenheit der Patienten mit ihrer postoperativen Potenz

**Abb. 27: Potenz - Zufriedenheit**



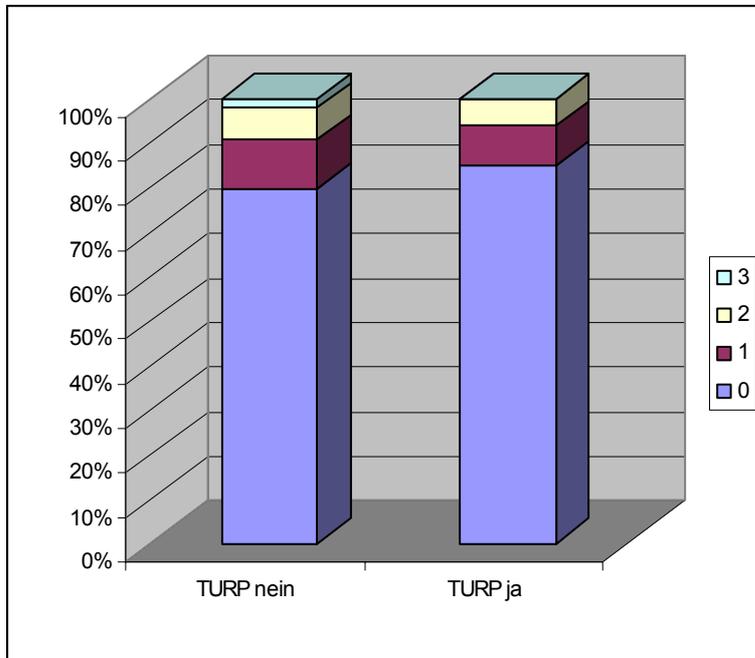
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,578**

	<b>TURP nein</b>	<b>TURP ja</b>
<b>Ja</b>	52,8%	56,5%
<b>Nein</b>	42,2%	43,5%
<b>Verarbeitete Fälle</b>	779	69

Auch hinsichtlich der Zufriedenheit mit der postoperativen Potenz besteht zwischen den beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied. Dabei sind über die Hälfte der Patienten beider Kollektive zufrieden.

2.15 Vergleichende Darstellung der postoperativen Kontinenz der TURP –vorbehandelten und der nicht-TURP-vorbehandelten Patienten

**Abb. 28: Kontinenz postoperativ**



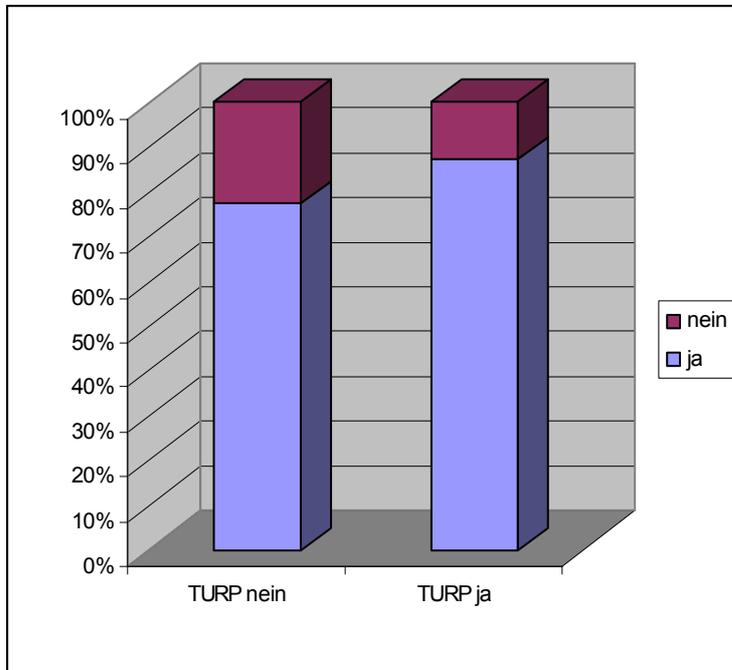
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,496**

Kontinenz	TURP nein	TURP ja
<b>0</b>	79,8%	85%
<b>1</b>	10,9%	8,8%
<b>2</b>	7,1%	6,2%
<b>3</b>	2,2%	0%
<b>Verarbeitete Fälle</b>	871	80

Mit  $p > 0,05$  sind auch bezüglich der postoperativen Kontinenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichskollektiven erkennbar.

2.16 Darstellung der Zufriedenheit mit der postoperativen Kontinenz bei beiden Kollektiven im Vergleich

**Abb. 29: Kontinenz - Zufriedenheit**



Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,120**

Zufriedenheit	TURP nein	TURP ja
<b>Ja</b>	77,4%	87,1%
<b>Nein</b>	22,6%	12,9%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	800	70

Auch hinsichtlich der Zufriedenheit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven.

2.17 Darstellung der Komplikationen der radikalen Prostatektomie im intra-, peri- und postoperativen Verlauf bei Patienten mit und ohne vorherige TURP

**Tab. 12: Komplikationen**

Komplikationen	TURP nein		TURP ja		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Lymphozelen	121	10,5	10	10,4	131	10,5
Hämatome/ postoperative Blutungen	34	3,0	1	1,0	35	2,8
Wundinfektion	29	2,5	3	3,1	32	2,6
Rektale Verletzungen	12	1,0	2	2,1	14	1,1
N. obturatorius Läsionen	10	0,9	2	2,1	12	1,0
Re-Operation	11	1,0	-	-	11	0,9
Symptomatischer Harnwegsinfekt	9	0,8	1	1,0	10	0,8
Bein- oder Beckenvenenthrombose	9	0,8	-	-	9	0,7
Katheter – Fehllage	7	0,6	-	-	7	0,6
Lungenembolie	6	0,5	-	-	6	0,5
Pneumonie	5	0,4	-	-	5	0,4
Meralgia Parästhetica (Inguinaltunnelsyndrom)	5	0,4	-	-	5	0,4
Urether Läsion	4	0,3	-	-	4	0,3
Respiratorische Insuffizienz	4	0,3	-	-	4	0,3
Makromämaturie	3	0,3	1	1,0	4	0,3
Endoskopisch zu koagulierende Makrohämaturie	1	0,1	-	-	1	0,1

Subileus	2	2	1	1,0	3	0,2
Ileus	0	0	1	1,0	1	0,1
Peritonitis	2	0,2	-	-	2	0,2
Plexus Brachialis Parese	1	0,1	-	-	1	0,1
Sepsis	1	0,1	-	-	1	0,1
Andere Komplikationen	9	0,8	2	2,1	11	0,9
Gesamtzahl aller Komplikationen	9	0,8	2	2,1	309	24,8
Gesamtzahl aller bearbeiteten Fälle	207	18,0	17	17,7	224	18,0

Mit 10,5% bei insgesamt 24,5% Komplikationen überhaupt, stellt der Anteil der aufgetretenen Lymphozelen nahezu die Hälfte aller aufgetretenen Komplikationen. Dabei stehen sich die Vergleichskollektive nicht unterschiedlich gegenüber. Das häufige Vorkommen von Lymphozelen könnte jedoch auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß jede sonografisch geortete Lymphozele gezählt wurde, wobei die Meisten jedoch sehr klein waren (<50ml).

Die zweit häufigste Komplikation stellt die postoperative Entwicklung eines Hämatoms im Wundbereich dar und, bzw. durch postoperative Blutungen. Im Kollektiv der TURP/ja Patienten geschah dies in 3% der Fälle , im TURP/nein Kollektiv nur in 1%.

Ähnlich selten waren auch alle anderen verzeichneten Komplikationen.

Eine Wundinfektion entwickelte sich im TURP/ja Kollektiv bei 3,1% der Operierten und im TURP/nein Kollektiv bei 2,5% der operierten Patienten

Rektale Verletzungen waren mit 2,1% aller Fälle des TURP/ja Kollektivs doppelt so häufig, wie im TURP/nein Kollektiv mit 1%.

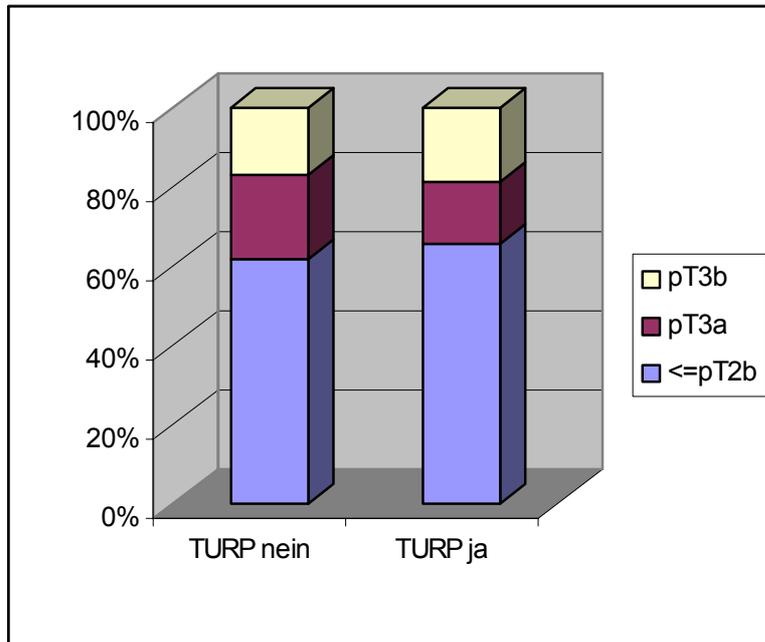
Auch Läsionen des Nervus obturatorius waren mit 2,1% im Kollektiv TURP/ja etwa doppelt so häufig wie im Kollektiv TURP/nein.

Viele der verzeichneten Komplikationen des TURP/nein Kollektivs traten dafür jedoch im TURP/ja Kollektiv überhaupt nicht auf, wie etwa Die Notwendigkeit einer Reoperation (im TURP/nein Kollektiv war eine solche bei 11 der beobachteten Patienten und damit 1% der Fälle vorgenommen worden), Becken- oder Beinvenenthrombosen (TURP/nein: 0,8%), symptomatische Harnwegsinfekte, Lungenembolie (TURP/nein: 0,5%), Pneumonie, Meralgia Paresthetica, Urether Verletzungen etc.

### 3. Histologie

#### 3.1 Unterschiedliche Verteilungen innerhalb der pT Klassifikation, aufgeteilt in 3 Kategorien : $\leq$ pT2; $\geq$ pT3b; pT3a

Abb. 30: pT Klassifikation in 3 Kategorien:



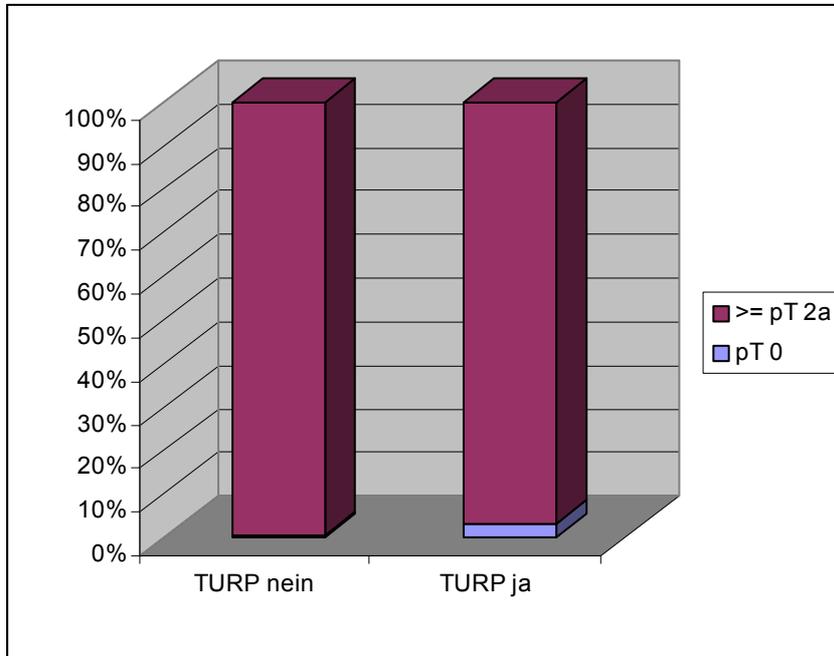
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,543**

	TURP nein	TURP ja
$\leq$ pT2b	61,9%	65,6%
$\geq$ pT3b	16,7%	18,8%
PT3a	21,3%	15,6%
Verarbeitete Fälle n	1147	96

Die Verteilung der verschiedenen pT-Stadien ( $\leq$ pT2,  $\geq$ pT3b und pT3a) innerhalb eines Kollektivs scheint mit  $p > 0,05$  nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Patientenkollektiven. Kein Kollektiv ist also vorwiegend mit weiter fortgeschrittenen Stadien betroffen, oder verschont.

### 3.2 Patientenkollektive im Vergleich bezüglich der kompletten Tumorentfernung durch die Stanzbiopsie

**Abb. 31: pT 0 bei TURP +/-**



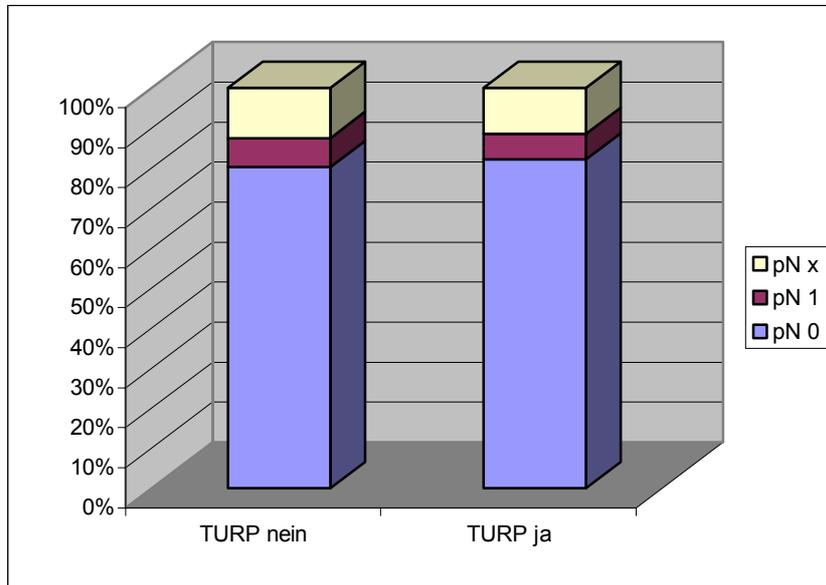
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,033**

	<b>TURP nein</b>	<b>TURP ja</b>
<b>pT 0</b>	0,5%	3,1%
<b>&gt;= pT 2a</b>	99,5%	96,9%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	1146	96

In 3,1% der beobachteten Fälle innerhalb des TURP-Vorbehandelten-Kollektivs wurde durch die aus diagnostischen Gründen durchgeführte Stanzbiopsie der Tumor komplett entfernt (pT0), hingegen wurde innerhalb des Kollektivs der Nicht-Vorbehandelten der Tumor nur in 0,5% der Fälle in toto getroffen und entfernt.

