Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Urologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Schrader

Stellenwert der radikalen Prostatovesikulektomie bei klinisch fortgeschrittenen Prostatakarzinomen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Anna-Pia Paolazzi

Neuwied am Rhein

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Ludwig Rinnab

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Fröhling

Tag der Promotion: 19.04.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung 5
1.1 Das Prostatakarzinom 5
1.2 Klassifikationen des Prostatakarzinoms 9
1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms 12
1.4 Leitlinienkonforme Therapieverfahren des Prostatakarzinoms 14
1.5 Fragestellung 17
2 Material und Methoden 18
2.1 Datenerhebung 18
3 Ergebnisse 29
3.1 Altersverteilung 29
3.2 Präoperative Charakteristika 30
3.3 Komplikationen 32
3.4 Overstaging, Understaging und pathologisches Staging 35
3.5 Onkologisches Outcome 38
4 Diskussion 40
5 Zusammenfassung 50
6 Literaturverzeichnis 52

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance
ASAP	atypical small acinar proliferation (atypische mikroazinäre Proliferation)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BT	Brachytherapie
CT	Computertomographie
cT/pT	klinisch bzw. pathlogisch ermitteltes TNM- Stadium
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU/DRE	Digital rektale Untersuchung
EK	Erythrozytenkonzentrat
fPSA	freies PSA
GS	Gleason Score
Gy	Gray
HDR	high dose rate
HT	Hormontherapie
ID	Identifikationsnummer
KIS	Klinik Informationssystem
LHRH	Lutein- Hormon- Releasing- Hormon
NED	no evidence of disease
NSU	Nachsorgeuntersuchung
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RPX	Radikale Prostatektomie
SD	Standartabweichung
TNM	Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium
tPSA	Gesamt- (total) PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union International Contre Cancer
WW	Watchful Waiting

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

In den zurückliegenden Jahren galt die vorherrschende Meinung, dass eine kurative chirurgische Behandlung des Prostatakarzinoms (PCa) nur dann möglich ist, wenn der Tumor in einem frühen bzw. organbeschränktem Stadium entdeckt wird bzw. lokal begrenzt ist. Daher ging man davon aus, dass bei lokal fortgeschrittenen Tumoren nur palliative Therapiemöglichkeiten zum Tragen kommen. In den letzten Jahren hat sich die Datenlage zur Behandlung dieser lokal fortgeschrittener Prostatakarzinome geändert.

In zahlreichen retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa von der radikalen Prostatektomie als Primärtherapie im Hinblick auf Karzinomkontrolle und Langzeitüberleben profitieren [100,33,59].

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist einer der häufigsten Tumore in den westlichen Industrienationen. Nach Angaben der AMERICAN CANCER SOCIETY [www.cancer.org] erkrankten im Jahr 2009 in den Vereinigten Staaten rund 192.280 Männer an einem PCa. Dies entspricht in etwa 25 % aller neu aufgetretenen Karzinome bei Männern in den USA. 27.360 Patienten verstarben 2009 an ihrem Krebsleiden. In Deutschland ist das Prostatakarzinom derzeit der häufigste bösartige Tumor des Mannes, noch vor Darm- und Lungenkrebs. Im Jahr 2006 erkrankten 60.120 Männer am Prostatakarzinom. In einer Projektion des Robert-Koch-Institutes bedeutet dies 64.370 Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2010. Mit 26,2% im Jahre 2006 ist die Prostata somit der häufigste Manifestationsort maligner Neoplasien des Mannes [www.rki.de]. In der Statistik der zum Tode führenden Tumorerkrankungen steht es mit 10,3% an dritter Stelle.

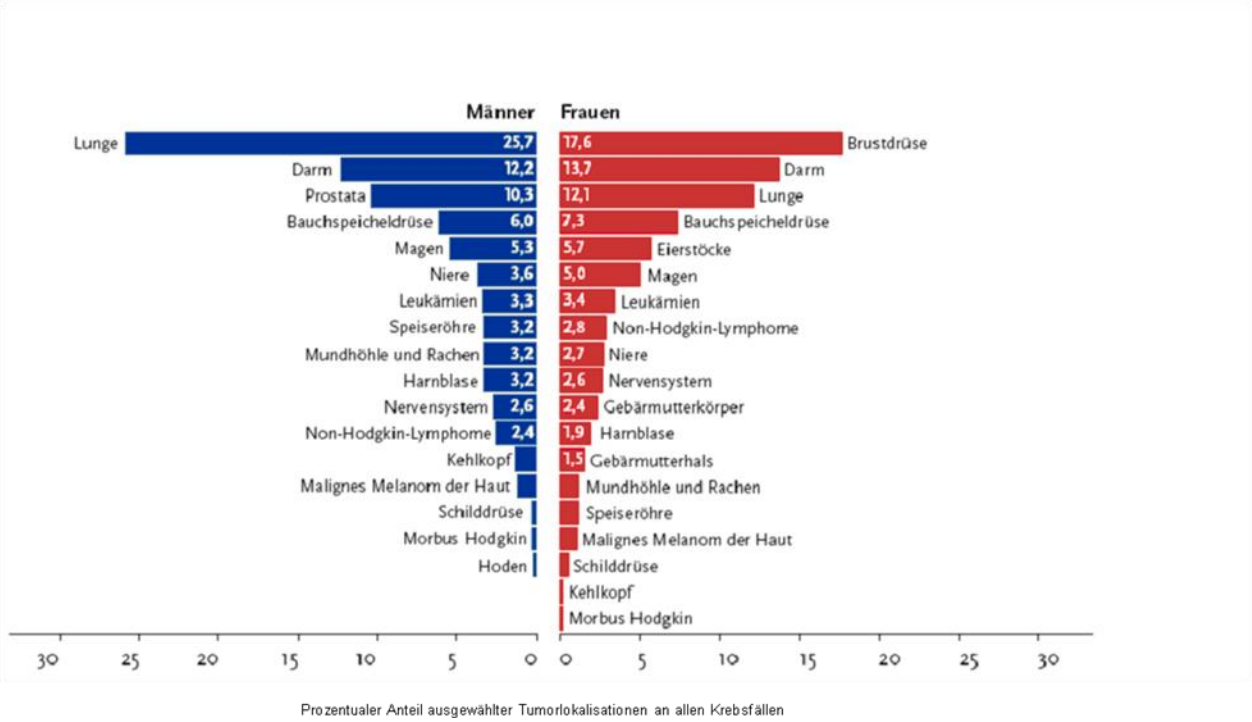


Abbildung 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2006. [Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden]

Das PCa ist eine Erkrankung des älteren Mannes, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt im Mittel um das 69. Lebensjahr. Vor dem 50. Lebensjahr tritt der Tumor kaum auf.

Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bei den Neuerkrankungs- und Sterberaten im unteren Mittelfeld. An der Spitze stehen Frankreich, Australien und Schweden. Die niedrigsten Raten finden sich in Tschechien, Polen und Hongkong.