### 3.3 Prozentuale Verteilung innerhalb der Vergleichskollektive (TURP +/-) im Hinblick auf den Lymphknotenbefall

**Abb. 32: Lymphknotenbefall**



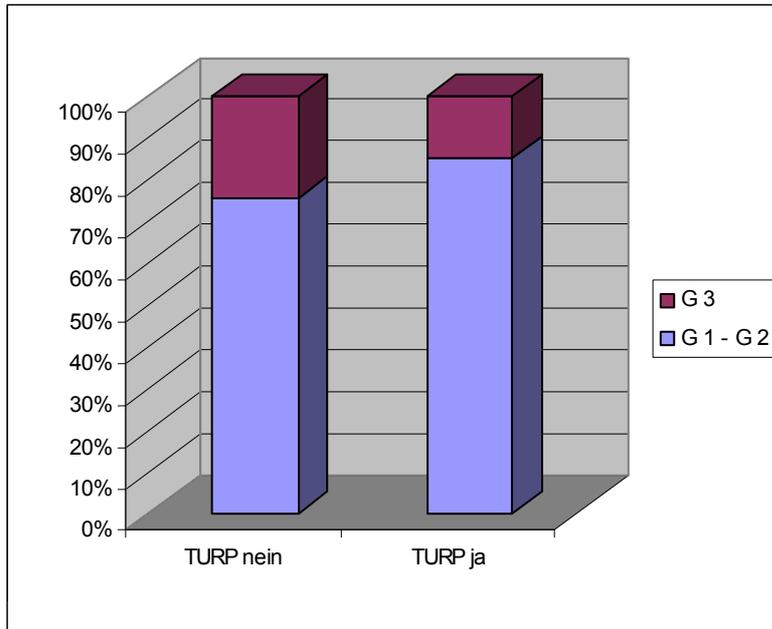
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,892**

	TURP nein	TURP ja
<b>pN 0</b>	80,3%	82,3%
<b>pN 1</b>	7,2%	6,3%
<b>pN x</b>	12,5%	11,5%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	1149	96

Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls im Rahmen des Prostatakarzinoms besteht mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven.

3.4 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Stadien des Tumor Grading unter Einteilung in 2 Kategorien: G1 – G2 und G3 zur Gunsten der Übersichtlichkeit

**Abb. 33: Grading 2 Kategorien**



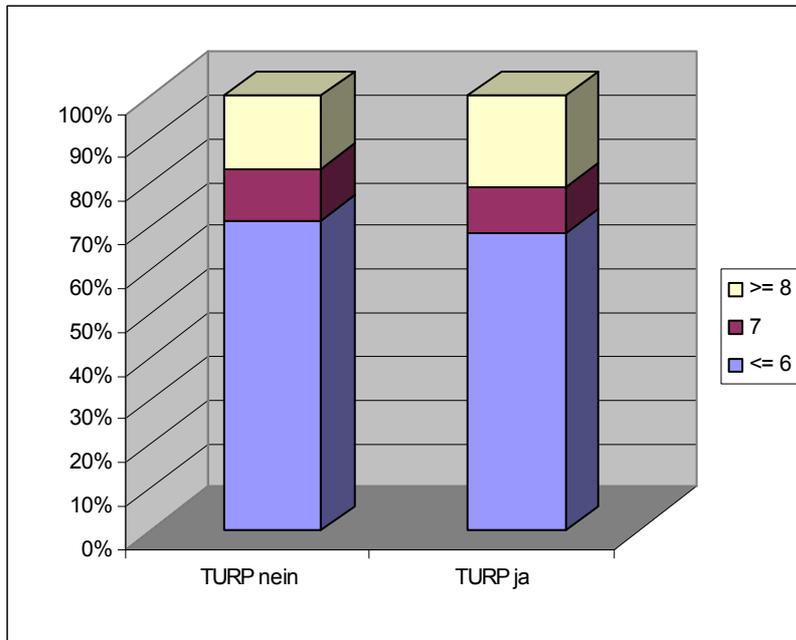
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,035**

Tumorgrad	TURP Nein	TURP ja
<b>G 1 - G 2</b>	75,7%	85,3%
<b>G 3</b>	24,3%	14,7%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	1140	95

Teilt man zu Gunsten der Übersichtlichkeit die Grading – Stadien in 2 Kategorien (G1-2 und G3) auf, so ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven mit einem im Verhältnis etwa 10% höheren Anteil von G3 Tumoren im Kollektiv der nicht TURP Vorbehandelten, was auch statistisch signifikant erscheint.

3.5 Darstellung der unterschiedlichen Verteilung der Gleason Score Kategorien innerhalb der Kollektive im Vergleich

**Abb. 34: Histo Gleason Score 3 Kategorien**



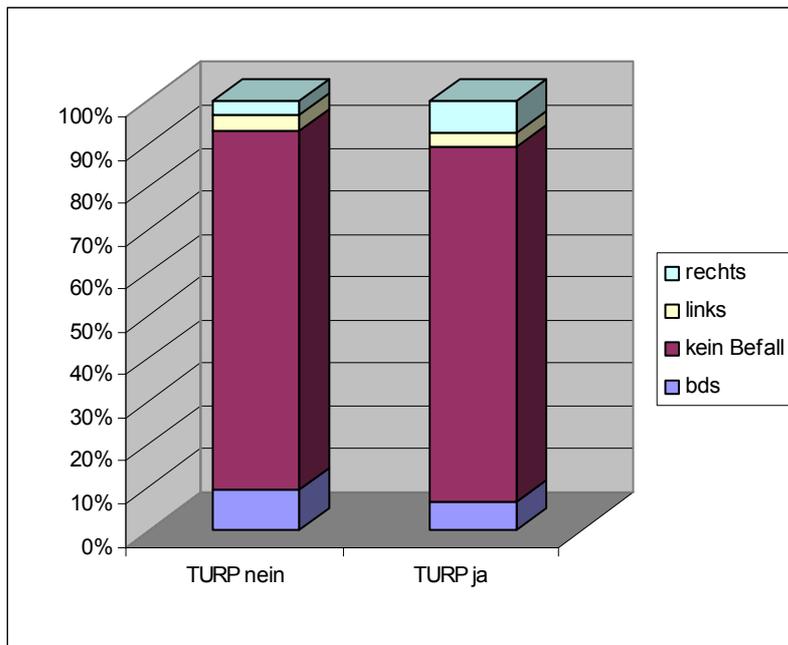
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,139**

	<b>TURP nein</b>	<b>TURP Ja</b>
<b>&lt;= 6</b>	71,4%	68,4%
<b>7</b>	11,8%	10,5%
<b>&gt;= 8</b>	16,8%	21,1%
<b>Verarbeitete Fälle n</b>	594	38

Teilt man die verschiedenen Gleason Scores, welche normalerweise auf einer Skala von 2 bis 10 gehen, in 3 Gruppen ein (2-6: gut differenziert; 7 (aus 3+4 oder 4+3): mäßig differenziert und 8 – 10 schlecht differenziert), so ergibt sich mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven.

### 3.6 Darstellung des eventuell unterschiedlichen Befalls der Samenblasen bei beiden Patientenkollektiven

**Abb. 35: Samenblasenbefall**



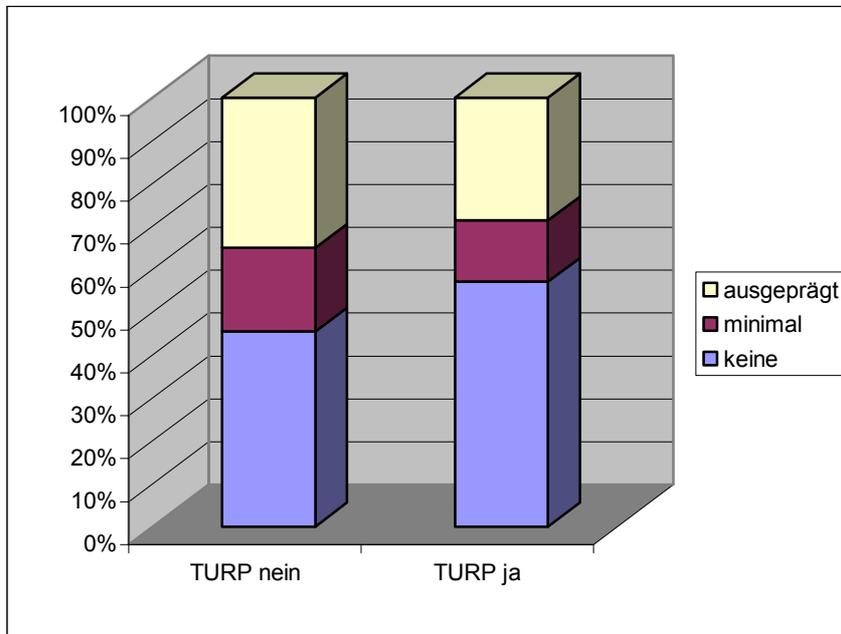
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,299**

Samenblasenbefall	TURP Nein	TURP ja
bds	9,4%	6,4%
kein Befall	83,6%	82,8%
links	3,6%	3,3%
rechts	3,4%	7,5%
Verarbeitete Fälle n	1105	93

Mit  $p > 0,05$  kann nicht von einem signifikant unterschiedlichen Befall der Samenblasen beider Kollektive gesprochen werden, wobei festgestellt werden konnte, daß in beiden Gruppen, ob vorangegangene TURP oder nicht, zwischen 82,6 und 82,8 % der Patienten keinen Samenblasenbefall aufweisen.

### 3.9 Betrachtung der Inkarzeration der Perineuralscheiden bei beiden Patientenkollektiven im Vergleich

**Abb. 36: Perineuralscheiden**



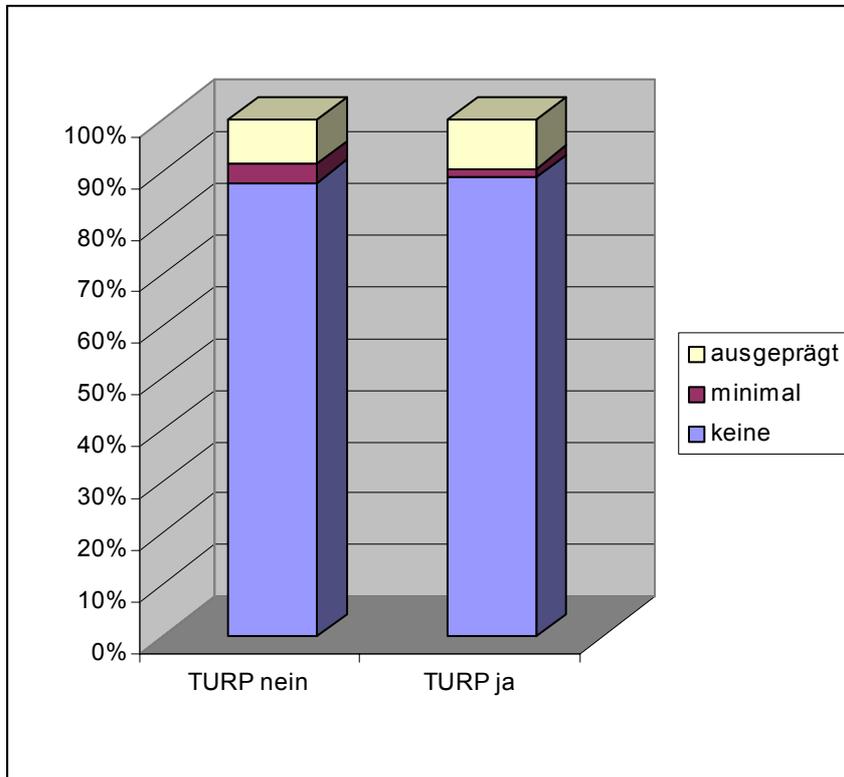
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,284**

Perineuralscheideninfiltration	TURP Nein	TURP ja
keine	45,5%	57,1%
minimal	19,5%	14,3%
ausgeprägt	35%	28,6%
<b>Verarbeitete Fälle</b>	694	49

Wie auch beim Aspekt der Samenblaseninfiltration durch den Tumor, ergibt sich bei der vergleichenden Betrachtung der Perineuralscheideninfiltration kein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Aspektes der Tumorausdehnung zwischen beiden Vergleichskollektiven.

3.10 Darstellung der Unterschiede bezüglich einer vorkommenden Lymphangiome zwischen den Vergleichskollektiven

**Abb. 37: Lymphangiome**



Asymptotische Signifikanz (2-seitig) gemäß Chi-Quadrat-Tests: **p = 0,770**

Lymphangiome	TURP Nein	TURP ja
Keine	87,8%	88,7%
Minimal	3,7%	1,9%
Ausgeprägt	8,4%	9,4%
Verarbeitete Fälle	699	53

Mit  $p > 0,05$  besteht auch keine unterschiedlich ausgeprägte Lymphangiome zwischen den TURP –vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten, wobei in etwa 88% keine Lymphangiome festgestellt wird.

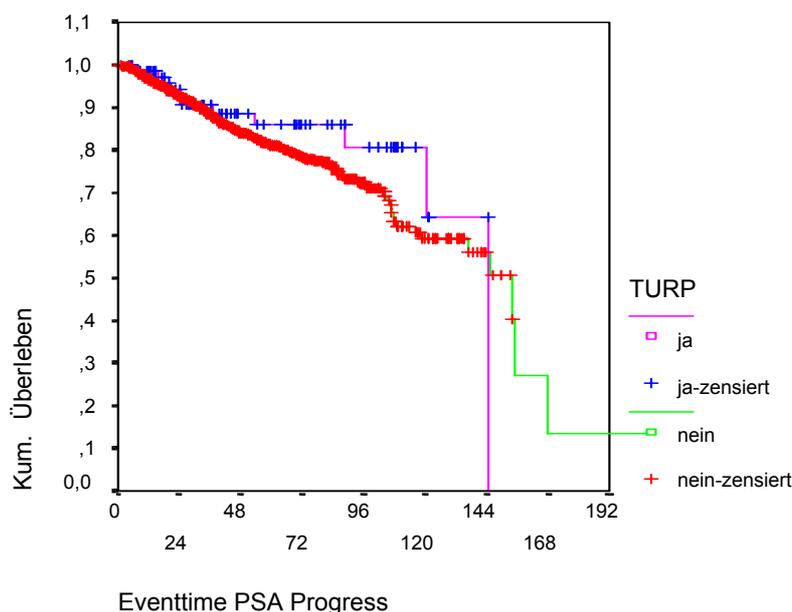
## 4. Prognose

Um Aussagen bezüglich einer eventuell unterschiedlichen Prognose für die Patienten der beiden Kollektive machen zu können, wurden im Folgenden Kaplan-Mayer-Analysen erstellt. Diese zeigen in Form zweier Kurven die jeweilige kumulative Wahrscheinlichkeit für das Eintreten bestimmter Ereignisse innerhalb eines Kollektivs, welche die Prognose beeinflussen.

### 4.1 PSA Progress bei TURP +/-

Event ist hier der Eintritt eines PSA Anstieges. Tritt ein solcher ein, so handelt es sich um unzensierte Daten.

**Abb. 38: PSA Progress bei TURP +/-**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
<b>Nein</b>	897	166	861	4,01
<b>Ja</b>	80	11	80	0
<b>Gesamt</b>	977	177	941	3,68

### Signifikanz gemäß Log Rank Test: $p = 0,0680$

Die mittlere Zeit bis zum Eintritt eines PSA Anstieges im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten betrug 163,1 Monate (Beobachtung bis maximal 175,7).

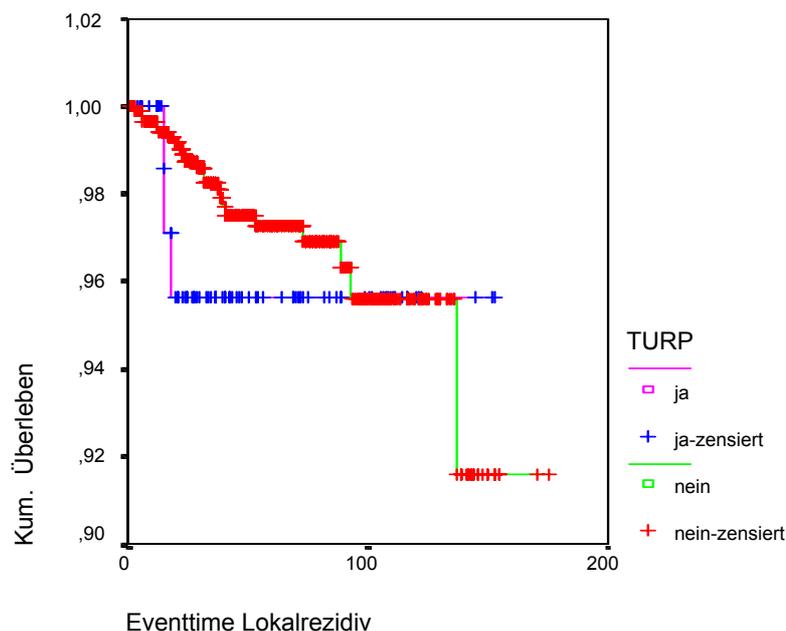
Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten konnte dieser Wert nicht bestimmt werden, da im gesamten Kollektiv innerhalb des beobachteten Zeitraumes nicht genügend Fälle mit dem Ereignis eines PSA Progress verzeichnet wurden.

Bezüglich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit ist mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen. Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten besteht mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 4,01 % also insgesamt kein signifikant höheres Risiko, in den Progreß zu kommen als für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten.

## 4.2 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs bei TURP +/-

Im folgenden ist die kumulative Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu erleiden zum einen innerhalb des Kollektivs der TURP-Vorbehandelten und zum Anderen innerhalb des Kollektivs der Nicht-TURP-Vorbehandelten dargestellt. Dabei stellt der Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidives gemessen in Monaten seit dem Zeitpunkt der Diagnose –Stellung das „Event“, also das entscheidende Ereignis dar, welches die Daten als „nicht zensiert“ gelten läßt.

**Abb. 39: Lokalrezidive bei TURP +/-**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
Nein	897	22	875	2,45%
Ja	80	3	77	3,75%
Gesamt	977	25	952	2,56%

**Signifikanz gemäß Log Rank Test:  $p = 0,5130$**

Mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 168,6 Monate (Beobachtung bis maximal 175,7).

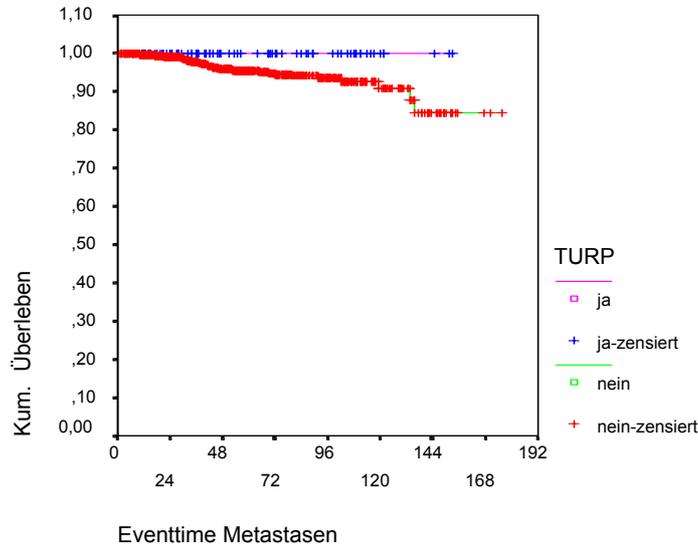
Mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten: 147,0 Monate (Beobachtung bis maximal 153,0).

Auch hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs besteht zwischen beiden Kollektiven mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied. Dabei erleiden Patienten des TURP-Vorbehandelten Kollektivs in 3,75 % und nicht TURP-Vorbehandelte Patienten 2,45 % der Fälle ein Lokalrezidiv.

### 4.3 Metastasen bei TURP +/-

Betrachtung der kumulativen Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Laufe von Monaten beim TURP –vorbehandelten Kollektiv im Vergleich zum Kollektiv der Nicht-TURP-Vorbehandelten

**Abb. 40: Metastasen bei TURP +/-**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	PSA Anstieg Fälle in %
<b>Nein</b>	897	36	861	95,99%
<b>Ja</b>	80	0	80	100%
<b>Gesamt</b>	977	36	941	96,32%

**Signifikanz gemäß Log Rank Test: p = 0,0680**

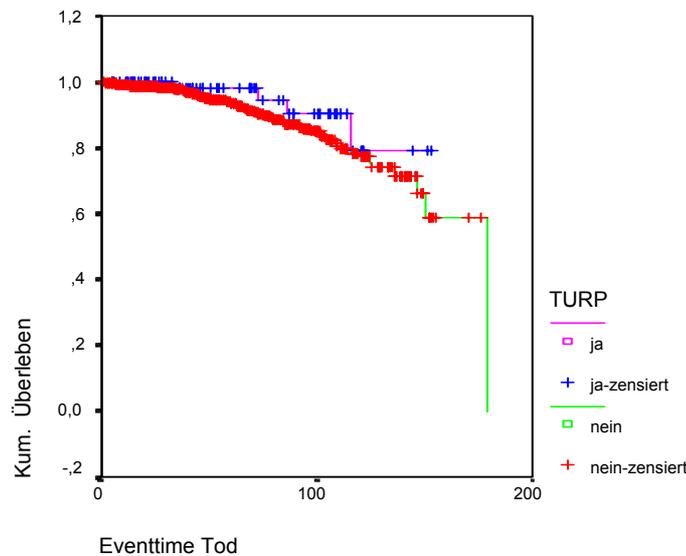
Mittlere Zeit bis zum Auftreten von Metastasen im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 163,1 Monate (Beobachtung bis maximal 175,7). Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten konnte dieser Wert nicht bestimmt werden, da im gesamten Kollektiv innerhalb des beobachteten Zeitraumes kein Auftreten von Metastasen verzeichnet wurde.

Für die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen gilt ebenfalls mit  $p > 0,05$ , daß es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven gibt. Zwar wurde im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten im beobachteten Zeitraum nicht ein Patient mit aufgetretenen Metastasen registriert, wohingegen im Vorbehandelten Kollektiv 36 Fälle auftraten, jedoch bestehen Unterschiede hinsichtlich der Größe der beobachteten Kollektive. Bei den Nicht-Behandelten wurden  $n = 897$  Patienten beobachtet, wovon 4,01 % Metastasen aufwiesen. Bei den Vorbehandelten dagegen wies zwar kein Patient im beobachteten Zeitraum Metastasen auf, es konnten jedoch nur  $n = 80$  Patienten beobachtet werden. Dennoch zeigt sich eine wenn auch nicht signifikante Tendenz, Metastasen zu bekommen im Kollektiv der Nicht-Vorbehandelten.

#### 4.4 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Todes bei TURP +/-

Im Folgenden wurden anhand einer Kaplan-Meier-Analyse je eine Kurve berechnet für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten und für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten, welche die kumulative Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Todes aus beliebiger Ursache darstellt.

**Abb. 41: Tod bei TURP +/-**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
Nein	899	75	824	8,34%
Ja	80	4	76	5,0%
Gesamt	979	79	900	8,07%

#### Signifikanz gemäß Log Rank Test: $p = 0,2285$

Mittlere Zeit bis zum Tod des Patienten im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 149,2 Monate (Beobachtung bis maximal 179,0).

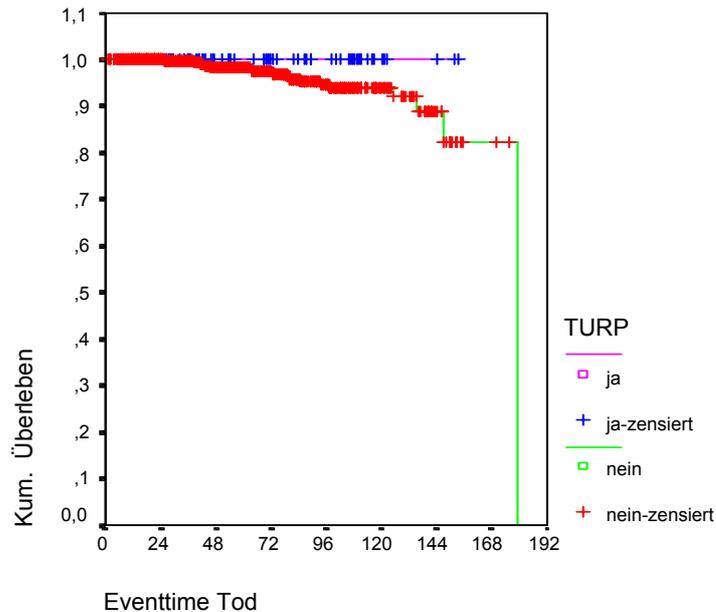
Mittlere Zeit bis zum Tod des Patienten im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten: 140,9 Monate (Beobachtung bis maximal 153,0).

Mit  $p > 0,05$  besteht wieder kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven hinsichtlich de Eintritts des Todes aus beliebiger Ursache. Das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten weist mit 8,34 % jedoch wiederum gegenüber dem Kollektiv der TURP-Vorbehandelten mit 5 % eine um 3,34 % höhere Todesrate auf. Daraus läßt sich auch hier wieder eine Tendenz erkennen und ableiten, wenn sie auch satistisch nicht signifikant ist.

#### 4.5 Kumulative Wahrscheinlichkeit, des Todes am Prostatakarzinom bei TURP +/-

In folgender Kaplan-Meier-Analyse wurde je für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten und für das Kollektiv der Nicht-TURP-Vorbehandelten die kumulative Wahrscheinlichkeit für den Eintritt des Todes in Monaten nach Stellung der Diagnose berechnet und dargestellt

**Abb. 42: Tod am PC bei TURP +/-**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
Nein	899	23	876	2,56%
Ja	80	0	80	0%
Gesamt	979	23	956	2,35%

**Signifikanz gemäß Log Rank Test:  $p = 0,1412$**

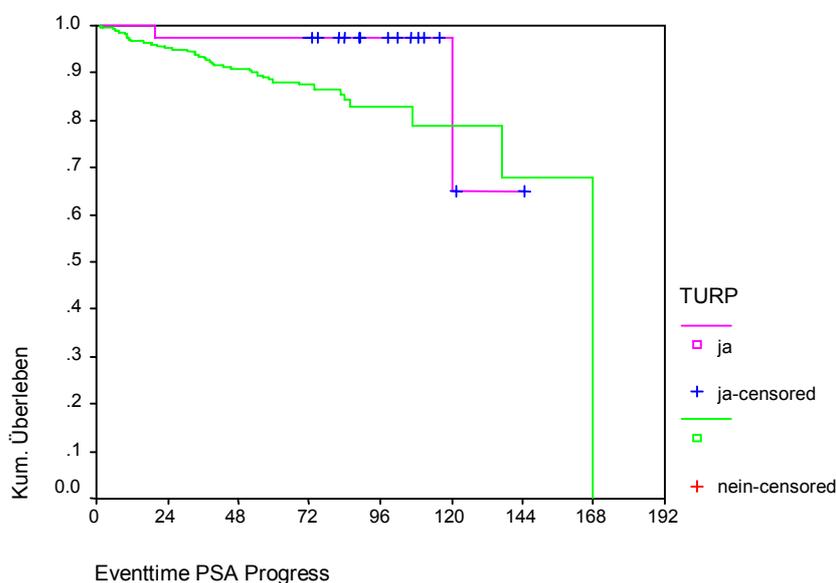
Mittlere Zeit bis zum Tod des Patienten am Prostatakarzinom im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 167,9 Monate (Median: 179,0). Innerhalb des Kollektives der TURP-Vorbehandelten, ist es im Beobachteten Zeitraum nicht zu einem Ereignis des Todes durch das Prostatakarzinom gekommen. Hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit besteht auch bezüglich eines Todes durch das Prostatakarzinom zwischen beiden Kollektiven mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied. Innerhalb des Kollektivs der TURP-Vorbehandelten kam es im beobachteten Zeitraum wiederum zu keinem Ereignis oder „event“, wohingegen das Kollektiv der nicht Vorbehandelten 23 Fälle, welche 2,56 % entsprechen zu verzeichnen hatte.

Um festzustellen, ob es unterschiedliche Prognosen für die Vergleichskollektive gibt, wenn man die Patienten einzelner Tumorstadien vergleicht, wurden die Kollektive in 3 Kategorien aufgeteilt ( $\leq$ pT2b; pT3a,  $\geq$ pT3b)

#### 4.6 Wahrscheinlichkeit eines PSA Progresses für Patienten mit Tumoren $\leq$ pT2b

Folgende Kaplan - Meier - Analyse vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit, in einen PSA - Progress zu geraten für Patienten mit Tumoren der Stadien  $\leq$  2b der Kollektive TURP/ja und TURP/nein .

**Abb. 43: PSA Progress bei  $\leq$ p2b für TURP ja/nein**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
<b>Nein</b>	527	51	476	9,68
<b>Ja</b>	51	2	49	3,92
<b>Gesamt</b>	578	53	525	9.17

#### Signifikanz gemäß Log Rank Test: 0,152

Mittlere Zeit bis zum Eintritt eines PSA Anstieges im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 141.2 Monate (Median: 168.0 Monate).

Im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten betrug die mittlere Zeit bis zum PSA – Progress 133,5 Monate.

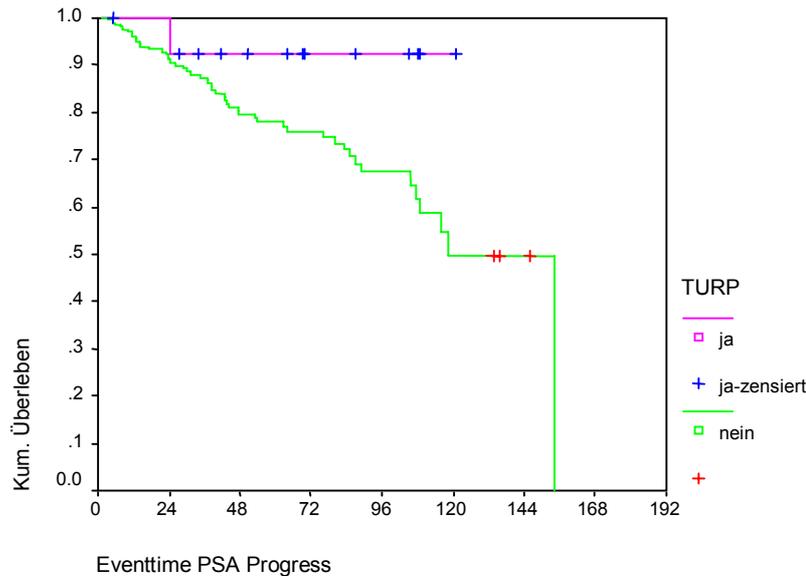
Bezüglich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit ist mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen.

Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten besteht mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 3.92 % gegenüber sogar 9,68% beim TURP/nein Kollektiv, kein signifikant höheres Risiko, in den Progreß zu kommen als für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten.

#### 4.7 Wahrscheinlichkeit eines PSA Progresses für Patienten mit Tumoren $\leq$ pT2b

Folgende Kaplan - Meier - Analyse vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit, in einen PSA - Progress zu geraten für Patienten mit Tumoren des Stadiums pT3a jeweils der Kollektive TURP/ja und TURP/nein .