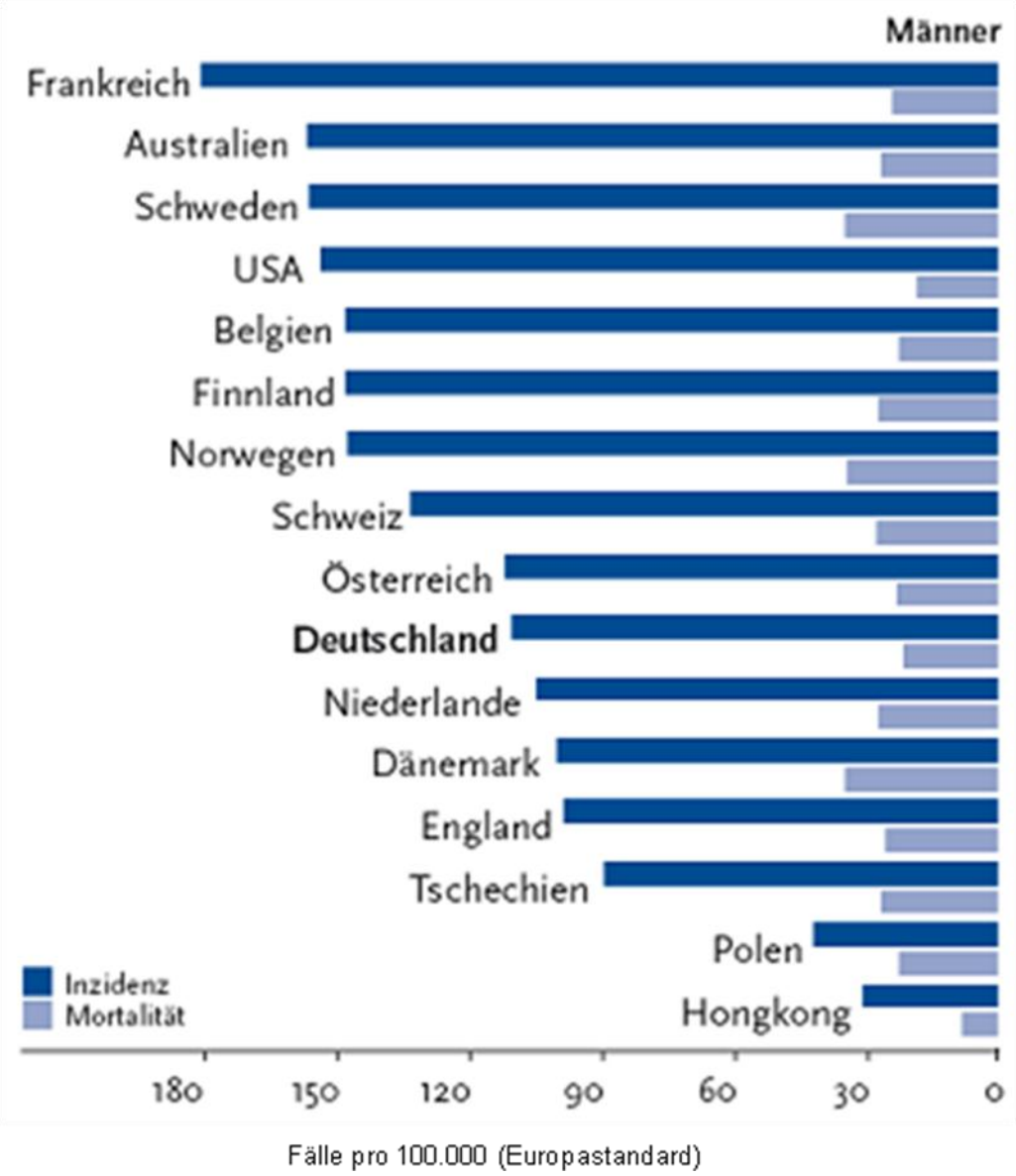


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland im internationalen Vergleich 2006, ICD-10 C61 (außer Frankreich, Australien 2005, Schweiz 2003-2006, Belgien Sterberaten: 2004) Fälle pro 100.000 (Europastandard). [www.rki.de, Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends]

Ein steiler Anstieg der Inzidenz ist in Deutschland seit den 1980er Jahren zu beobachten, das laut RKI vermutlich auf das heutzutage durchgeführte PSA-Screening zurückzuführen ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen und liegt inzwischen zwischen 83% und 94%, was durch die Vorverlegung der Diagnose durch Früherkennung zu erklären ist [www.rki.de]. In der "European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer" (ERSPC) wurden seit Beginn der 1990er Jahre 182.000 Männer im Alter zwischen 50 und 74 Jahren beobachtet. Den Männern in der Screening-Gruppe

wurde einmal alle vier Jahre ein PSA-Test angeboten. Der anderen Hälfte der Männer in der Kontrollgruppe wurde kein regelmäßiges Screening angeboten. Die Studie konnte zeigen, dass zwar die Sterberate um 20% verringert werden kann, dies aber mit einem hohen Risiko der Überdiagnose verbunden ist [80]. Die zweite Studie wurde vom Nationalen Krebsforschungsinstitut der USA (NCI) koordiniert. Diese Studie "Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) erfasste zwischen 1993 und 2001 76.000 Männer. Die Screening-Gruppe unterzog sich einmal pro Jahr der Früherkennungsuntersuchung, in der Kontrollgruppe fanden keine regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen statt. Als Diagnoseverfahren wurden sechs Jahre lang der PSA-Test und vier Jahre lang die DRU genutzt. Nach einer sieben- bis zehnjährigen Nachbeobachtungszeit konnte zwar ebenfalls ein Anstieg der Inzidenz, aber kein Unterschied in den Sterberaten beider Gruppen festgestellt werden [4].

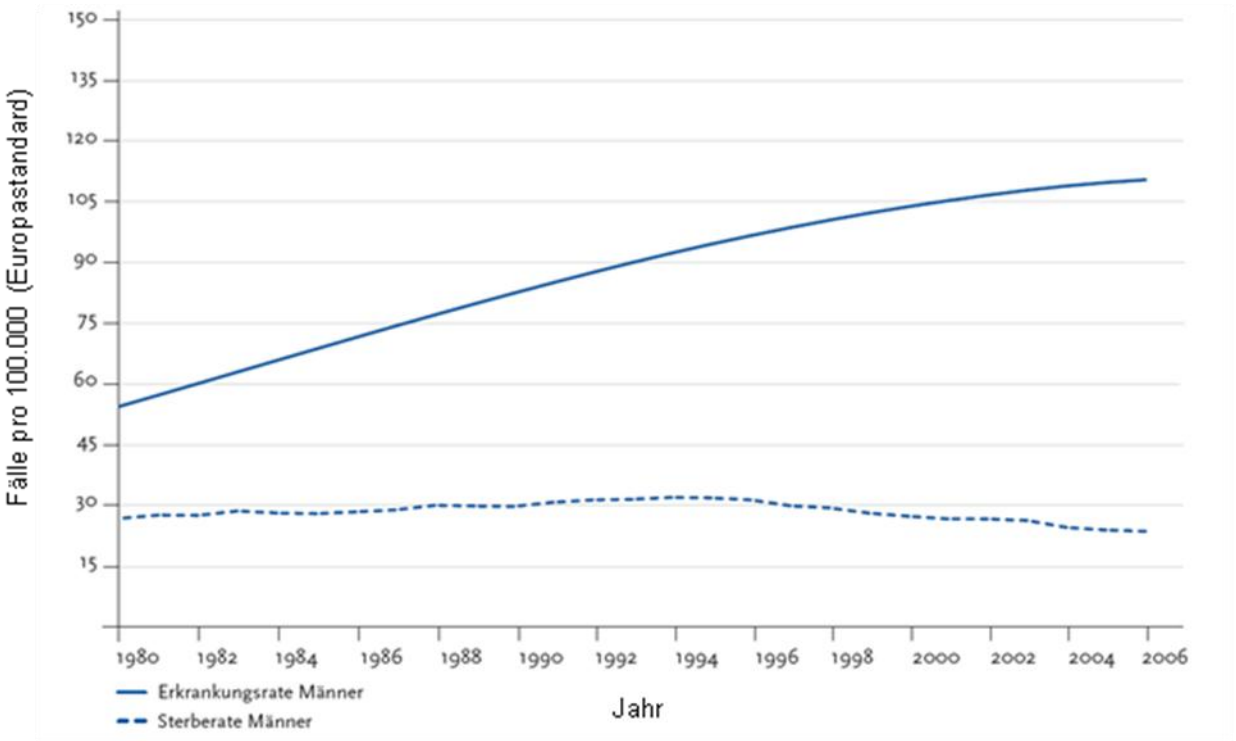


Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006, International Classification of Diseases (ICD-10 C61) Fälle pro 100.000 (Europastandard) Durchgezogene Linie: Erkrankungsrate Männer, gestrichelte Linie: Sterberate Männer. [www.rki.de, Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends]

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Für die Ätiologie des Prostatakarzinoms werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert:

1.1.2.1 Exogene Faktoren

Die Ernährung steht in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung eines Prostatakarzinoms, da sich eine positive Korrelation zum Konsum von tierischen Fetten und Adipositas [88] feststellen lässt, was durch die Produktion von Androgenen aus tierischen Fetten erklärbar ist. Daneben begünstigen auch ein erhöhter Alkoholkonsum oder ein Mangel an Vitamin A, B6, B12, D oder Selen die Entstehung und das Wachstum von Prostatakarzinomzellen und können somit als karzinogen bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu haben bestimmte Pflanzen (z.B. Soja, dessen Verzehr vor allem in Asien verbreitet ist) einen tumorprotektiven Effekt, da sie so genannte Phytoöstrogene enthalten, die unterteilt werden in Isoflavoide, Flavonoide und Lignane [24,8].