**Abb. 44: PSA Progress bei p3a für TURP ja/nein**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
<b>Nein</b>	207	50	157	24,15
Ja	14	1	13	7.14
Gesamt	221	51	170	23.08

**Signifikanz gemäß Log Rank Test: 0,1436**

Mittlere Zeit bis zum Eintritt eines PSA Anstieges im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 111,4 Monate (Median: 118,3 Monate).

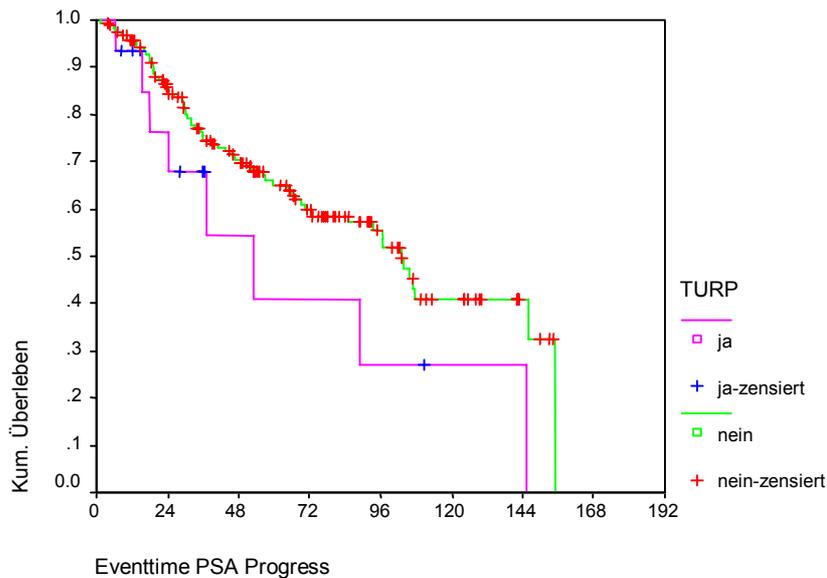
Im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten betrug die mittlere Zeit bis zum PSA – Progress 113.6 Monate (Median: 121,2).

Bezüglich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit ist mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen. Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten besteht mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 7.14 % gegenüber 24,15 % beim TURP/nein Kollektiv dennoch insgesamt kein signifikant höheres Risiko, in den Progreß zu kommen als für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten.

#### 4.8 Wahrscheinlichkeit eines PSA Progresses für Patienten mit Tumoren $\geq$ pT3b

Folgende Kaplan - Meier - Analyse vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit, in einen PSA - Progress zu geraten für Patienten mit Tumoren eines Stadiums  $\geq$ pT3b der Kollektive TURP/ja und TURP/nein .

**Abb. 45: PSA Progress bei  $\geq$ p3b für TURP ja/nein**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
<b>Nein</b>	159	64	95	40,25
<b>Ja</b>	14	1	13	53,33
<b>Gesamt</b>	221	51	170	41,38

#### Signifikanz gemäß Log Rank Test: 0,0994

Mittlere Zeit bis zum Eintritt eines PSA Anstieges im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 95,1 Monate (Median: 102,0 Monate).

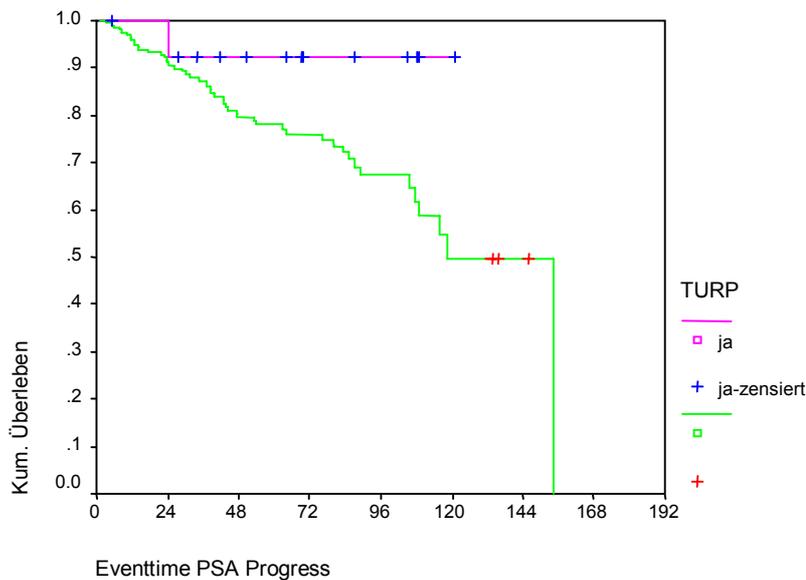
Im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten betrug die mittlere Zeit bis zum PSA – Progress 59,0 Monate (Median: 53,2).

Bezüglich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit ist mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen. Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten besteht mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 53,33 % gegenüber 40,25 % beim TURP/nein Kollektiv trotz einer ablesbaren Tendenz insgesamt kein signifikant höheres Risiko, in den Progreß zu kommen als für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten.

#### 4.9 Wahrscheinlichkeit eines PSA Progresses für Patienten mit G1-2 Tumoren

Folgende Kaplan - Meier - Analyse vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit, in einen PSA - Progress zu geraten für Patienten mit Tumoren Grade 1-2 (G1-2) der Kollektive TURP/ja und TURP/nein .

**Abb. 46: PSA Progress bei G1-2 Tumoren für TURP ja/nein**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
<b>Nein</b>	673	88	585	13.08
Ja	66	5	61	7.58
Gesamt	739	93	646	12.58

#### Signifikanz gemäß Log Rank Test: 0,1573

Mittlere Zeit bis zum Eintritt eines PSA Anstieges im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 128,7 Monate (Median: 154,0 Monate).

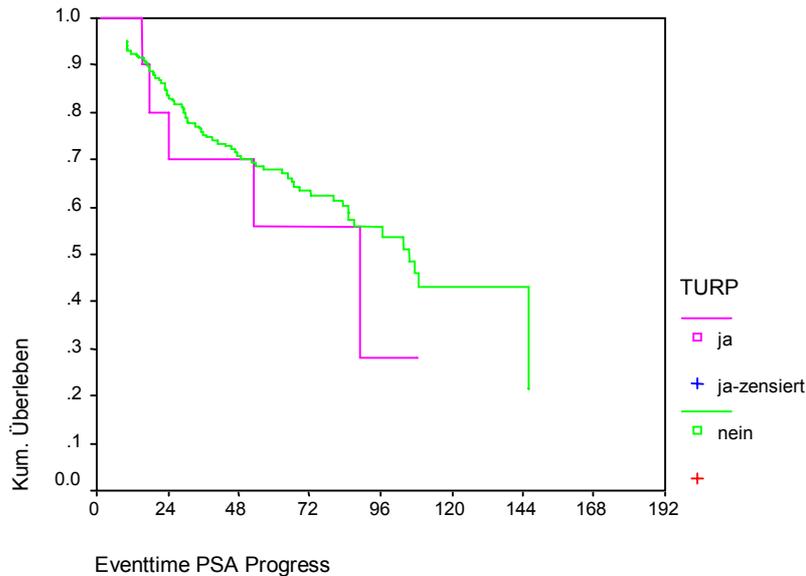
Im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten betrug die mittlere Zeit bis zum PSA – Progress 133,3 Monate (Median: 145,5).

Bezüglich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit ist mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen. Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten besteht mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 7.58 % gegenüber 13,08 % beim TURP/nein Kollektiv dennoch kein signifikant höheres Risiko, in den Progreß zu kommen als für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten.

#### 4.10 Wahrscheinlichkeit eines PSA Progresses für Patienten mit G3 Tumoren

Folgende Kaplan - Meier - Analyse vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit, in einen PSA - Progress zu geraten für Patienten mit Tumoren Grade 3 (G3) der Kollektive TURP/ja und TURP/nein .

**Abb. 47: PSA Progress bei G3 Tumoren für TURP ja/nein**



TURP	Patienten n	Progreßfälle n (Events)	Progreßfreie Patienten n	Progreßfälle in %
<b>Nein</b>	217	75	142	34,56
Ja	13	5	8	38,46
Gesamt	230	80	150	34,78

**Signifikanz gemäß Log Rank Test: 0,4856**

Mittlere Zeit bis zum Eintritt eines PSA Anstieges im Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten: 93,7 Monate (Median: 105,9 Monate).

Im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten betrug die mittlere Zeit bis zum PSA – Progress 58,4 Monate (Median: 89,1).

Bezüglich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit ist mit  $p > 0,05$  kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen. Für das Kollektiv der TURP-Vorbehandelten besteht mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 38.46 % gegenüber 34,56 % beim TURP/nein Kollektiv, also insgesamt kein signifikant höheres Risiko, in den Progreß zu kommen als für das Kollektiv der nicht TURP-Vorbehandelten.

#### 4.11 Multivariate Analyse –TURP ein unabhängiger Prognosefaktor?

Um festzustellen, ob die vorangegangene Durchführung einer TURP einen unabhängiger Prognosefaktor für radikal prostatektomierte Prostatakarzinom Patienten darstellt, wurden die genannten prognostisch relevanten Parameter mit Hilfe einer multivariaten Analyse untersucht. Dazu wurde eine Cox-Regressionsanalyse mit vorwärts Regression durchgeführt.

**Tab. 13: Verteilung der in der multivariaten Analyse verarbeiteten Fälle**

Parameter		Anzahl der Patienten	Referenzgruppe (1)	Referenzgruppe (2)
DER	nicht suspekt	199	0	
	suspekt	665	1	
TURP	nein	798	0	
	ja	66	1	
TRUS	nicht suspekt	135	0	
	suspekt	729	1	
pT-Stadium	<=pT2b	521	0	0
	=pT3a	199	1	0
	>=pT3b	144	0	1
pN-Stadium	pN0	702	0	0
	pN1	57	1	0
	pNx	105	0	1
R-Stadium	R0	581	0	0
	R1	262	1	0
	Rx	21	0	1
Grading	G0-G2	663	0	
	1=G3	201	1	
PSA-präoperativ	1=<4	201	0	0
	2=4-10	307	1	0
	4=>10	356	0	1

Insgesamt wurden 1036 Fälle verarbeitet.

**Tab. 14: Einfluß der einzelnen Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines PSA-Progresses**

Parameter		Score	df	Signifikanz p
Step 1	TURP	1.873	1	.171
	DER	4.319	1	.038
	TRUS	.024	1	.876
	PSA	6.425	2	.040
	PSA	5.818	1	.016
	PSA	4.268	1	.039
	pT3	20.882	2	.000
	pT3	.209	1	.647
	pT3	15.279	1	.000
	pN0	5.758	2	.056
	pN1	5.454	1	.020
	pNx	.484	1	.487
	pR0	3.337	2	.189
	pR1	3.143	1	.076
pRx	.030	1	.863	

Step 2	TURP	1.559	1	.212
	DER	2.321	1	.128
	TRUS	.037	1	.848
	PSA < 4	3.438	2	.179
	PSA 4-10	3.378	1	.066
	PSA > 10	.862	1	.353
	pN0	.739	2	.691
	pN1	.720	1	.396
	pNx	.027	1	.870
	pR0	.027	2	.986
	pR1	.026	1	.871
	pRx	.000	1	.995

In Step 1 ist das Grading als signifikantester Einflußfaktor auf den PSA-Progress bereits berücksichtigt.

In Step 2 wurden Grading und pT-Klassifikation bereits berücksichtigt.

Es zeigt sich daß nach Herausnahme der prognostisch signifikanten Parameter Grading und pT-Stadium kein weiterer unabhängiger Prognoseparameter mehr bleibt mit  $p > 0,05$  für alle Parameter in Step 2 .

**Tab. 15: Relative Risikofaktoren der prognostisch signifikanten Parameter**

Parameter		relativer Risikofaktor	95% Konfidenzintervall unteres Limit	95% Konfidenzintervall oberes Limit
G	G1-2	1		
	G3	2,140	1,501	3,051
pT	<=pT2b	1		
	pT3a	1,736	1,130	2,669
	>=pT3b	2,672	1,740	4,102

Insbesondere nach der Herausnahme der Tumor-Grade (G) und der pT-Klassifikation stellte sich die TURP mit  $p = 0,212$  als nicht signifikanten Prognosefaktor dar.

Hingegen spielt der Tumor Grad gemäß des WHO-Grading Systems eine mit  $p =$  signifikante Rolle bezüglich der Prognose im Sinne eines Wahrscheinlichen PSA-Anstieges. Für Patienten mit G3 Tumoren erscheint der relative Risikofaktor, einen PSA -Anstieg zu erleben um 2.14 Fach höher, als für Patienten mit G1-2 Tumoren. Auch das Tumorstadium gemäß der TNM-Klassifikation ist ein statistisch bedeutsamer prognostischer Faktor für Prostatakarzinom Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen. So zeigt die Analyse für Patienten mit Tumoren der Klasse pT3a ein um das 1,736 Fache erhöhtes relatives Risiko, einen PSA-Anstieg zu bekommen gegenüber dem der Patienten mit Tumoren der Klasse <= pT2b. Für Patienten mit Tumoren >=pT3b erhöht sich das Risiko in den PSA-Progress zu geraten sogar um das 2,672 Fache gegenüber den Patienten mit Tumoren <= pT2b.

## D. DISKUSSION

Prostatakazinome werden heute größtenteils aufgrund erhöhter PSA- Werte entdeckt. Stamey et al. berichteten von nur 10% Anteil an pT1c Karzinomen an allen diagnostizierten Prostatkarzinomen im Jahre 1988 gegenüber einem Anteil von 73% pTc1 Karzinomen im Jahre 1996 (Stamey 1998, 2412-7). Die Zahl der im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) diagnostizierten Karzinome hat im Laufe der Jahre abgenommen, was auch mit den Beobachtungen in dieser Arbeit bestätigt werden kann (siehe C. Ergebnisteil Abb.1).

Frühere Studien haben die Hypothese aufgestellt, daß Prostatakazinompatienten, die vor der Durchführung einer kurativen Therapie eine TURP bekommen, eine schlechtere Prognose haben, als Patienten ohne vorangegangene TURP, bei welchen das Karzinom durch eine Nadelbiopsie der Prostata diagnostiziert wurde.

In der Literatur wird der Einfluß der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) vor kurativer Therapie des Prostatkarzinoms kontrovers diskutiert, ebenso besteht keine einhellige Meinung über eventuell vorhandene histologische Unterschiede und unterschiedliche Tumorcharakteristika bei den TURP-vorbehandelten (TURP/ja) und nicht - TURP - vorbehandelten (TURP/nein) Patienten.

In dieser Arbeit soll der Einfluß der TURP auf Morbidität, Operabilität, Therapieverlauf und Prognose, sowie die eventuell unterschiedlichen histologischen Tumorcharakteristika untersucht werden.

Aufgrund der nicht randomisierten Auswahl der Patienten wurde das Gesamtkollektiv zunächst genauer betrachtet und die beiden Kollektive TURP/ja und TURP/nein verglichen.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag im nicht -TURP- vorbehandelten Kollektiv (TURP/nein) bei 64,7 Jahren (siehe Kap. 1.1, Abb. 1), im TURP/ja Kollektiv dagegen betrug das Durchschnittsalter 66,6 Jahre. Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Altersunterschied von etwa 2 Jahren. Diesem Unterschied ist klinisch wohl jedoch keine große Bedeutung zuzumessen. Er ist am ehesten auf die Tatsache zurück zu führen, daß ältere Männer zur Entwicklung einer benignen Prostat hyperplasie neigen, welche zu obstruktiven Harnentleerungsstörungen führt und daher eine TURP durchgeführt wird.

Ein möglicher Schluß könnte jedoch auch sein, daß die TURP - Patienten besonders häufig Tumoren entwickeln, welche obstruktive Harnentleerungsstörungen verursachen, diese Tumoren also besonders, oder anders sind. Bei der genaueren Untersuchung der histologischen Unterschiede in den Tumoren beider Patientenkollektive (siehe Kap. C.3) und im Vergleich der vorkommenden Tumorstadien konnte diese Vermutung jedoch nicht bestätigt werden (siehe auch Überlegung 3).

Des weiteren unterschieden sich einige präoperativ bestimmte Parameter ebenfalls signifikant: Im Kollektiv der nicht TURP-vorbehandelten Patienten zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Anteil der Tumoren digital-rektal palpabel und somit suspekt. Im Gegensatz dazu kam der Untersucher bei der Verwendung des transurethralen Ultraschall zur Diagnostik mit  $p=0,004$  statistisch signifikant weniger oft zur Feststellung einer suspekt erscheinenden Läsion ((suspekt TURP/nein: 17,6% gegen TURP/ja: 8,7%; siehe Abb. 8). Dies ist wohl am ehesten auf die Tatsache zurückzuführen, daß nach Durchführung einer TURP Verwachsungen und Narben am Operationsfeld zurück bleiben, welche als suspekte Indurationen getastet werden. Die Bewertung des rektalen Ultraschalls hingegen wird aufgrund der durch die TURP veränderten Morphologie eher fälschlich als nicht suspekt eingestuft (suspekt TURP/nein: 17,6% gegen TURP/ja: 8,7%). Dieses Resultat gilt es also besonders bei TURP Vorbehandelten, welche sonografisch an der Prostata untersucht werden zu bedenken. Bei der vergleichender Untersuchung verschiedener Parameter fiel des weiteren auf, daß die Patienten mit vorangegangener TURP zum Zeitpunkt der Diagnose eine kleinere und damit leichtere Prostata (siehe Abb. 4 + 5), sowie einen niedrigeren PSA-Wert hatten. Bei der Betrachtung der PSA-Werte in 3 Kategorien ( $>10$  ng/ml, 4-10 ng/ml,  $< 4$  ng/ml) zeigte sich, daß im TURP/ja Kollektiv 58,1% aller Patienten PSA-Werte  $< 4$  ng/ml aufwiesen gegen nur 43,8% aller Patienten im Kollektiv TURP/nein. Daraus ergab sich eine dementsprechend niedrigerere PSA Density gemessen am PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und dem postoperativ bestimmten Prostatagewicht. Das geringere Gewicht der Prostata ergibt sich wohl aus der Tatsache, daß große Teile der Prostata durch die TURP bereits entfernt wurden. Die niedrigeren PSA Werte könnten zum einen ebenfalls aus der teilweisen Resektion der Prostata resultieren, oder bedeuten, daß die per Zufall im Rahmen einer TURP entdeckten Prostatakazinome der untersuchten Patienten eben gerade

nicht durch einen erhöhten PSA-Wert auffallen, klinisch also eher den inzidenten, oder okkulten Prostatakarzinomen zuzuordnen sind. Damit stellt sich auch die Frage, ob diese Patienten denn tatsächlich radikal zu therapieren, hier zu operieren sind. Um dies zu entscheiden sollten verschiedene Überlegungen mit einbezogen werden.

### **1. Überlegung 1: Beeinflußt die TURP die Morbidität und Operabilität?**

Hinweise auf die eventuell unterschiedliche Morbidität der Patienten, wozu auch die Operabilität eines Tumors zählt liefern verschiedene Parameter, wie z.B. die Dauer der Operation, die Anzahl der benötigten Blutkonserven, oder die postoperative stationäre Aufenthaltsdauer.

Bezüglich der Anzahl der benötigten Blutkonserven, des prä- und postoperativen Hämoglobin Wertes (Hb) und damit intraoperativen Blutverlustes und der Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes konnten in dieser Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch zeigte sich die durchschnittliche Verweildauer der Wunddrainage im TURP/ja Kollektiv nicht signifikant unterschiedlich von der des TURP/nein Kollektivs (siehe Abb.12-18). Die geförderte Drainagemenge waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Darüber hinaus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich das Vorhandenseins und der Größe postoperativ verbleibender Tumorresiduen (R0 – R1) festgestellt werden ( $p=0,569$ , Abb. 8).

Die Analyse ergab jedoch eine mit  $p=0,033$  statistisch signifikante, im Mittel etwa 10 Minuten längere Operationsdauer für das Kollektiv der TURP/ja Patienten mit 199,47 Minuten gegenüber 188,47 Minuten benötigter Zeit für die Patienten des TURP/nein Kollektivs (siehe Abb.11). Dies ist ein Hinweis auf erschwerte OP-Bedingungen aufgrund möglicher Verwachsungen durch die vorangegangene TURP. Die Annahme erschwerte OP-Bedingungen im Kollektiv der TURP-Vorbehandelten vorzufinden wird auch bei Betracht der Möglichkeit einer nervschonenden Operationsweise für die Patientenkollektive im Vergleich bestätigt. Patienten des TURP/ja Kollektivs konnten mit 11,5% gegen 26,2% im TURP/nein Kollektiv, seltener nervschonend operiert werden (siehe Abb.19).

Frühere Studien beobachteten ebenfalls bereits, daß die Durchführung einer radikalen Prostatektomie nach einem vorherigen chirurgischen Eingriff an der Prostata, wie etwa einer TURP, schwieriger sei. Operative Komplikationen, die

Mortalität und die Morbidität der Patienten sowie die Heilungschancen durch einen chirurgischen Eingriff seien jedoch nicht geringer. (Ramon 1994, 14-9; akzeptable Morbidität auch: Bandhauer 1997, 180 - 1).

Operationsdauer und Blutverlust waren ebenfalls in beiden Kollektiven gleich (Elder 1984, 55 - 7). Auch hinsichtlich der Katheterverweildauer unterschieden sich die Kollektive zumindest statistisch signifikant. Der Katheter verblieb im TURP/ja Kollektiv im Mittel etwa 1 Tag länger (18,7 Tage) als im TURP/nein Kollektiv (17,3 Tage). Dies liefert einen weiteren Hinweis auf eine etwas kompliziertere Operation mit einer etwas längeren Wundheilungsdauer.

Zwischen den beobachteten Patientenkollektiven TURP/ja und TURP/nein konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Potenz beobachtet werden. Dabei wurde insgesamt in etwa 80% der Fälle eingetretene Impotenz beobachtet (TURP/ja: 84,2%; TURP/nein: 82% der Fälle).

Über eingeschränkt vorhandene Potenz berichteten 13,5% der TURP-vorbehandelten Patienten und 15,4% der nicht-TURP-vorbehandelten Patienten.

Voll Potenz-erhaltend konnten nur 2% des TURP- Kollektivs und 2,6 % des nicht-TURP-vorbehandelten Patientenkollektivs operiert werden.

Andere Studien berichten von weitaus höheren Zahlen postoperativ wieder erektionsfähiger Patienten, dabei wurde bei Rabbani et al. jedoch die präoperative Potenz als Richtwert (100%) und damit der Ausgangszustand des jeweiligen Patienten herangezogen. Auf diese Weise kommt es wohl schließlich zu einer höheren Prozentzahl nur vermeintlicher Erfolge (<60 Jahre: 76%; 60-65 Jahre 56%, ; >65 Jahre: 47% ; Rabbani 2000, 1929–34)

Befragt nach der persönlichen Zufriedenheit (Abb. 14) mit der postoperativen Potenz („Potenzzufriedenheit“) zeigte sich im Ergebnis ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Trotz des faktisch eher schlechten Ergebnissen fanden sich über die Hälfte der Patienten mit der die Potenz betreffenden Situation zufrieden, bei 52,8% Zufriedenheit im Kollektiv TURP/nein und 56,5% im Kollektiv TURP/ja ( $p=0,578$ ).

Die postoperative Kontinenz zeigte sich im Kollektiv der TURP/ja Patienten als tendenziell besser, als im Kollektiv der TURP/nein Patienten (Kap.2, Abb.23). Eine statistische Signifikanz wurde mit  $p=0,496$  jedoch nicht erreicht. Der Anteil postoperativ wieder voll kontinenter Patienten betrug im TURP/nein Kollektiv 79,8% und im TURP/ja Kollektiv sogar 85%.

Gegenteiliges berichten Elder et. al., die in Ihrer Studie eine hohe Rate inkontinenter Patienten im Kollektiv der TURP vorbehandelten beobachteten (Elder 1984, 55 - 7). Coopenberg et al. beobachteten 146 Patienten, welche sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten und stellten fest, daß 86,9% anschließend völlig ohne den Gebrauch von Einlagen auskamen (Cooperberg 2003, 512 – 5). 11,9% benutzen 1 Einlage pro Tag, was einer Inkontinenz Grad 1 gemäß der in dieser Arbeit verwendeten Einteilung darstellt und mit unseren Ergebnissen im Punkte der postoperativen Kontinenz weitestgehend übereinstimmt (ähnlich auch Tiguert 2004 und Young et al. 2003, 2374 - 8).

Die Katheterverweildauer war im Mittel etwa 10Tage länger (TURP/nein: 17,3 Tage; TURP/ja: 18,7 Tage) was auf eine häufiger auftretende Anastomoseninsuffizienz zurück zu führen war, welche mittels eines Zystogramms am 10 postoperativen Tag kontrolliert wurde. Diese Differenz war mit  $p < 0,05$  auch statistisch signifikant und liefert einen weiteren Hinweis auf die komplizierter Operationsverhältnisse und daher in der Folge eine längere Wundheilungsdauer.

Seymore et al. untersuchten die Auswirkungen einer vorangegangenen TURP auf die Entwicklung von Blasenhalbskontrakturen und Urethralstrikturen. In dieser Studie mit 368 Patienten, welche sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten und zum Teil zuvor eine TURP erhalten hatten, beobachteten sie daß von den 40 Patienten, welche beide Komplikationen entwickelten 72,5% dem Kollektiv TURP/ja angehörten (vgl. Tab. 12 - Komplikationen; Seymore 1986, 1597-600).

Die Annahme, daß TURP vorbehandelte Patienten mehr Komplikationen entwickeln, als nicht TURP Vorbehandelte konnte in dieser Arbeit nur teilweise bestätigt werden. Bezüglich der postoperativen Entwicklung einer Lymphozele fand sich mit 10,4% der TURP/ja Patienten gegen 10,5% der TURP/nein Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied. Die recht hoch erscheinende Zahl postoperativ entwickelter Lymphozelen ist wohl unter anderem auf die Tatsache zurückzuführen, daß auch die kleinste sonografisch darstellbare Lymphozele mit etwa 40 ml Volumen registriert und gewertet wurde.

Alle weiteren beobachteten Komplikationen traten insgesamt weitaus seltener auf, Das TURP/ja Kollektiv zeigte eine stärkere Tendenz zur Entwicklung von Hämatomen oder postoperativer Blutungen (TURP/nein: 3%, TURP/ja: 1%), wohingegen das TURP/ja Kollektiv häufiger rektale Verletzungen verzeichnete (TURP/nein: 1%, TURP/ja: 2,1%). Die meisten der überhaupt beobachteten

Komplikationen traten nur innerhalb des Kollektives TURP/ja und überhaupt nicht im nicht TURP vorbehandelten Kollektiv. Dieser Tatsache ist allerdings entgegenzusetzen, daß die beobachteten Komplikationen, wie u.a. Makrohämaturie, Harnwegsinfekt, Katheterfehlage stets in einer Häufigkeit von unter 1% auftraten und somit dennoch keinen deutlichen Hinweis liefern, bei TURP – vorbehandelten Patienten von einer Operation abzusehen.

Desweiteren näher zu betrachten bleibt noch die Mortalität bezogen auf die Operation. Frühe Studien zeigten eine Mortalitätsrate von 3%, 15% komplette Inkontinenz und 9% rektaler Verletzungen bei Patienten, welche sich nach vorangegangener TURP einer radikalen Prostatektomie unterzogen (Nichols et al. 1977, 83 - 4).

Die Operationstechnik hat jedoch in der heutigen Zeit im Vergleich sehr stark verbessert, so daß in dieser Arbeit die Mortalitätsrate bei 0% lag, die Kontinenz konnte in 79,8 % der Fälle des TURP/nein Kollektivs und sogar 85 % der Fälle des TURP/ja Kollektivs komplett wieder erlangt werden. Über eine verbleibende Inkontinenz Grad 1 berichteten 10,9 % der nicht TURP-vorbehandelten Patienten und 8,8 % TURP-Vorbehandelten. Wobei diese Unterschiede jeweils keine statistische Signifikanz hatten. Inkontinenz 3. Grades verblieb lediglich in 2,2 % der TURP/nein Fälle und wurde in 0 % der TURP/ja Fälle registriert.

Ebenso wurde in der Studie von Ramon 0% Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verzeichnet, im Kollektiv der TURP Vorbehandelten ebenso wie in dem der nicht TURP Vorbehandelten. Dabei wurde lediglich die Durchführung der radikalen Prostatektomie als gelegentlich schwieriger bewertet (Ramon 1994, 14 - 9). Auch Elder et al. beschrieben die Morbidität bei der Durchführung einer perinealen Prostatektomie als gleich für TURP und nicht TURP Patienten. Sie berichteten jedoch von einer hohen Rate inkontinenter Patienten im Kollektiv der TURP Vorbehandelten, wenn die TURP 4 Wochen bis 4 Monate vor der radikalen Prostatektomie durchgeführt worden war (Elder 1984, 55 – 7).

Diese Beobachtung deckt sich nicht mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Insgesamt erscheint eine Operation aufgrund der als eher gering einzustufenden Nachteile gegenüber den großen Vorteilen der radikalen Therapie sinnvoll.

Insgesamt erscheinen die beobachteten Parameter, welche als ganzes betrachtet die Morbidität des Patienten bestimmen schließlich vernachlässigbar, so daß eine eventuell auftretende schwerere Morbidität der Durchführung einer radikalen

Prostatektomie bei Patienten mit vorangegangener TURP nicht im Wege steht und auch nicht mit einer höheren Mortalität zu rechnen ist.

## **Überlegung 2: Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven hinsichtlich Histologie und Tumorcharakteristika?**

Die meisten Prostatakazinome von Patienten mit obstruktiven Harn Entleerungsstörungen, welche aufgrund der obstruktiven Symptomatik auffallen und für eine TURP in Frage kämen, werden bereits vor der Durchführung der TURP diagnostiziert. Im TURP/nein Kollektiv befinden sich folglich noch einige Patienten, die nur dank einer vorherigen Biopsie aufgefallen sind und vor der standardisierten Verwendung dieser Diagnostik sehr wahrscheinlich auch eine TURP erhalten hätten. Daher können die beiden Kollektive nur bedingt voneinander abgegrenzt werden. Dennoch zeigten sich einige deutliche Unterschiede in der Analyse der Tumorcharakteristika.

So zeigten die im Rahmen der TURP zufällig diagnostizierten Prostatakarzinom Patienten (TURP/ja) im Vergleich zu den durch Prostatabiopsie diagnostizierten Prostatakarzinom Patienten (TURP/nein) Unterschiede bezüglich der Tumorcharakteristika, insbesondere nach Gleason und WHO-Grad (siehe Kap. 3).