1.1.2.2 Endogene Faktoren

Als wichtigster bekannter Risikofaktor wird nach neuesten Erkenntnissen der hereditäre Mechanismus angesehen. Das Risiko, an einem PCa zu erkranken, verdoppelt sich, wenn ein erstgradiger Verwandter betroffen ist, und erhöht sich auf das 5- bis 11fache bei Erkrankung von zwei oder mehr direkten Verwandten [29,34]. Ergebnisse von epidemiologischen Studien zeigen, dass 5-10% der malignen Erkrankungen durch genetische Disposition bedingt sind, bei jüngeren Prostatakarzinompatienten (< 55 Jahre) beträgt der Anteil mehr als 40% [8].

1.2 Klassifikationen des Prostatakarzinoms

1.2.1 Das TNM-System

Das TNM-System (Tumorklassifizierung) beschreibt die Ausdehnung eines Tumors. Neben der wissenschaftlichen Forschung dient es der Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung, um dem einzelnen Patienten individuell die beste Therapie zu ermöglichen. Grundsätzlich beschreiben die Buchstaben **„T“** die Ausbreitung des Primärtumors, **„N“** den Lymphknotenbefall und **„M“** die

Fernmetastasierung. Nach der 7. Auflage der UICC 2010 (Union International Contre Cancer), der aktuellen TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms, sieht die histologische Einteilung folgendermaßen aus [www.uicc.org]:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 Inzidentelles Prostatakarzinom

Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist

- T1a: Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
- T1b: Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
- T1c: Zufälliger histologischer Befund durch Nadelbiopsie (z. B. wegen erhöhten PSA-Wertes)

T2 Organbegrenztes Prostatakarzinom

Tumor begrenzt auf Prostata

- T2a: Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b: Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
- T2c: Tumor befällt beide Lappen

T3/T4 Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Tumor durchbricht die Prostatakapsel (Invasion in den Apex der Prostata oder in die Kapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht als T3) klassifiziert).

- T3a: Ein- oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung unter mikroskopischer Beteiligung des Blasenhalses
- T3b: Tumor infiltriert die Samenblasen
- T4 Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblasen, wie Sphincter externus, Rektum, Levatormuskel oder Beckenwand

N Regionärer Lymphknotenbefall

(Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes)

- NX: Regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

M Fernmetastasen

- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen:
- M1a: Nichtregionärer Lymphknotenbefall
- M1b: Knochenmetastasen
- M1c: Andere Lokalisationen (z. B. Lunge und Leber)

1.2.2 Grading

Um die Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit eines Karzinoms abschätzen zu können, wird in der histopathologischen Untersuchung die Zelldifferenzierung und Kernanaplasie beurteilt.
Dadurch lässt sich die Malignität des Karzinoms in drei Grade unterteilen:

- GI Gut differenziert, leichte Anaplasie
- GII Mäßig differenziert, mäßige Anaplasie
- GIII Schlecht differenziert, starke Anaplasie

1.2.3 Gleason-Score

Zusätzlich zum Grading wird beim PCa der Verlust des normalen Zellaufbaus mittels des Gleason-Scores abgeschätzt. Er besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt an, welche Differenzierung in der Gewebeprobe am häufigsten gefunden wird. Der zweite Summand entspricht der zweithäufigsten Differenzierung. Pro Summand können 1-5 Punkte vergeben werden. Somit erhält man einen Gleason-Score von mindestens 2 Punkten und höchstens 10 Punkten. Mit steigender Zahl nimmt die Aggressivität und Wachstumstendenz des PCa zu. Bei einer Summe von 8 bis 10 spricht man von einer *high-risk*-Situation [10].

1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das frühe, organbegrenzte Prostatakarzinom ist im Allgemeinen symptomlos. Bei weiterem Tumorprogress können Symptome entstehen, die denen der BPH ähneln, wie z.B. Abschwächung des Harnstrahls oder häufiges, v.a. nächtliches Wasserlassen. Das Screening bzw. Früherkennung umfasst Routineuntersuchungen wie DRU und TRUS sowie die Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens, additiv können auch andere PSA-Derivate wie das freie PSA und die PSA-Ratio verwendet werden [56]. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt mit Hilfe der sonographisch gesteuerten systematischen Prostatabiopsie. Diese ermöglicht eine histopathologische Verifizierung und die histologische Gradeinteilung des Tumors.

1.3.1 Digital rektale Untersuchung

Aufgrund ihrer Lage im kleinen Becken, kann die Hinterwand der Drüse mit dem Finger von rektal palpiert werden. Die DRU weist trotz geringer Sensitivität eine hohe Spezifität und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert auf. Eine Metaanalyse von 14 Studien ergab eine Sensitivität von 59%, eine Spezifität von 94% und einen negativen prädiktiven Wert von 99% [45].

Die DRU ist eine kostengünstige Untersuchung, die von jedem Urologen durchgeführt werden kann. Nach der aktuellen deutschen Leitlinie soll bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine DRU durchgeführt werden, da sie nur eine geringe Belastung für den Patienten darstellt [DGU-S3-Leitlinie].

1.3.2 PSA-Bestimmung

Seit Ende der 1980er Jahre wird die PSA-Bestimmung im Rahmen der PCa-Früherkennung eingesetzt. Sie vereinfacht, wie kein anderer Tumormarker, Diagnose, Therapie und besonders die Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. Ein Screening sollte bei Männern, die 75 Jahre oder älter sind, nicht durchgeführt werden [92]. Das prostataspezifische Antigen ist ein organ-, aber nicht tumorspezifisches Glykoprotein, weshalb der Serumspiegel auch beim Vorliegen einer benignen Prostataerkrankung (z.B. BPH, Prostatitis) oder nach Manipulationen (rektale Untersuchung, Prostatabiopsie, sexuelle Aktivität) erhöht

sein kann. Bei einem cut-off von 4 ng/ml liegt die Sensitivität dieser Methode bei 73% und die Spezifität bei 85% [39]. Um die Spezifität der PSA-Diagnostik zu potenzieren, kann man verschiedene PSA-Isoformen verwenden: 1. Das freie PSA: Es wird der Anteil des frei im Serum vorliegenden PSA gemessen und daraus der Quotient des freien PSA zu Gesamt-PSA (fPSA/tPSA) gebildet, da im Falle eines PCa der Anteil an freiem PSA im Serum vermindert ist [39]. 2. Die PSA-Density ist der Quotient aus PSA-Wert und per transrektaler Sonographie oder nach RPX durch den Pathologen ermitteltem Prostatavolumen. Die Genauigkeit der Density bleibt in der PCa-Diagnostik hinter der des fPSA/tPSA-Quotienten zurück [70]. 3. Die PSA-Velocity ist die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes pro Jahr. Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit >0,75 ng/ml/Jahr unter Verwendung der Hybritech-Kalibrierung gilt als Indikation zur Prostatabiopsie [18]. Bei Männern mit PCa ist diese Anstiegsgeschwindigkeit signifikant höher und korreliert mit dem pathologischen Staging und dem Gleason-Score, nicht aber mit der Density oder der PSA-doubling-time [9,63]. 4. Die PSA-doubling-time ist die Verdopplungszeit des PSA-Wertes in einem bestimmten Zeitraum. Es zeigte sich, dass sich das Überleben des Patienten verbessert, wenn die doubling-time ≥ 4 Jahre ist [53]. Der Nutzen wird allerdings in aktuellen Studien bezweifelt [20,63,77]. 5. Die altersspezifische PSA-Verteilung: Mit zunehmendem Lebensalter steigt auch der PSA-Wert, ohne dass ein PCa vorliegt und hauptsächlich mit der Zunahme des Prostatavolumens zusammenhängt. Im Alter zwischen 60 und 69 Jahren gilt 4,0 ng/ml als cut–off, während er zwischen 70 und 79 Jahren bei 6,5 ng/ml liegen sollte [67,93].

Nach aktueller Studienlage bleibt allerdings weiter unklar, ob diese zusätzlichen Informationen das Outcome des Patienten verbessern [39,92].

1.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms durchgeführt werden [DGU-S3-Leitlinie]. Zur Verfügung stehen die TRUS mittels Graustufentechnik bzw. Doppler. Bei Kombination beider Techniken erreicht man eine Sensitivität von 60%, eine Spezifität von 56% und einen negativen prädiktiven Wert von 69%. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nur geringfügig von denen bei getrenntem Einsatz beider Techniken [37]. Hilfreich im klinischen Einsatz ist die TRUS v. a. bei

der Volumetrie und damit der Bewertung eines PSA-Wertes sowie zur Durchführung einer Nadelbiopsie.