Die Annahme, zufällig im Rahmen einer TURP entdeckte Prostatakazinome müssten eher frühe Stadien und von kleinerem Volumen sein konnte somit mit den Untersuchungsergebnissen dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Im Kollektiv der TURP/ja Patienten fanden sich weniger lokal fortgeschrittene Tumorstadien (34,4%  $\geq$ pT3a), als im Kollektiv der TURP/nein Patienten (38%  $\geq$ pT3a; siehe Abb.6). Dieser Unterschied war jedoch mit im Chi<sup>2</sup>-Test statistisch nicht signifikant.

Statistisch nicht signifikant unterschiedlich zeigte sich dementsprechend der prozentuelle Anteil lokal begrenzter Tumoren ( $\leq$  pT2b) von 65,6% im Kollektiv TURP/ja gegen 61,9% im Kollektiv TURP/nein.

Bei etwa 2/3 der TURP/ja Patienten wurden also lokal begrenzte Prostatakarzinome beobachtet, wobei 15,6% dieser Tumoren die Kapsel perforierten (pT3a). Mehr waren es im TURP/nein Kollektiv mit 21,3% pT3a.

18,8% der Tumoren der TURP/ja Patienten waren lokal fortgeschrittene Tumoren der Klasse pT3b oder pT4.

Mansfield et al. dagegen stellten fest, daß Patienten mit obstruktiven Harnentleerungsstörungen eher fortgeschrittene Tumorstadien haben, als Patienten ohne diese Beschwerden. Diese bekommen daher auch keine TURP bekommen, sondern die Diagnose wird bioptisch ermittelt. Es wurde in dieser Studie auch beobachtet, daß es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der PSA-Progreßwahrscheinlichkeit und der Mortalität gab, für die einzelnen Stadien im Vergleich (Mansfield 1996, 174-7).

Mit der vorliegenden Arbeit konnten die Beobachtung der vorwiegend fortgeschrittenen Tumoren im Kollektiv der TURP/ja Patienten nicht bestätigt werden. Der Anteil der aufgrund einer kompletten Tumorentfernung durch die Stanzbiopsie, oder TURP und später in der radikalen Prostatektomie bereits Residualtumorfreen Patienten (pT0) war gering. Im Kollektiv der nicht TURP Vorbehandelten waren es nur 0,5%, im TURP/ja Kollektiv dagegen 3,1%, was mit  $p=0,033$  als statistisch hochsignifikant zu betrachten ist.

Dennoch bedeutet dies in 97% aller Fälle mit pT1a und pT1b Tumoren ein Residualtumor nach der TURP oder Biopsie verblieben ist. Ältere Studien zeigten einen variablen, jedoch teilweise im Vergleich sehr hohen Anteil an bereits durch TURP oder Biopsie komplett entfernter Tumoren, wie sich in der anschließenden Untersuchung des OP-Präparates (pT0) herausstellte (Ramon 1994, 14 - 9). Larsen et al. berichteten von 6% tumorfreier OP-Präparate (Larsen 1991, 1059 - 63). In einer Studie von Epstein et al. wurde festgestellt, daß alle Patienten pT1b Tumoren Residuen im OP-Präparat aufwiesen.

Die wenn auch weniger häufig, so dennoch stetig gefundenen klinisch signifikanten Tumorresiduen im OP-Präparat nach der Durchführung einer TURP bestätigen die Notwendigkeit der anschließenden Prostatektomie bei Männern mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren

Auch bezüglich einer residualtumorfreen Operationsweise schnitt das Kollektiv TURP/ja eher vorteilhafter ab mit 72,6% der Fälle gegenüber 68,1% im TURP/nein Kollektiv. Dies jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Der nachteilig erscheinende Einfluß der TURP könnte dadurch entstehen, daß besonders Tumoren mit schlechter Prognose im Vorfeld Harnentleerungsstörungen verursachen. Die schlechteren Langzeitergebnisse rührten also nicht von einer Tumorzellstreuung im Rahmen der TURP, sondern daher, daß malignere

Tumoren die Beschwerdesymptomatik, welche zum notwendig werden einer TURP führen verursachen (Meacham 1989, 320 - 5)

Hochsignifikant war die unterschiedliche Verteilung des WHO Gradings. Das TURP/nein Kollektiv hatte in 75,7% der Fälle Tumoren der Grade 1-2, wohingegen das TURP/ ja Kollektiv in 85,3% der Fälle G1-2 Tumoren und somit in nur 14,7% der Fälle G3 Tumoren gegenüber dem TURP/nein Kollektiv mit 24,3% G3 Tumoren aufwies. Somit waren entgegen der in der Literatur verbreiteten Meinung, TURP/ja Patienten hätten malignere, also weniger differenzierte Tumoren höheren Grades in unserem TURP/ja Kollektiv überwiegend Tumoren niedrigeren Grades zu finden (85,3% G1-2).

Auch bei der Analyse der anhand der OP-Präparate bestimmten Gleason Scores ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven. Bei der Untersuchung des im größten Tumorherd gemessenen 1. Gleason Wertes fanden sich im TURP/ja Kollektiv etwa drei mal mehr Patienten (25,9%), als im TURP/nein Kollektiv (6,9%) mit einem Gleason Wert Grad 1. Bei Betrachtung der prozentualen Verteilung auf Grad 2 waren mit 46% TURP/nein gegen 37% TURP/ja hier vermehrt Patienten des nicht vorbehandelten Kollektives betroffen. Ebenso überwog der Anteil der Grad 3 Gleason (1) Werte des TURP/nein Kollektives (36,3%) den des TURP/ja Kollektives (22,2%).

Zusammenfassend zeigte sich also, daß das TURP vorbehandelte Kollektiv eher zu niedrigeren Gleason (1) Werten tendiert. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man die Grade des Gleason 1 Wertes in zwei Kategorien Gleason 1 +2 und Gleason 3 zusammenfaßt. Auf TURP/ja fallen dann 63% Gleason 1 + 2 und auf TURP/nein nur 53,5%. Diese Tendenz zeichnete sich auch bei der Analyse des 2. Gleason Wertes ab. Sofern zusammenfassend statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Tumorcharakteristika und – Histologie gefunden wurden, waren diese zumeist im positiven Sinne beim TURP vorbehandelten Kollektiv. Es kann den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge nicht von einem negativen Einfluß, oder insgesamt maligneren Tumoren bei Patienten des TURP/ja Kollektiv gegenüber den Patienten des TURP/nein Kollektives gesprochen werden.

### **Überlegung 3: Beeinflusst die TURP Therapieverlauf und Prognose des lokalisierten Prostatakarzinoms?**

Um Prognose und Therapieverlauf zu beurteilen wurden verschiedene Parameter analysiert. Das Hauptaugenmerk war hierbei auf den Verlauf des PSA-Levels gerichtet.

Die durchgeführte Kaplan-Meier-Analysen und der LogRank Test zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven TURP/ja und TURP/nein bezüglich des PSA- Progrefß freien Überlebens ( $p=0,068$ ; Abb.38). Da die untersuchten Patienten nicht randomisiert ausgewählt wurden, betrachteten wir das PSA- Progrefß freie Überleben der Patienten, nachdem diese in Kategorien ja nach Tumorstadium eingeteilt wurden im Vergleich. Dabei wurden die Vergleichskollektive aufgeteilt auf Patienten mit lokal begrenzten Tumoren ( $\leq pT 2b$ ;  $p=0,15$ ) und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ( $pT3a$ ,  $p=0,14$ ;  $pT3b$ ,  $p=0,10$ ). Auch auf diese Weise konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PSA - freien Überlebens festgestellt werden.

Ähnliches fanden auch Duncan et al. Sie untersuchten dabei 999 Patienten mit Prostatakarzinom, welche sich einer Radiotherapie unterzogen hatten. Davon wurden 427 Patienten mittels Feinnadelbiopsie diagnostiziert, 541 Patienten hatten sich einer TURP unterzogen. Bei 31 Patienten konnte die diagnostische Methode nicht mehr ermittelt werden. Für die Durchführung einer TURP vor kurativer Strahlentherapie fanden Duncan et al. keine nachteiligen Effekte bezüglich der Prognose für Patienten mit Tumoren der Stadien T 1-2 (Duncan 1994, 41 - 50). Patienten mit Tumoren der Stadien T 3-4 wiesen allerdings eine signifikant höhere Rezidiv - und Todesrate am Prostatakarzinom auf. Die Gesamt Überlebensrate, welche alle Todesursachen einschließt war dagegen für beide Kollektive gleich.

Eine signifikante Korrelation zeigte sich in den Analysen dieser Studie, zwischen der Wahrscheinlichkeit, einen wenig differenzierten Tumor zu haben und eine TURP zu bekommen.

Diese Aussage konnte jedoch mit den Beobachtungen dieser Arbeit nicht bestätigt werden sondern im Gegenteil zeigte das untersuchte Patientenkollektiv einen mit  $p=0,035$  statistisch signifikant höheren Anteil an höher differenzierten Tumoren des Grades G 1-2 von 85,3% im TURP/ja Kollektiv gegenüber dem TURP/nein Kollektiv mit 75,7% G1-2 Tumoren.

Bei der Untersuchung der möglicherweise unterschiedlich hohen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidives konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven TURP/ja und TURP/nein, festgestellt werden ( $p=0,513$ ).

Natarajan et al. untersuchten 1002 Prostatakarzinom Patienten vor der Durchführung einer Strahlentherapie, wovon 461 im Rahmen einer TURP diagnostiziert worden waren und 541 Patienten per Nadelbiopsie. Auch sie konnten keinerlei statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens feststellen (Natarajan 1987, 395 - 9).

Nativ et al. fanden in einer Untersuchung von 490 Stadium C Patienten, die alle eine radikale Prostatektomie erhalten hatten und in 54 Fällen vorher eine TURP erhalten hatten, keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven, des systemischen Fortschreitens der Krankheit, des krankheitsfreien Überlebens und der Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom zu sterben. Auch die Überlebenswahrscheinlichkeit insgesamt TURP Vorbehandelter und nicht TURP vorbehandelten Patienten zeigte sich als nicht signifikant unterschiedlich (Nativ 1991, 22 - 7).

Zu diesem Ergebnis, welches sich mit den Beobachtungen dieser Arbeit deckt, kamen auch Schwemmer et al. (Schwemmer 1986, 284 - 8).

Ebenso zeigten Elder et al., daß die Durchführung einer TURP vor der radikalen Prostatektomie keinen negativen Effekt bezüglich des Fortschreitens der Krankheit hat. Fowler et al. berichteten das Selbe im Zusammenhang mit einer Jod-125-Brachytherapie. Nur in der Tumorkategorie C der AJC-Einteilung waren die Ergebnisse bezüglich des PSA-Progreß-freien Überlebens für das Kollektiv der TURP Vorbehandelten schlechter ( $p=0,003$ ; Fowler 1984, 1857 - 63).

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit kann dies jedoch nicht bestätigt werden.

Negative Auswirkungen der Durchführung einer TURP vor einer radikalen Therapie des Prostatakarzinoms stellten Landmann et al. in einer Studie mit 413 Prostatakarzinom Patienten, welche sich einer Strahlentherapie unterzogen fest. Die Erkrankung wurde dabei in 198 Fällen durch eine Nadelbiopsie entdeckt, 233 Patienten wurden mittels einer TURP diagnostiziert. Die Analyse der gewonnenen

Daten ergab einen nachteiligen Effekt auf das PSA-Progreß-freie Überleben im Kollektiv der TURP Vorbehandelten (Landmann 1993, 217 - 221).

Arcangeli et al. stellten in ihrer Studie ebenfalls nachteilige Effekte auf das krankheitsspezifische Überleben, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Eintritts des Todes am Prostatakarzinom fest. Die 10 Jahres Überlebensrate für das TURP-vorbehandelte Kollektiv betrug nur 38% gegenüber 58% im nicht vorbehandelten Kollektiv bei  $p < 0,01$  (Arcangeli 1995, 19 23). Austin et al. berichteten von einer 38% Überlebenswahrscheinlichkeit im Kollektiv der 64 untersuchten TURP vorbehandelten Prostatakarzinom Patienten, gegenüber einer 5-Jahres-Überlebensrate von 46% im Nadelbiopsie-Kollektiv. Alle Patienten hatten sich einer Strahlentherapie unterzogen (Austin 1994, 833 - 8). Auch Arcangeli et al. konnten jedoch keinen Unterschied zwischen den Kollektiven bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven und Metastasen feststellen. Lediglich bei der separaten Betrachtung der Kategorie der gut differenzierten, lokal begrenzten Karzinome (T1-2) war das metastasenfrie Überleben länger im TURP/nein Kollektiv, als im TURP/ja Kollektiv.

Austin et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate für die verschiedenen Tumorstadien beider Patientenkollektive (TURP ja/nein ) im Vergleich, was auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt.

McGowan fand in einer Studie mit 702 Patienten, welche sich zwischen 1970 und 1983 einer radikalen Strahlentherapie unterzogen statistisch signifikante Unterschiede bei den 5 Jahres Überlebensraten für TURP Vorbehandelte: 59% und nicht Vorbehandelte: 67%. Die entsprechenden 10 Jahres Überlebensraten beliefen sich auf 50% für das Nadelbiopsie-Kollektiv und 43% für das TURP Kollektiv ( $p < 0,01$ )

**Tab. 15: Literaturübersicht der 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für die Patientenkollektive TURP/ja und TURP/nein im Vergleich:**

Studie	5JÜ TURP/nein	5JÜ TURP/ja	p- Wert	10JÜ TURP/nein	10JÜ TURP/ja	p-Wert
McGowan* 1988	65%	59%	k.A.	50%	43%	<0,01
Arcangeli* 1995	k.A.	k.A.	k.A.	58%	38%	0,005
Austin* 1994	38%	46%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Levine** 1986	88% (stage A)	87% (stage A)	0,54	k.A.	k.A.	k.A.
Levine** 1986	68% (stage B)	38,7% (stage B)	0,02	k.A.	k.A.	k.A.

\*Patienten alle Tumorstadien

\*\*in stages C und D keine signifikanten Unterschiede (p=0,44 und p=0,2)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden in dieser Arbeit auch bei der Analyse der kumulativen Wahrscheinlichkeit des Eintritt des Todes am Prostatakarzinom (p=0,1412) oder des Eintritts des Todes anderer Ursache gefunden (p=0,2285). Dabei wurden im Mittel 140,9 Monate (11,74 Jahre) bis zum Eintritt des Todes im TURP/ja Kollektiv berechnet und 149,2 Monate (12,43 Jahre) im TURP/nein Kollektiv.

Ein weiterer kontrovers diskutierter Punkt ist die Förderung einer Tumordissemination durch den Vorgang der TURP und somit das frühere, oder gehäufte auftreten von Metastasen im Kollektiv TURP/ja.

Levine et al. fanden in einer Evaluierung von Patienten des Tumorregisters einen nachteiligen Effekt der TURP auf die Prognose der Patienten und vermuteten eine mögliche Dissemination von Tumorzellen während und durch die TURP (Levine 1986, 179-83; Hanks 1983, 309–11; Paulson 1987, 90-1; Mansfield 1996, 174-7).

Die Analyse der kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen konnte in dieser Arbeit zeigte hingegen keinen statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven (p=0,0680).