1.3.4 Prostatabiopsie

Im Rahmen der Diagnostik besteht eine Indikation zur Biopsie bei einem kontrollierten PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml, wenn der Patient zum ersten Mal den Arzt konsultiert. Des Weiteren bei einem karzinomverdächtigen Befund in der DRU und bei einem auffälligen PSA-Anstieg. Als Grenzwert für die PSA-Velocity (Anstiegsgeschwindigkeit) gilt 0,75 ng/ml/Jahr [18]. Die Beurteilung eines auffälligen Anstiegs schließt die Berücksichtigung der biologischen Variabilität des PSA-Wertes mit ein. Außerdem muss ein Wechsel des laborchemischen Verfahrens ausgeschlossen werden. Nachdem der Patient über die Nutzen, Risiken und Konsequenzen der Prostatabiopsie aufgeklärt wurde, erfolgt sie transrektal unter sonographischer Kontrolle und Antibiotikaschutz. In der Regel werden 10 bis 12 Gewebezylinder entnommen. Eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten wird empfohlen, wenn es sich um eine ausgedehnte High-Grade-PIN (in mindestens 4 Gewebeproben nachweisbar) oder ASAP handelt oder ein suspekter PSA-Wert oder PSA-Verlauf vorliegt. Eine High-Grade-PIN und eine ASAP haben ein hohes Risiko für ein invasives PCa in der Rebiopsie [DGU-S3-Leitlinie].

1.4 Leitlinienkonforme Therapieverfahren des Prostatakarzinoms

1.4.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPX) umfasst die vollständige Entfernung der Prostata mit Lymphadenektomie, der Samenblasen und der Ampulla ductus deferentis mit retropubischem oder perinealem operativen Zugang [42]. Indiziert ist die radikale Prostatektomie bei Patienten mit den organbegrenzten Tumorstadien T1 und T2 mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren [99]. Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa sollten darauf hingewiesen werden, dass eine erhöhte Gefahr positiver Schnittränder besteht [97,48] und möglicherweise eine adjuvante Therapie notwendig wird [DGU-S3-Leitlinie]. Außerdem sollte vor der Operation eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie erfolgen [97], da sie die Grundlage für

die Entscheidung über eine adjuvante Therapie darstellt [DGU-S3-Leitlinie]. Die Prognose nach einer RPX ist abhängig von präoperativen Faktoren wie dem PSA-Wert, der Tumorausdehnung und Differenzierung [96]. Folgekomplikationen ergeben sich bei der radikalen Prostatektomie abhängig von der Nerverhaltung, in Form von Kontinenz- und Potenzverlust, welche aber mit anatomischem Detailwissen und großer Vorsicht während der Operation verhindert werden können [58]. Als primär klinisch relevant für die Prognose des PCa haben sich die Höhe des PSA-Wertes, der Gleason-Score, TNM-Kategorie sowie der R-Status des Karzinoms erwiesen [15]. Der R-Status bedeutet eine Angabe über das Vorhandensein eines Residualtumors und wird vom Pathologen bestimmt. Um die Risikokategorisierung eines Patienten besser vornehmen zu können, wurden so genannte Nomogramme entwickelt. Als Beispiel sind die Nomogramme von Partin [69,64] oder Kattan [51] zu nennen, die anhand von Gleason-Score, PSA-Wert und T-Kategorie eine Vorhersage über die Krankheitsprogression nach RPX treffen.

1.4.2 Strahlentherapie

Die perkutane Radiotherapie sollte auf Basis einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erfolgen und die verwendete Dosis mindestens 70-72 Gy betragen [55]. Entscheidet sich der betroffene Patient für die Strahlentherapie, kann abhängig von der Tumorkonstellation eine neoadjuvante und/oder adjuvante HT nötig werden. Die neoadjuvante erfolgt in der Regel drei Monate [57], die adjuvante für mindestens zwei Jahre [11,81]. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Risiko, soll eine neoadjuvante und/oder adjuvante Hormontherapie vor und/oder nach Radiotherapie angewandt werden [DGU-S3-Leitlinie]. Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer Hormontherapie von mindestens zwei Jahren Dauer durchgeführt werden [101]. Eine neoadjuvante HT sollte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa und niedrigem Risikoprofil nicht durchgeführt werden [57]. Ohne Lymphknotenmetastasen und einem PSA-Wert im Nullbereich sollte auch nach einer RPX keine adjuvante HT durchgeführt werden [102].

Die Brachytherapie (BT) ist indiziert bei Patienten, deren Tumor organbegrenzt ist und ein niedriges Risikoprofil zeigt (< T2c, GS bis 7, PSA-Wert bis 10 ng/ml).

[DGU-S3-Leitlinie]. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa ist eine HDR-Brachytherapie (‚high dose rate') in Kombination mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption [73].

1.4.3 Active Surveillance

Eine weitere kurative Therapie wird als Active Surveillance bezeichnet. Voraussetzungen für die Wahl der AS-Strategie sind laut aktueller DGU-S3-Leitlinie folgende Parameter: Ein PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6, ein T1c oder T2a Stadium, Tumornachweis in ≤ 3 Stanzen und weniger als 50% Tumoranteil in einer Stanze. Die für AS ausgewählten Patienten sollten jünger als 70 Jahre alt, nicht multimorbide sein und eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben. Die Tumorkontrolle erfolgt in den ersten beiden Jahren durch DRU und PSA-Wert-Kontrolle alle drei Monate. Bei stabilem PSA-Wert kann ein Kontrollabstand von sechs Monaten gewählt werden. Biopsien sollten alle 12 bis 18 Monate vorgenommen werden. Für den Fall, dass sich der Gleason-Score auf größer 6 verschlechtert oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll Active Surveillance verlassen werden [DGU-S3-Leitlinie],[94].

1.4.4 Hormontherapie und Watchful Waiting (WW)

Die bei der Hormontherapie (HT) eingesetzten Medikamente bewirken eine Senkung des Testosteronspiegels, wodurch auch die Bildung maligner Zellkomplexe gestört wird. Die antihormonelle Therapie umfasst mehrere Therapiekonzepte: Die chirurgische Kastration (beidseitige subkapsuläre Orchiektomie), die Störung des Regelkreises Hypophyse-Gonaden und dadurch verminderte Sekretion des Lutein-Hormon-Releasing-Hormons (LHRH) mit LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten sowie die Gabe von direkt an den Testosteronrezeptoren wirkenden Antiandrogenen. Nebenwirkungen der Hormontherapie sind in erster Linie ein Verlust von Libido bzw. Potenz [42]. Häufig kommt es zu Hitzewallungen, Gynäkomastie und Brustschmerz. Außerdem sind eine Zunahme des Körperfettes und die Abnahme der Muskelmasse sowie Anämie, Osteoporose [65] und damit einhergehendem erhöhten Frakturrisiko [2,65] sowie Abnahme der kognitiven Fähigkeiten zu nennen. Eine Hormontherapie hat rein palliativen Charakter, verbessert die Lebensqualität und verzögert die Tumorprogression temporär, hat aber keinen Einfluss auf das

Gesamtüberleben [DGU-S3-Leitlinie]. Bei der Indikation unterscheidet man zwischen Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen metastasierten Tumorstadien. Im symptomatischen Stadium gibt die neueste DGU-S3-Leitlinie die Empfehlung zur sofortigen HT, da diese mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und bei Fortschreiten der Erkrankung mit einer reduzierten Komplikationsrate (z. B. pathologische Fraktur) einhergeht [DGU-S3-Leitlinie]. Im asymptomatischen Stadium dagegen wurde nur eine „Kann"-Empfehlung ausgesprochen, da die Nebenwirkungen nicht unerheblich sind und die Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht gesichert ist [DGU-S3-Leitlinie].
Bei der Therapieform des Watchful Waiting wird die Therapie erst bei klinischer Symptomatik oder serologisch bzw. radiologisch verifiziertem Tumorprogress initiiert [DGU-S3-Leitlinie]. Entscheidet sich der Patient gemeinsam mit dem Arzt gegen eine kurative Therapie (RPX), sollte der Patient über die Möglichkeit des Watchful Waiting und dessen palliativen Charakter bei den meist multimorbiden Patienten aufgeklärt werden. WW kann älteren Patienten ≥ 70 Jahre angeboten werden, die einen Gleason ≤ 7, T1 bis T4, beliebige PSA-Werte und eine Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren aufzuweisen haben [17].