Meacham et al. stellten fest, daß Patienten, die vor einer Strahlentherapie eine TURP bekommen hatten, schneller Metastasen entwickelten im Vergleich zum Kollektiv der nicht vor der Strahlentherapie TURP behandelten (Meacham 1989, 320 - 5).

Auch bei der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs unterschieden sich die Kollektive TURP/ja und TURP/nein mit  $p=0,51$  nicht signifikant (Abb.20).

Die These der Tumordissemination mittels TURP konnte somit durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Hanks et al. dagegen berichteten von einer Verdopplung der Rezidivrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die vor der Durchführung einer Strahlentherapie eine TURP bekommen hatten (Hanks 1983, 309 - 11).

Die vorherige Durchführung einer TURP beeinflusst den Therapieverlauf und die Prognose insgesamt nicht nachteilig. Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien könnte die jeweils unterschiedliche Zusammensetzung der Beobachtungskollektiv innerhalb der einzelnen Studien sein. Betrachtet man den Anteil der TURP vorbehandelten Patienten am Gesamtkollektiv, zeigt sich in dieser Arbeit ein Anteil von nur 7,7% gegenüber der Studie von Nativ et al., in der Anteil an TURP Vorbehandelten 11% betrug. Arcangeli et al. konnten einen Anteil von 42% TURP Vorbehandelter untersuchen und die Studie von Seymore et al. bestand sogar zu 55% aus TURP vorbehandelten Patienten.

Die Gründe für den niedrigen Anteil TURP vorbehandelter Patienten vor der radikalen Prostatektomie liegen in den im Laufe der letzten Jahre stark verbesserten diagnostischen Tests. Dabei ist der Rückgang der TURP im Besonderen auf die die hohe Verlässlichkeit des PSA –Wertes zurückzuführen.

FAZIT: Aus den Ergebnissen dieser Arbeit und dem Vergleich mit der allgemeinen Literatur zu diesem Thema, ergibt sich, daß die Durchführung einer TURP vor eine radikalen Prostatektomie keinen negativen Einfluß auf die Operabilität, Morbidität oder Prognose hat. Eine radikale Prostatektomie kann bei Patienten mit vorangegangener TURP durchgeführt werden, ohne daß sich daraus Nachteile für den Patienten gegenüber nicht TURP Vorbehandelten ergeben. Der optimale Zeitpunkt für die radikale Prostatektomie nach TURP bleibt jedoch zu unklar. Es

erscheint in Anbetracht der Häufung des Auftretens von Komplikationen bei einem zeitlichen Abstand der radikalen Prostatektomie nach der TURP von nur wenigen Tagen, oder Wochen sinnvoll, die radikale Prostatektomie entweder innerhalb weniger Tage nach der TURP durchzuführen (solange die Wunden noch nicht verheilt sind), oder mindestens 6 Wochen zu warten.

Auch bezüglich der histologischen Tumorcharakteristika erscheinen TURP/ja Patienten keine maligneren, oder weiter fortgeschrittenen Tumoren zu haben, sondern eher Tumoren niedrigeren Grades zu haben.

## E. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde der in der Literatur kontrovers diskutierte Einfluß der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) auf Morbidität, Operabilität, Therapieverlauf und Prognose, sowie die eventuell unterschiedlichen histologischen Tumorcharakteristika untersucht.

Es wurden 1247 Patienten mit Prostatakarzinom analysiert, welche sich im Zeitraum von 3/1987 bis 9/2001 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten.

Bei 1151 dieser Patienten (92,3%) wurde das Prostatakarzinom durch eine Prostatabiopsie entdeckt, 96 Patienten (7,7%) hatten sich vorher eine TURP unterzogen (siehe Abb. 1). Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 56,5 Monate.

Im Kollektiv TURP/ja zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigerer Anteil digital-rektal palpabler Tumoren, jedoch eine häufigere Anzahl von im Ultraschall suspekt erscheinender Läsionen (siehe Abbildung 8, Kap.1.8).

### **1. Der Einfluß der TURP auf die Morbidität und Operabilität**

Bezüglich des prä- und postoperativ gemessenen Hämoglobin-Wertes, des intraoperativen Blutverlustes, der Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes oder der durchschnittliche Verweildauer der Wunddrainage konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Analyse ergab jedoch eine hoch signifikant längere Operationsdauer für das Kollektiv der TURP/ja Patienten von im Mittel etwa 10 Minuten. Darüber hinaus konnten Patienten des TURP/ja Kollektives seltener nervschonend operiert werden, was einen Hinweis auf erschwerte OP-Bedingungen aufgrund möglicher Verwachsungen durch die vorangegangene TURP liefert.

Die postoperative Kontinenz dagegen zeigte sich im Kollektiv der TURP/ja Patienten als besser, als im Kollektiv der TURP/nein Patienten. Die postoperative Potenz und die Zufriedenheit der Patienten mit selbiger und mit der Kontinenz war schließlich wiederum nicht unterschiedlich. Die häufigste aller aufgetretenen Komplikationen (24,5%), die Entwicklung einer Lymphozele, wurde in beiden Kollektiven etwa gleich häufig verzeichnet mit 10,4%.

## **2. Histologie und Tumorcharakteristiken**

Die Analyse der Tumorcharakteristiken der Vergleichskollektive (TURP/ja, TURP/nein) zeigte vorhandene Unterschiede bezüglich des WHO-Gradings. Im TURP/ja Kollektiv traten mit 85,3% gegenüber 75,5% G1-2 Tumoren vermehrt höher differenzierte Tumoren geringeren Grades und im TURP/nein Kollektiv mit 24,3% gegenüber 14,7% vermehrt niedriger differenzierte Tumoren höheren Grades (G3) auf.

Kein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch bei der Verteilung gemäß der TNM – Klassifikation oder der Verteilung der Gleason-Scores festgestellt werden. Es fiel weiter auf, daß im TURP/ja Kollektiv häufiger bereits durch die Stanzbiopsie der komplette Tumor entfernt worden war (pT0 TURP/ja: 3,1% gegen TURP/nein: 0,5% mit  $p < 0,01$ ). Bezüglich einer Lymphknotenmetastasierung, des Samenblasen- oder Perineuralscheidenbefalls und der Rate postoperativ verbleibenden Residualtumors unterschieden sich die Kollektive nicht statistisch signifikant.

## **3. Einfluß der TURP auf Therapieverlauf und Prognose**

Die durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen und LogRank Tests (Kap. 4) zeigten auch nach Aufteilung der Vergleichskollektive in Kategorien je nach Ausbreitung des Tumors und TNM-Stadium, oder dem Grad der Differenzierung (G1-2; G3,  $p=0,49$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven bezüglich des PSA- Progreß freien Überlebens (Abb. 39). Auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen, oder eines Lokalrezidivs zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso ergab die Analyse der Wahrscheinlichkeit des Eintritt des Todes am Prostatakarzinom oder des Eintritts des Todes anderer Ursache keinen signifikanten Unterschied. Es wurden im Mittel 11,74 Jahre bis zum Eintritt des Todes im TURP/ja Kollektiv berechnet und 12,43 Jahre im TURP/nein Kollektiv. Die multivariate Analyse zeigte, daß die TURP keinen unabhängigen Prognosefaktor darstellt.

FAZIT: Hinsichtlich der Tumorcharakteristika konnte festgestellt werden, daß TURP/ja Patienten vermehrt höher differenzierte Tumoren niedrigeren Grades haben. Es zeigten sich keine ausschlaggebenden Hinweise auf einen negativen Einfluß der radikalen Prostatektomie vorangegangenen TURP auf die Morbidität, Operabilität und Prognose der Prostatakarzinom Patienten, welche gegen die Durchführung einer Operation bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sprächen.

## F. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb.1: Anzahl Prostatektomien/ Anteil TURP
- Abb. 2: Alter
- Abb. 3: PSA – Wert bei Diagnose
- Abb. 4: PSA präoperativ
- Abb. 5: PSA–Wert prä-OP 3 Kategorien
- Abb. 6: Hormonvorbehandlung
- Abb. 7: TRUS suspekt/ nicht suspekt
- Abb. 8: DRU suspekt/ nicht suspekt
- Abb. 9: TRUS Gewicht
- Abb. 10: OP - Gewicht
- Abb. 11: PSA Density (PSA bei Diagnose/ OP-Gewicht)
- Abb. 12: PSA Density (PSA präoperativ/ OP Gewicht)
- Abb. 13: Hb präoperativ
- Abb. 14: Hb unmittelbar postoperativ
- Abb. 15: Blutverlust
- Abb. 16: OP- Dauer

- Abb. 17: EK intraoperativ
- Abb. 18: EK postoperativ
- Abb. 19: Stationäre Aufenthaltsdauer
- Abb. 20: Drainagedauer
- Abb. 21: Drainagemenge
- Abb. 22: OP nervschonend ja/ nein
- Abb. 23: Pelvine Lymphadenektomie ja/ nein
- Abb. 24: Residualtumorstadien R0 – Rx
- Abb. 25: Katheterverweildauer
- Abb. 26: Potenz postoperativ
- Abb. 27: Potenz - Zufriedenheit
- Abb. 28: Kontinenz postoperativ
- Abb. 29: Kontinenz - Zufriedenheit
- Abb. 30: pT Klassifikation in 3 Kategorien:
- Abb. 31: pT 0 bei TURP -/+
- Abb. 32: Lymphknotenbefall
- Abb. 33: Grading 2 Kategorien

- Abb. 34: Histo Gleason Score 3 Kategorien
- Abb. 35: Samenblasenbefall
- Abb. 36: Perineuralscheiden
- Abb. 37: Lymphangiome
- Abb. 38: PSA Progress bei TURP +/-
- Abb. 39: Lokalrezidive bei TURP +/-
- Abb. 40: Metastasen bei TURP +/-
- Abb. 41: Tod bei TURP +/-
- Abb. 42: Tod am PC bei TURP +/-
- Abb. 43: PSA Progress bei  $\leq p2b$  für TURP ja/nein
- Abb. 44: PSA Progress bei p3a für TURP ja/nein
- Abb. 45: PSA Progress bei  $\geq p3b$  für TURP ja/nein
- Abb. 46: PSA Progress bei G1-2 Tumoren für TURP ja/nein
- Abb. 47: PSA Progress bei G3 Tumoren für TURP ja/nein

## G. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1:** Zonale Einteilung der Prostata nach McNeal (1981)
- Tab. 2:** Stadien der benignen Prostatahyperplasie und ihre Symptome nach Alken:
- Tab. 3:** Miktionsymptome bei benigner Prostatahyperplasie (LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms)
- Tab. 4:** Positive prädiktive Werte von Screeningtests nach Ellis (1994)
- Tab. 5:** Altersentsprechende PSA – Normwerte
- Tab. 7:** Malignitätsgrade des Prostatakarzinoms nach Mostofi (1976)
- Tab. 8:** Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC (1997)
- Tab. 9:** Stadieneinteilung nach dem ABCD-System mit entsprechendem TNM-Stadium
- Tab. 10:** Komplikationen der radikalen Prostatektomie
- Tab. 11:** Vergleich verschiedener Therapieoptionen beim lokalisierten Prostatakarzinom Middleton (1994)
- Tab. 12:** Komplikationen der radikalen Prostatektomie
- Tab. 13:** In der multivariaten Analyse Verarbeitete Fälle
- Tab. 14:** Einfluß der einzelnen Variablen auf einen möglichen PSA-Progresses
- Tab. 15:** Relative Risikofaktoren der prognostisch signifikanten Parameter

## H. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Adolphs H.D.**

Screening, Diagnostik und Ausschlußdiagnostik urologischer Tumoren.

Prostatakarzinom:

Rektale Palpation mit hoher Sensitivität.

Therapiewoche 41 (1991) 735-740

2. **Altwein J.E.**

Prostatakarzinom

Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren

In: Uroonkologie

Rübben H. (Hrsg.)

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2001, 3. Auflage, 178

3. **Andiole G.L., Smith D.S., Rao G., Goodnough L., Catalona W.J.,**

Early complications of contemporary anatomical radical prostatectomy

J Urol 152 (1994) 1858-60

4. **Arcangeli G., Micheli A., Verna L., Saracino B., Arcangeli G., Giovinazzo G.,  
D'Angelo L., Pansadoro V., Sternberg C.N.**

Prognostic impact of transurethral resection on patients irradiated for localized prostate cancer. Radiother Oncol 35 (1995) 123-8

5. **Aschoff, L.**

Über die paraprostatistischen Drüsen und ihre Beziehungen zur  
Prostatahypertrophie.

mZentralbl. Allg. Pathol. 33 (1922) 19-23

6. **Austin J.P., Aziz H., Osheliski J., Choi K., Rotman M.**

Effects of pretreatment transurethral resection on survival in prostatic carcinoma.

J Natl Med Assoc. 86, 11 (1994) 833-8

7. **Bartels** H. Brueggeboes B., Glaser F.  
Prostatakarzinom. Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie.  
Dt. Ärzteblatt 89, 11 (1992) 906-912
8. **Bass** R.B. Jr., Barrett D.M.  
Radical retropubic prostatectomy after transurethral prostatic resection.  
J Urol 124 (1980) 495-7
9. **Bandhauer** K, Senn E.  
Radical retropubic prostatectomy after transurethral prostatic resection.  
Eur Urol 15 (1988) 180-1
10. **Bauer** H.W.  
Saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen.  
rTW Urol Nephrol 3 (1991) 166-172
11. **Berges** R., Senge Th.  
Benigne Prostatahyperplasie (BPH-Syndrom)  
In: „Urologie“  
Hautmann, R.E., Huland H., Springer Verlag, Berlin Heidelberg (2001)  
2. Auflage, 269-278
12. **Bezzi** M., Kessel H.Y., Allen K.S., Schiebler M.L.,  
Altman H.G., Wein A.J., Pollak H.M.  
Prostatic carcinoma: staging with MR imaging.  
Radiology 169 (1988) 339
13. **Betz, J.**, Hentschel, S., Hundsdörfer, G., Kaatsch, P, Katalinic, A., Lehnert,  
M., Schön, D., Stegmaier, C., Ziegler, H.  
Prozentualer Anteil der Krebsformen, Krebsneuerkrankungen und  
Krebssterbefälle in Deutschland, Prostata.  
In: “Krebs in Deutschland“  
4. Auflage. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in  
Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut.

Saarbrücken, 2004, 9-11, 64-67

14. **Bichler**, K.H.

Prostatakarzinom, Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung.

Programmed Verlag Frankfurt 18 (1993) 16-31

15. **Breul** J., Zimmermann F., Dettmar P., Paul R.

Prostatakarzinom

In: Urogenitale Tumoren

Tumorzentrum München, Zuckerschwerd Verlag München (2003) 15-16

16. **Bostwick** D.G.

Staging prostate cancer: Current methods and limitations.

Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

Eur Urol 32 Suppl.3 (1997) 2-14

17. **Che** M., Sakr W., Grignon D.

Pathologic features the Urologist should expect on a prostatic biopsy.

Urol Oncol 2 (2003) 153-61

18. **Cooperberg** M.R., Master V.A., Carroll P.R.

Health related quality of life significance of single pad urinary incontinence following radical prostatectomy.

J Urol 170 (2003) 512-5

19. **Crawford** E.D.

Chemoprevention and prostate cancer.

Fam Urol (1997) Summer, 14-5

20. **Crow** P., Gilbert H.W., Jones D.J., Ritchie A.W.

The influence of histological diagnosis on the postoperative complication rate following trans-urethral resection of prostate (TURP).

Ann R Coll Surg Engl 84 (2002) 418-21

21. **Dauge** M.C., Delmas V., Potier M.  
The anatomic lobulation of the prostate - a controversial description.  
Morphologie (1999) 83 (260) 5-14
  
22. **Dennis** L.K., Resnick M.I.  
Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality.  
Prostate 42 (2000) 411-21
  
23. **Duncan** W., Catton C.N., Warde P., Gospodarowicz M.K., Munro A.J., Lakier R.,  
Simm J., Panzarella T.  
The influence of transurethral resection of prostate on prognosis of patients with  
adenocarcinoma of the prostate treated by radical radiotherapy.  
Radiother Oncol 31 (1994) 41-50
  
24. **Ebert** T., Bendhack M.L.  
Prostatakarzinom - Diagnostik, hormonelle Therapie, Radio- und Chemotherapie.  
Urologe A; Jahrgang 36 (1997) 570-577
  
25. **Elder** J.S., Gibbon R.P., Correa R.J. Jr., Brannen G.E.  
Morbidity of radical perineal Prostatectomy following transurethral resection of the  
prostate.  
J Urol 132 (1984) 55-7
  
26. **Ellis** W.J., Brawer M.K.  
The significance of isoechoic prostatic carcinoma.  
J Urol 152 (1994) 2304 -2307
  
27. **Epstein** J.I., Walsh P.C., Brendler C.B.  
Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins  
experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B)  
and on needle biopsy (stage T1C).  
J Urol 152 (1994) 1721-9

28. **Fowler** J.E. Jr., Fisher H.A., Kaiser D.L., Whitmore W.F.  
Relationship of pretreatment transurethral resection of the prostate to survival without distant metastases in patients treated with 125I-implantation for localized prostatic cancer.  
Cancer 53 (1984) 1857-63
29. **Franks**, L. M.  
Benign prostatic hyperplasia  
Lancet 2 (1974) 293
30. **Frohmler** H., Wirth M.  
Die radikale Prostatektomie.  
In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms  
Ackermann R., Springer Verlag Berlin - Heidelberg 1991, 110 - 121
31. **Gilliland** F.D., Gleason D.F., Hunt W.C., Stone N., Harlan L.C. Key C.R.  
Trends in Gleason Score for prostate cancer diagnosed between 1983 and 1993.  
J Urol. 168 (2002) 2555-2556
32. **Gottfried**, H.W.  
Transrektale Sonografie - Prostata  
In: Praxis der Urologie in 2 Bänden, Allgemeine Urologie  
Jocham D. , Miller K.  
Georg Thieme Verlag,  
Stuttgart New -York 1994, Band 1, 75-77
33. **Grayhack**, J.T., Kozlowski L.M.  
Part one: Adult Urology: Benign Prostatic Hyperplasia  
In: Volume 1 „Adult and Pediatric Urology“  
Gillenwater J.Y., Grayhack, J.T., Howards S.S., Duckett J.W.  
Mosby St. Louis-London-Wiesbaden, Third Edition (2002) 1599

34. **Hammerer P.**, Hübner D., Gonnermann D., Huland H.  
Perioperative and postoperative Komplikationen der pelvinen Lymphadenektomie und der radikalen Prostatektomie bei 320 konsekutiven Patienten  
Urologe 43 (1995) 334-342
35. **Hanks G.E.**, Leibel S., Kramer S.  
The dissemination of cancer by transurethral resection of locally advanced prostate cancer.  
J Urol 129 (1983) 309-11
36. **Hayakawa T.**, Mitsuya H., Kojima M., Hayase Y.  
Clinical study on prostatic cancer detected incidentally by transurethral resection of the prostate.  
Hinyokika Kyo. 48 (2002) 13-6
29. **Hertle L.**  
In: „Urologie“  
Hautmann, R.E., Huland H., Springer Verlag, Berlin Heidelberg (2001)  
2. Auflage, 269-283
37. **Huland H.**  
Tumoren: Prostatakarzinom  
In: Urologie,  
Hautmann R.E., Huland H., Springer Verlag Berlin, Heidelberg,  
2001, 2. Auflage, 238 - 249
38. **Humphrey P.A.**  
Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate  
Mod Pathol, Feb 13 (2004) Pubmed ahead of print
39. **Igel T.C.**, Barrett D.M., Segur J.W. et al  
Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenektomy and radical retropubic prostatectomy.  
J Urol 137 (1987) 1189-91

40. **Kozlowsky, J.**, Grayhack, J.  
Carcinoma of the Prostate  
In: „Adult and Paediatric Urology“  
Gillenwater, J.Y., Grayhack, J.T., Howards, S.S., Duckett, J.W. (Ed.)  
Mosby – Year Book, Inc., St. Louis - New York – Sydney – Tokyo - Wiesbaden,  
1996, third edition, Volume 2, 1575 –1617
41. **Larsen M.P.**, Carter H.B., Epstein J.I.  
Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume,  
per cent or grade? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with  
comparison to prostates removed for stages A2 and B disease.  
J Urol 146 (1991) 1059-63
42. **Levine E.S.**, Cisek V.J., Mulvihill M.N., Cohen E.L.  
Roel of transurethral Resektion in dissemination of cancer of prostate.  
Urology 28 (1996) 179-183
43. **Ling D.**, Lee J.K.T., Heiken J.P., Balfe D.M., Glazer H.S., McClennan B-L.  
Prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to  
distinguish between the two diseases.  
Radiology 158 (1986) 103
44. **Kurth K.H.** Rübben H.  
Prostata  
In: „Urologie“  
Altwein J.E., Rübben H., Enke Verlag (1991) 218-243
45. **Landmann C.**, Hunig R., Rutishauser G.  
Adverse effects of transurethral resection on disease-free survival in locally  
advanced prostatic cancer treated with irradiation.  
Int J Rad Oncol 26 (1993) 217-221

46. **Larsen** M.P., Carter H.B., Epstein J.I.  
Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume, per cent or grade? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for stages A2 and B disease  
J Urol 146 (1991) 1059-63
47. **Levine** E.S., Cisek V.J., Mulvihill M.N., Cohen E.L.  
Role of transurethral resection in dissemination of cancer of prostate.  
Urology 28 (1986) 179-83
48. **Mansfield** J.T., Stephenson R.A.  
Does transurethral resection of the prostate compromise the radical treatment of prostate cancer? Semin Urol Oncol 14 (1996) 174-7
49. **Mc Neal** J. E.  
The zonal anatomy of the prostate.  
The Prostate 2 (1981) 35-49
50. **Mc Neal** J. E.  
Normal histology of the prostate.  
Am J Surg Pathol 12 (1989) 619-633
51. **Mc Neal** J. E.  
The prostate and prostatic urethra. A morphologic synthesis.  
J Urol. 107 (1972) 1008-16
52. **Meacham** R.B., Scardino P.T., Hoffmann G.S. Easley J.D.,  
Wilbanks J.H., Carlton C.E. Jr  
The risk of distant metastases after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized carcinoma of the prostate.  
J Urol 138 (1987) 90 - 1

53. **Niesel T.**, Breul J., Hartung R.  
Diagnostic value of additional systematic prostate biopsies in patients undergoing transurethral resection of the prostate.  
Urology 49 (1997) 869-73
54. **Merrill R.M.**, Wiggins C.L.  
Incidental detection of population-based prostate cancer incidence rates through transurethral resection of the prostate  
Urol Oncol 7 (2002) 213-9
55. **Middleton R.G.**  
Prostate cancer  
J Urol 151 (1994) 655
56. **Millin T.**  
Retropubic prostatectomy, a new extravesical technique.  
Lancet 2 (1945) 693-696
57. **Mostofi F.K.**, Davis C.J., Sesterehnn I.A.  
Pathology of the carcinoma of the prostate.  
Cancer 70 (1992) 235-253
58. **Murphy G.P.**, Mettlin C., Menck H., Winchester D.P., Davidson A.M.  
National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer  
J Urol 152 (1994) 1873-7
59. **Natarajan N.**, Mettlin C., Murphy G.P., Schmidt J.  
Pretreatment transurethral resection of prostate cancer and disease-free survival.  
Anticancer Res 7 (1987) 395-9

60. **Nativ O.**, Bergstralh E.J., Boyle E.T. Jr., Zincke H.  
Transurethral resection versus needle biopsy prior to radical prostatectomy for stage C prostate cancer. Influence on progression and survival.  
Urology 37 (1991) 22-7
61. **Ozdamar S.O.**, Sarikaya S., Yildiz L., Atilla M.K. Kandemir B., Yildiz S.  
Intraobserver and intraobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas.  
Int Urol Nephrol 28 (1996) 73-7
62. **Pansadoro V.**, Sternberg C.N., DePaula F., Florio A., Giannarelli D., Acangeli G.  
Transurethral resection of the prostate and metastatic prostate cancer.  
Cancer 68 (1993) 1895-8
63. **Paul R.**, Dettmar P., Breul J.  
PIN – Intraepitheliale Neoplasie der Prostata, eine obligate Präkanzerose des Prostatakarzinoms mit therapeutischer Konsequenz?  
Aktuelle Onkologie 113 (2001) 125–133
64. **Paul R.**, Alschibaja M., van Randenbourgh H., Hartung R., Breul J.  
Neoadjuvante Hormontherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms vor kurativer radikaler Prostatektomie –Vorteil oder Nachteil?  
Aktuelle Urologie 32 (2001) 1-8
65. **Paulson D.F.**, Cox E.B.  
Does transurethral resection of the prostate promote metastatic disease?  
J Urol 138 (1987) 0-1
66. **Potolsky A.L.**, Kessler L., Gridley G., Brown C.C., Horm J.W.  
Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection.  
J Natl Cancer Inst. 82 (1990) 1597-8

67. **Presti J.C.**  
Neoplasms of the Prostate Gland  
In: Smith's General Urology.  
Tanagho E.a., McAninch J.W., Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill, International  
Edition, New York - Toronto (2000) 399-405
68. **Rabbani F.**, Stapleton A.M., Kattan M.W., Scardino P.T.  
Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy.  
J Urol 166 (2001) 634
69. **Ramon J.**, Rossignol G., Leandri P., Gautier J.R.  
Morbidity of radical retropubic prostatectomy following previous prostate  
resection.  
J Surg Oncol 55 (1994) 14-9
70. **Rutishauser G.**, Gasser T.  
Tumoren des Urogenitalsystems: Prostatakarzinom  
In: Basiswissen Urologie  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2002, 2. Auflage, 82-85
71. **Sakr W.A.**  
Epidemiology of Prostate cancer and ist precursors  
Mod Pathol Feb 20 (2004) Epub ahead of print
72. **Samuel R.D.**, Isaak J.T  
Development of Prostate Cancer Treatment: The good news.  
The Prostate 58 (2004) 211-224
73. **Sandler H.M.**, Hanks G.E.  
Analysis of the possibility that transurethral resection promotes metastasis in  
prostate cancer. Cancer 62 (1988) 2622-7

74. **Schwemmer** B., Ulm K., Rotter M., Braun J., Schutz W.  
Does transurethral resection of the prostatic carcinoma promote tumor spread?  
Urol Int 41 (4) (1986) 284-8
75. **Seymore** C.H., El-Mahdi A.M., Schellhammer P.F.  
The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 (1986)1597-600
76. **Sökeland** J., Goepel M., Schulze H.  
Die benigne Prostatahyperplasie: Pathogenese, Diagnostik und konservative Therapie  
Dt. Ärzteblatt 97 (2000) A-1677-1681
77. **Soloway** M.S., Sharifi R., Wajsman Z., McLeod D., Wood J.R., Puera-Barez A.  
Randomized comparison of radical Prostatectomy alone or preceded by androgen deprivation for cT2b prostate cancer  
J Urol 154 (1995) 424-428
78. **Stamey** T.A., Donaldson A.N., Yemoto C.E., McNeal J.E., Sozen S., Gill H.  
Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes.  
J Urol 160 (1998) 2412-7
79. **Stephenson** R.A., Smart C.R., Mineau G.P., James B.C.,  
Janerich D.T., Dibble R.L.  
The fall in incidence of prostate carcinoma. On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence – data from the Utha Cancer Registry.  
Cancer 77 (1996) 1342

80. **Stieve H.**

Harn- und Geschlechtsapparat: Die Vorsteherdrüse.

In: "Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen".

Möllendorf, W.V. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin (1930) 246-272

81. **Tanaka Y.**, Aoyama H., Momose H., Ono T., Samma S., Tanaka N., Akiyama T., Tani Y., Masuda Y., Matsuki H., Tani M., Tanaka M.

Prostatic cancer developing after transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia.

Hinyokika Kyo. 47 (2001) 11-4

82. **Tiguert R.**, Rigaud J., Fradet Y.

Safety and outcome of early catheter removal after radical retropubic prostatectomy.

Urology 63 (2004) 513-7

83. **Tisell, L. E.**, Salander, H.

The lobes of the human prostate.

Scand. J. Urol. Nephrol. 9 (1975) 185-191

84. **von Ebner, V.**

Männliche Geschlechtsorgane

In: „Handbuch der Gewebelehre des Menschen“

A. v. Koelliker, W. Engelmann, Leipzig, Jahr?? 6. Auflage, Bd. 31902, 402-505

85. **Walsh P.C.**, Lepor H., Egglestone J.C.

Radical Prostatectomy with preservation of sexual funktion: Anatomical and pathological considerations.

Prostate 4 (1983) 473-485

86. **Weber H.M.**, Nonnenmacher A.

Allgemeine operative Urologie: Operative Anatomie, Operationsvorbereitung, Zugangswege, Nachbehandlung und Komplikationen

In: Praxis der Urologie in 2 Bänden

Jocham D., Miller K., Georg-Thieme Verlag Stuttgart - New York, (1994) Band 1,  
2. Auflage, 233-252

87. **Wing** P.A., Cardinez C.J., Landis S.H., Greele R.T., Ries L.A.,  
Anderson R.N., Thun M.J.  
Long-term trends in cancer mortality in the United States 1930 – 1998  
Cancer Jun 12 (2003) 3133-275
88. **Wirth** M.  
Delaying/ reducing the risk of clinical tumor progression after primary curative  
procedures  
Eur Urol 40 (2001) 17 - 23
89. **Wirth** M.  
Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms  
In: Uroonkologie  
Rübben H., Springer Verlag Berlin-New York (2000)  
3. Auflage 233-277
90. **Wirth** M., Frohmüller H., Marx F. et al.  
Adjuvant antiandrogenic treatment after radical prostatectomy in stage C cancer  
-preliminary results of a randomized controlled multicenter trial.  
J Urol 159 (1999) 1308
91. **Young** M.D., Weizer A.Z., Silverstein A.D., Crisci A.D.,  
Albala D.M., Vieweg J., Paulson D.F., Dahm P.  
Urinary incontinence and quality of life in the first year after radical perineal  
prostatectomy.  
J Urol 170 (2003) 2374-8
92. **Zivkovic** S., Velickovic L., Kostov M., Stojanovic N.  
Relation of Serum prostata- specific antigen and the Gleason grade in patients  
with prostatic carcinoma .  
Vojnosanit Pregl 60 (2003) 339-54

## I. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hartung, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München für die Überlassung des interessanten Themas, sowie das in mich gesetzte Vertrauen bei der Bearbeitung.

Ganz besonderer Dank gilt Dr. Roger Paul, der mir trotz seines großen Arbeitspensums stets verfügbar bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit unentbehrlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herzlich danke ich auch dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, IMSE der Technischen Universität München, insbesondere Frau Raimonde Busch, für die kompetente und stets verfügbare Beratung bei der Bearbeitung der Statistik.