1.5 Fragestellung

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist ein klinisch bedeutsames Problem. Nach der TNM-Nomenklatur geht man von T3 und T4 Karzinomen aus, die die Kapsel perforieren, die Samenblasen, den Sphinkterapparat oder den Blasenhals infiltrieren, ohne klinischen Nachweis einer hämatogenen oder lymphogenen Metastasierung (N0, M0).

In dieser retrospektiven Analyse wird das Langzeitüberleben von Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom untersucht und miteinander verglichen, die sich in den Jahren zwischen 1992 bis 2003 an der Universitätsklinik für Urologie Ulm einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben.

Diese Arbeit soll zur Klärung der Frage beitragen, ob sich für die betroffenen Patienten durch die Anwendung der radikalen Prostatovesikulektomie auch bei bereits lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ein Vorteil hinsichtlich der

Karzinomkontrolle und des Langzeitüberlebens ergibt und ob sich zudem die perioperative Morbidität im Vergleich mit der Gruppe der lokal begrenzten Karzinome unterscheidet.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Statistische Auswertungen

Für die statistische Auswertung wurden zur Ermittelung der P-Werte Vierfelder Kreuztabellen angewendet, die mit dem Programm Statistiklabor Version 3.7 errechnet wurden. Die im Ergebnisteil dargestellten Säulendiagramme wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erstellt. Als Basis dienten ebenfalls mit Excel ausgearbeitete Häufigkeitstabellen, die die absoluten und relativen Häufigkeiten anzeigen. Die deskriptive Statistik, die Mittelwerte, Mediane mit Minima und Maxima betrifft, wurde mit dem Programm Winstat ermittelt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden ebenfalls mit dem Programm Winstat erstellt.

Kaplan-Meier-Kurven sind Überlebenskurven und dienen der Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit in einem bestimmten Zeitintervall. In diesen Kurven wird dargestellt, in welchem zeitlichen Abstand der Tod in Relation zum Studienstart eines jeden Einzelnen eintritt. Die Kurve startet zum Zeitpunkt 0 bei 100%, als noch alle leben. Wenn jemand stirbt, sinkt die Kurve eine Stufe ab. Im Laufe der Zeit ergibt sich eine Kurve, die in Stufen absteigt. Diese Stufen sind ungleich, weil zu einem Zeitpunkt zwei oder mehrere Patienten gleichzeitig sterben können. Dabei beginnt die Kurve nicht zu einem bestimmten Kalenderdatum, sondern individuell bei Eintritt des einzelnen Patienten.

Nach Abschluss der Beobachtungszeit ist nicht zu erwarten, dass alle Patienten gestorben sind. Des Weiteren sind nicht alle Teilnehmer gleich lange beobachtet worden. Manche fünf Jahre, andere nur zwei Jahre, weil beispielsweise von diesem Zeitpunkt an die Patientendaten wegen mangelnder Rückmeldung seitens der Patienten oder durch Wohnortwechsel fehlen. Über die am Schluss „Überlebenden“ kann keine weitere Aussage getroffen werden.

Aus diesen drei letztgenannten Gründen ist es nötig, die Kaplan-Meier-Kurve zu „zensieren“. Der Zeitpunkt, bis zu welchem eine Person in der Studie beobachtet

wurde, kann in der Überlebenskurve mit einem „Zensurpunkt“ versehen werden. Das „Zensieren“ beruht im Wesentlichen darauf, dass die Studiendaten von jedem „Zensurpunkt“ an neu berechnet werden, um das Ausscheiden der betreffenden Person zu berücksichtigen. Die Frage, die sich bei der Kaplan-Meier-Kurve ergibt, lautet: „Wie viele Personen, die zu Beginn dieses Zeitintervalls leben, werden bis zum Ende des Zeitintervalls überleben? Dabei werden die „zensierten“ Zahlen verwendet, d.h. Teilnehmende, über die nichts Sicheres bekannt ist, werden nicht berücksichtigt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Zu Beginn dieser Arbeit wurden 488 Patienten eingeschlossen. Es handelt sich um männliche Patienten ab 35 Jahren, die an der Universitätsklinik für Urologie in Ulm im Zeitraum von 1986 bis 2004 aufgrund eines PCa operiert wurden. Bei dem PCa sollte es sich um ein lokal fortgeschrittenes Karzinom handeln. Darunter fallen alle Karzinome, die in der klinischen Untersuchung mittels DRU und/oder TRUS ein cT3 oder cT4 ergaben, sich also bereits extrakapsulär manifestierten. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die damals gültige TNM-Version von 1997 zugrunde gelegt. Dabei ist im Falle von T3 der Tumor in der DRU palpabel und erstreckt sich über die Prostata hinaus. T3a entspricht einer einseitigen oder beidseitigen extrakapsulären Ausbreitung und T3b einer Infiltration der Samenblase(n). Im Falle von T4 ist der Tumor palpabel und ist fixiert oder er infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblasen. Nach der Überleitung der verschiedenen über die Jahre gebräuchlichen TNM-Versionen erfüllten 434 Patienten die Einschlusskriterien. Im Verlauf der Arbeit zeigte sich allerdings deutlich, dass die im Register eingetragenen Daten für eine Auswertung zu inhomogen waren. Daher musste die für diese Arbeit zugrunde liegende Kohorte auf 150 Patienten reduziert werden. Diese Patientengruppe unterzog sich in den Jahren 1992 bis 2003 einer RPX. Die im Abschnitt „Ergebnisse“ gezeigten Auswertungen bezüglich der Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa basieren demnach auf den Daten von 150 Patienten.

Um die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit zu erhöhen, wurde zum Schluss der Auswertungen eine Gruppe von 217 Patienten mit lokal begrenzten PCa (cT2) aus dem Register herausgefiltert. Diese Patientengruppe wurde zwischen 1996 und

2003 operiert. Auf diese Weise kann nun im Teil „Ergebnisse und Diskussion“ eine vergleichende Aussage getroffen werden.

2.1.3 Die TNM-Überleitungstabelle

Da sich die im Register befindlichen Daten über mehrere Jahre erstrecken, ist es erforderlich, die in dieser Zeit unterschiedlich gebräuchlichen TNM-Versionen 1987 bis 2002 ineinander überzuleiten und zu vergleichen. In der nachfolgend dargestellten Tabelle müssen alle zu diesem Zweck gleichfarbig markierten Klassen miteinander ausgewertet werden. Durch die fehlenden Zellbegrenzungen wird dargestellt, welche Klassifizierungen einer Version in welche Klassifizierung einer anderen Version übergehen. Allen TNM-Angaben dieser Arbeit liegt die Version von 1997 zu Grunde.

Tabelle 1 Überleitungstabelle verschiedener Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium (TNM) - Versionen

1987	1992	1997	2002
TX	**TX**	**TX**	**TX**
T0	**T0**	**T0**	**T0**
T1 zufällig	**T1** zufällig	**T1** zufällig	**T1** nicht tast- oder sichtbar
T1a ≤ 3 Karzinomherde	**T1a** ≤ 5%	**T1a** ≤ 5%	**T1a** ≤ 5%
T1b >3 Karzinomherde	**T1b** ≥ 5%	**T1b** ≥ 5%	**T1b** ≥ 5%
	T1c Nadelbiopsie	**T1c** Nadelbiopsie	**T1c** Nadelbiopsie
T2 organbegrenzt	**T2** organbegrenzt, Apex oder Kapsel	**T2** organbegrenzt, Apex oder Kapsel	**T2** organbegrenzt, Apex
T2a ≤ 1,5 cm an drei Seiten	**T2a** ≤ 50% eines Lappens	**T2a** ein Lappen	**T2a**
T2b > 1,5 cm oder mehr als ein Lappen	**T2b** > 50% eines Lappens		**T2b**
	T2c beide Lappen	**T2b** beide Lappen	**T2c**
T3 Apex, Kapsel, Samenblasen, Blasenhals, nicht fixiert	**T3** extrakapsulär	**T3** extrakapsulär	**T3** extrakapsulär
	T3a einseitig	**T3a** einseitig und beidseitig	**T3a** einseitig, beidseitig
	T3b beidseitig	**T3b** Samenblasen	**T3b** Samenblasen
	T3c Samenblasen		
T4 fixiert oder infiltriert andere als unter T3 genannte Organe	**T4** fixiert oder andere Organe als Samenblasen	**T4** fixiert oder andere Organe als Samenblasen	**T4** fixiert oder andere Organe als Samenblasen
	T4a Blasenhals, Sphinkter, Rectum		
	T4b Levatormuskel Beckenwand		

2.1.4 Das PCa-Register

Im PCa-Register werden Daten von Patienten gespeichert, die sich einer RPX unterziehen mussten. Jeder neue Doktorand gab einen OP-Jahrgang ein. Im Jahre 1988 hat man begonnen, die Datenbank zu füllen. Die frühesten OP-Daten stammen aus dem Jahr 1984. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde das Jahr 2004 ergänzt. Die für das Register relevanten Daten werden aus den Patientenakten bezogen, die zuvor aus dem Archiv heraus gesucht werden mussten. Das SAP R/3 IS-H System wird im Universitätsklinikum Ulm seit 1993 als zentrales Klinikinformationssystem (KIS) verwendet, das neben Finanzbuchhaltung, Materialwirtschaft und Controlling auch Patientenverwaltung und –abrechnung bietet. Seit 2001 ist darauf aufbauend das IS-H*med-Modul als weitere krankenhausspezifische Erweiterung des Standard-R/3-Systems im Einsatz. Dieses Modul ermöglicht es, die bereits im IS-H eingepflegten Daten in den Kontext des Krankenhausumfeldes zu bringen. Außerdem ist es nun möglich, wichtige Daten für die Patientenabrechnung und das Controlling aus dem Klinikalltag im System SAP R/3 zu internen und externen Auswertungszwecken zur Verfügung zu stellen. Für das PCa-Register spielt das zentrale Klinikinformationssystem eine wichtige Rolle, da aus diesem System für das Register erforderliche Stammdaten übernommen werden können und zudem ein Höchstmaß an Aktualität besitzen. Somit wird der Zeitaufwand für das Einpflegen neuer Patienten deutlich reduziert.

Hardware

Der Arbeitsplatzrechner besteht aus einem Fujitsu Siemens Scenic eB mit 600 MHz Pentium III Prozessor und einem 128 MB Hauptspeicher sowie einem 17''-TFT- Flachbildschirm.

Software

Neben dem PCa-Register und dem SAP-System, die weiter oben bereits erläutert wurden, wird folgende Software verwendet:

- Das Betriebssystem MS Windows 2000. MS SQL-Server und Access als Datenbankmanagementprogramme zur SQL-Abfrage der Datenbank. Als Tabellenkalkulationsprogramm dient Excel, mit dessen Hilfe die erhobenen Daten ausgewertet werden.

-Statistiklabor Version 3.7 und Winstat als Programme zur Präsentation der Daten.

Datenbank

Die logische Struktur der Datenbank kann als sternförmig beschrieben werden. Im Mittelpunkt steht die Tabelle „patients“ mit den Patientenstammdaten, um die herum die Tabellen mit den klinischen Parametern des Prostatakarzinoms angeordnet sind.

Dateneingabe

Die Sprache der graphischen Benutzeroberfläche des PCa-Programms ist englisch, um die internationale Verständigung zu erleichtern. Bevor man mit dem PCa-Register arbeiten kann, muss man sich im Anmeldefenster der Datenbankzugangsapplikation unter Eingabe des Benutzernamens und des Kennwortes einloggen. Nach der erfolgreichen Anmeldung wird der Benutzer direkt zum Hauptfenster weitergeleitet, das sich durch einen Navigationsbaum an der linken Seite auszeichnet.

Auf diese Weise kann der Benutzer folgende Aktionen ausführen:

1)Registrierung eines Patienten mit Datenimport
2)Registrierung eines Patienten ohne Datenimport
3)Datenbanksuche und Auswahl eines angelegten Patienten mit der Möglichkeit zur Modifizierung seiner Daten
4)Bearbeitung der präoperativen Daten eines ausgewählten Patienten
5)Bearbeitung der operativen Daten eines ausgewählten Patienten
6)Bearbeitung der postoperativen Daten eines ausgewählten Patienten
7)Bearbeitung der Nachsorge Daten des ausgewählten Patienten

Registrierung eines neuen Patienten

In diesem Feld erhält der Benutzer die Möglichkeit, einen Patienten neu anzulegen.

Eingetragen werden:

- Nachname
- Vorname
- Straße und Hausnummer
- Postleitzahl
- Ort

Nach einem Klick auf den Button „accept patient for database“ erfolgt die Aufnahme der Daten in das Register. Der Patient erhält von dem Programm eine Identifikationsnummer (ID), die ihn identifizierbar macht. Darüber hinaus kann der Benutzer einen Patienten unter Kenntnis der ID später schnell und bequem wieder finden, aufrufen und bearbeiten. Nach erfolgreicher Aufnahme werden die Telefonnummer des Patienten sowie Name und Anschrift sowohl des Hausarztes als auch des Urologen eingetragen.

Zur besseren Übersicht werden im Folgenden lediglich die drei wichtigsten Registerkarten dargestellt.

Präoperative Daten

Das Formular zur Erfassung der präoperativen Daten hat das Design einer Akte, deren Reiter die einzelnen Merkmalskategorien darstellen.

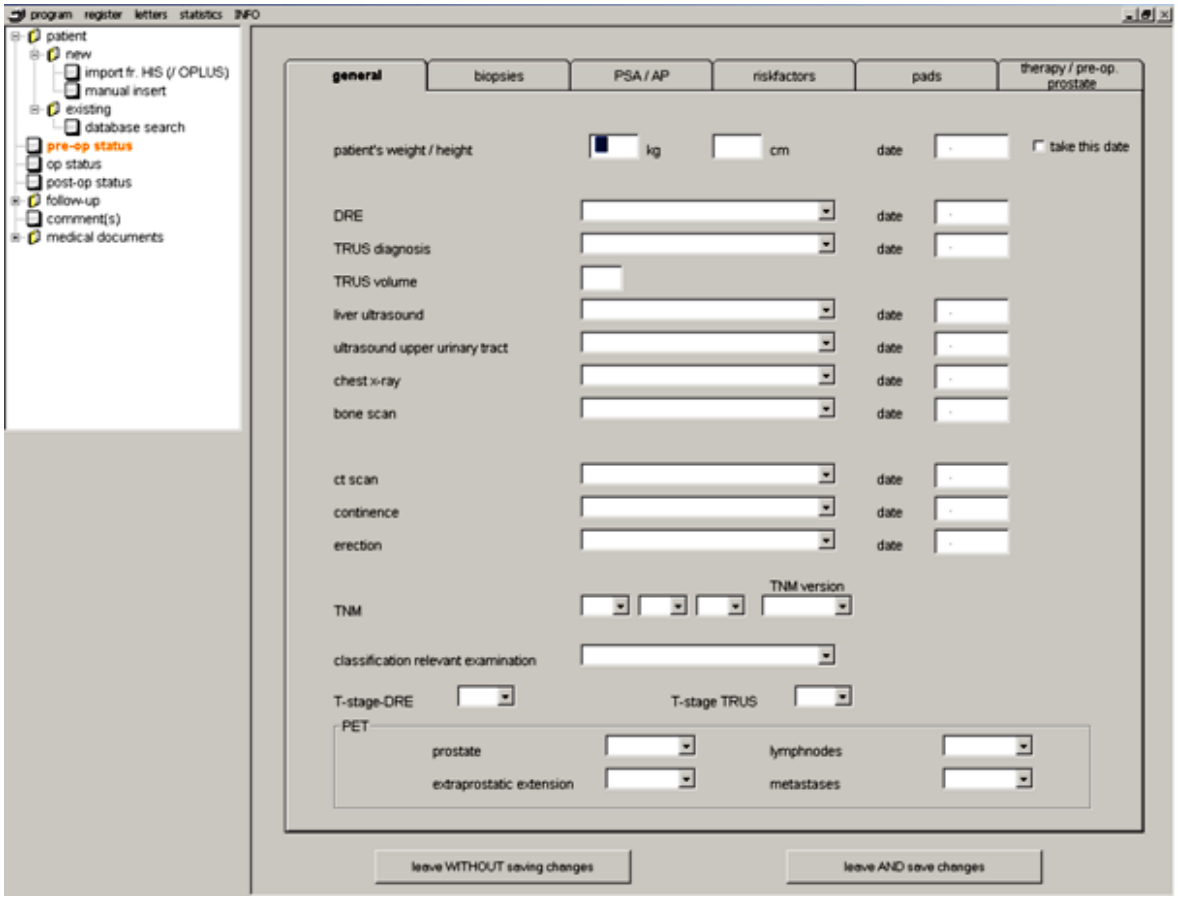


Abbildung 4: Registerkarte Allgemeiner Prae op status

In dieser Registerkarte wird das präoperative Staging dokumentiert. Zu den für die vorliegende Doktorarbeit wichtigsten Feldern gehören die digital rektale Untersuchung (DRE), der transrektale Ultraschall (TRUS) und die klinische TNM Version. Da bei allen Patienten eine DRE und eine TRUS durchgeführt wird, wird

das Feld ‚classification relevant examination' mit dem jeweils höheren klinischen T ausgefüllt.

Operative Daten

Auch das Formular zur Erfassung der operativen Daten hat das Design einer Akte, deren Reiter die einzelnen Merkmalskategorien darstellen.

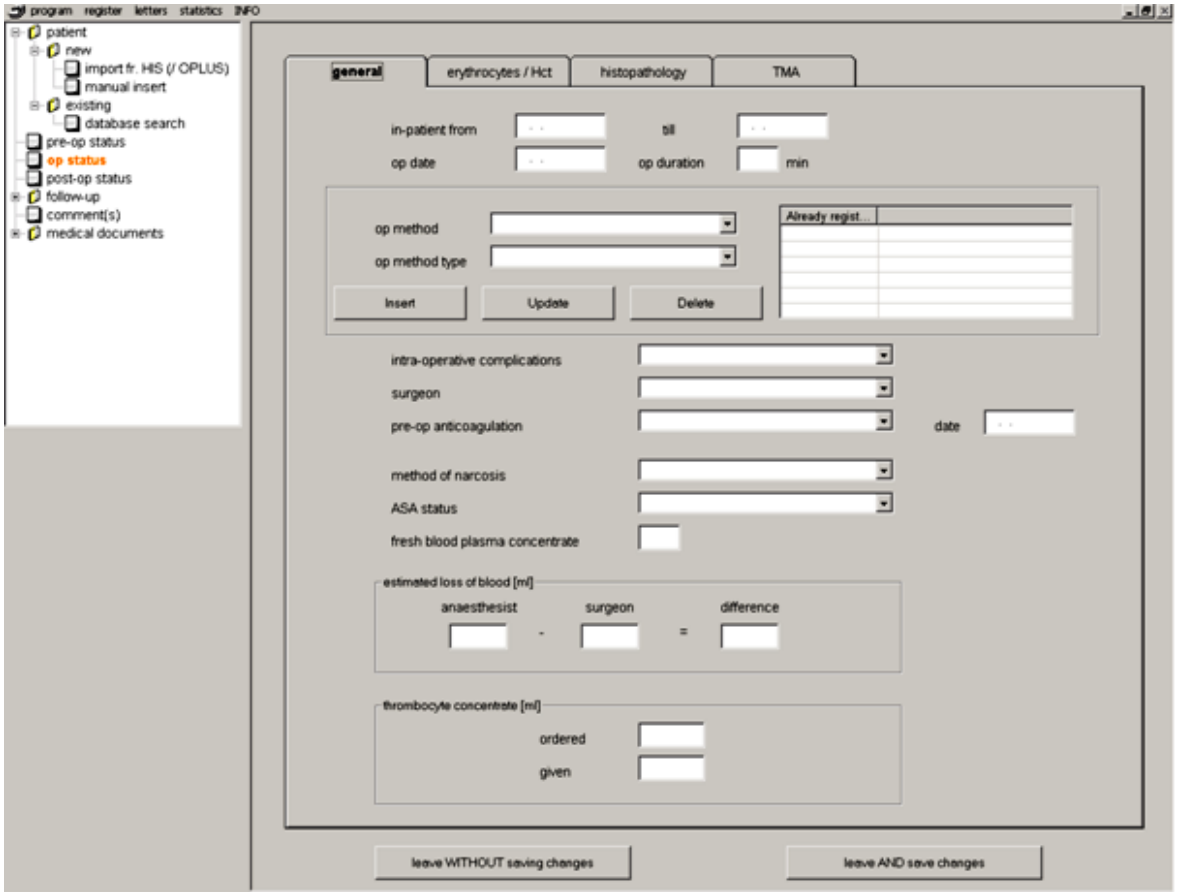


Abbildung 5: Registerkarte Genereller Operations-Status

In diesen Registerkarten werden die wichtigsten operationsrelevanten Daten eingetragen. Dazu zählen das Datum der OP und die Methode ebenso wie die pathologische TNM-Version, die innerhalb etwa einer Woche nach der Operation vom Pathologen an Hand des Präparates ermittelt wird.

Nachsorge Daten

Da durchaus mehrere „Follow-up's" vorkommen, ist es in diesem Formular möglich, durch Betätigen der Schaltfläche „new…" zu jedem „Follow-up" eine eigene Registermappe mit den entsprechenden Registerkarten anzulegen.

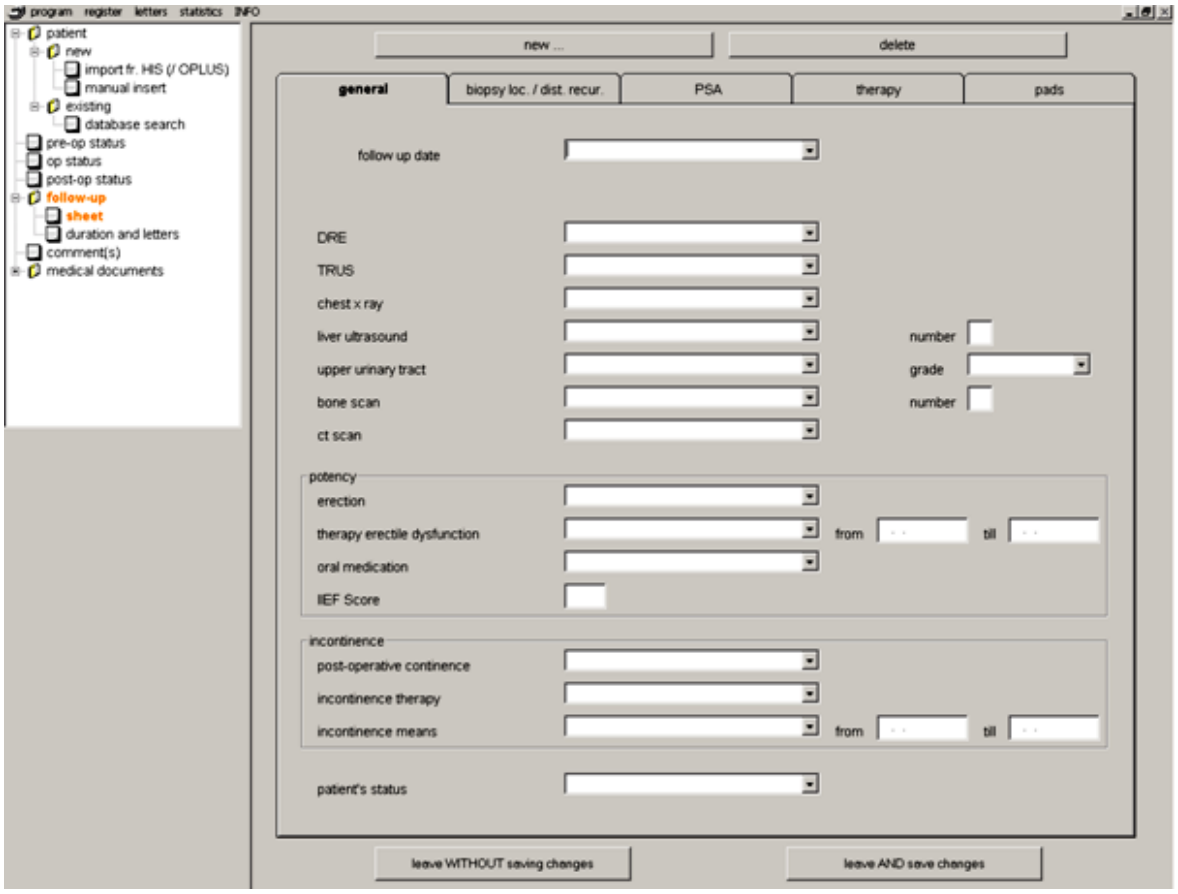


Abbildung 6: Registerkarte Generelles Follow-up Blatt

2.1.5 Erhebungsinstrumente

Im Folgenden sind die Fragen abgebildet, die an die lebenden Patienten verschickt wurden, um neue Follow-up-Daten zu erhalten und sie in das Register einpflegen zu können.

Existieren in der Familie weitere Personen mit einem Prostatakarzinom?
- Ja, nein, unbekannt
- Wenn ja, wer?

Wurde vor der Radikalen Prostatektomie eine BPH-Therapie mit Finasterid, (Proscar®, 5-alpha-Reduktase-Hemmer) durchgeführt?
- Ja, nein.
- Wenn ja, seit wann?

Wann wurde das letzte Labor festgestellt?
PSA Gesamt? PSA frei? Ratio? Alkalische Phosphatase?
Kam es zu einer PSA Progression (=PSA-Anstieg)?
Wurde ein Rezidiv, eine Metastasierung festgestellt?
- Wenn ja, seit wann bekannt?

Welche postoperative Therapie wurde durchgeführt? Hormonentzug? Bestrahlung?
Wurden Spätkomplikationen festgestellt? Anastomosenstriktur, Harnröhrenstriktur, andere?
Wie war die Kontinenz zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle? Kontinent, Inkontinenz Grad I, II? Wie viele Vorlagen benötigen Sie? Gesamt, tags, nachts.
Haben sich Ihre Ernährungsgewohnheiten nach Diagnosestellung verändert:
Einnahme von Präparaten zur Nahrungsergänzung?
Hat sich Ihre Lebensweise nach Diagnosestellung geändert (z. B. Sport)?

2.1.6 Zeitlicher Verlauf

Zunächst erfolgte die Dateneingabe des Operationsjahrgangs 2004 in das Register, das auf diese Weise von jedem neuen Doktoranden aktualisiert wird. Daran schloss sich die Datenverifikation und –bereinigung an.

Anschließend erfolgte eine Abfrage bei den Einwohnermeldeämtern der entsprechenden Patientenkohorte, die für die Arbeit ausgewählt wurde. Ziel dieser Abfrage war es herauszufinden, ob die Patienten noch lebten oder bereits verstorben waren. Aus Rücksicht auf möglicherweise bereits verstorbene Patienten und deren Angehörige verzichtete man bei dieser Abfrage auf ein direktes Patientenanschreiben. 252 Einwohnermeldeämter wurden angeschrieben. Diese Zahl blieb deutlich unter der der Patientenkohorte, weil zahlreiche Einwohnermeldeämter die Information über mehrere Patienten lieferten. Die Rücklaufquote dieser Abfrage war sehr erfreulich. Sie lag bei annähernd 100%. Nur 2 der angeschriebenen Einwohnermeldeämter blieben eine Antwort über die dort insgesamt fünf erfragten Patienten schuldig.

Nachdem die Informationen der Meldeämter vorlagen, wurde damit begonnen, mit einem weiteren Fragebogen zunächst niedergelassene Urologen und anschließend die Patienten persönlich anzuschreiben. Auch hier war der Rücklauf ausgefüllter Fragebögen erfreulich. 211 von 320 angeschriebenen Patienten antworteten, das entspricht einer Quote von 65 %.

Auf den Inhalt des Fragebogens wird im Teil „Erhebungsinstrumente“ näher eingegangen. Die Angaben der ausgefüllten Fragebögen wurden sowohl in eine Excel-Tabelle aufgenommen als auch in das Register unter dem Punkt Follow-up eingepflegt. Anschließend erfolgte die Datenauswertung mittels Datenbankabfrage, in deren Verlauf sich zeigte, dass nur die Daten von 150 Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (Gruppe 1) für eine seriöse Auswertung herangezogen werden konnten. Als Vergleichsgruppe wurde dem Register zum Schluss der Auswertungen eine Vergleichsgruppe von 217 Patienten mit lokal begrenztem PCa (Gruppe 2) entnommen.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung

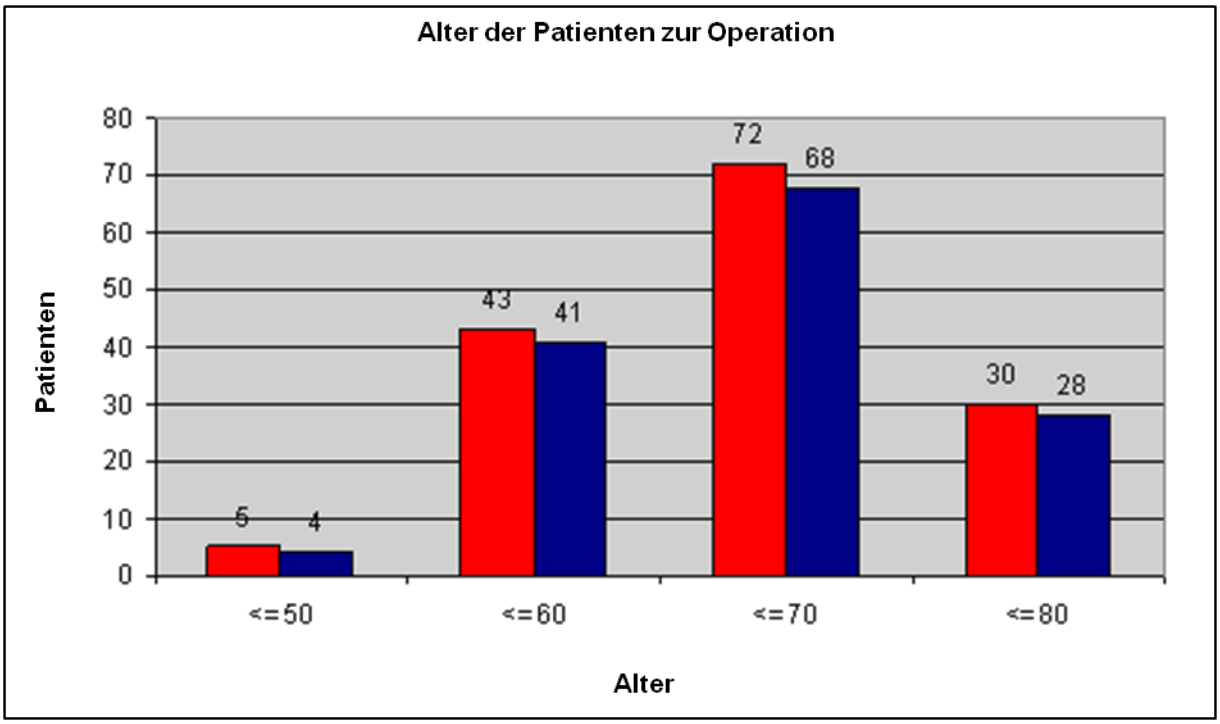


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe (n=150) und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe (n=217)

Der Berechnung des Durchschnittsalters und der graphischen Darstellung wurde das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation zugrunde gelegt. Die Rohdaten wurden zunächst klassiert. Aufgrund der Streuung des Alters von 47 bis 77 Jahren in Gruppe 1 bzw. von 45 bis 79 Jahren in Gruppe 2 wurden fünf Klassen im Intervall von zehn Jahren festgelegt.

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 63,8 bzw. 63,6 Jahren. Der jüngste Patient war 47 bzw. 45 Jahre, der älteste 77 bzw. 79 Jahre alt. In der Klasse ≤ 40 Jahre befindet sich in beiden Gruppen kein Patient, weshalb diese in Abbildung 7 der Übersicht halber weggelassen werden. Die Altersverteilung entspricht einer rechtsschiefen Gauss`schen Normalverteilung. Das Maximum der Verteilung liegt in der Altersklasse <=70 Jahren und entspricht 48% der Patienten in Gruppe 1 bzw. 31% der Patienten in Gruppe 2. Weiterhin ist im Schaubild ein deutlicher Anstieg der Patientenzahl ab dem 50. Lebensjahr zu erkennen.

3.2 Präoperative Charakteristika

Tabelle 2 listet die präoperativen Charakteristika der Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (Gruppe 1) gegenüber denen mit lokal begrenztem PCa (Gruppe 2) auf. Der präoperative PSA-Wert in Gruppe 1 bezieht sich auf eine Gruppe von 122 Patienten, da nur für diese Anzahl ein Eintrag im Register gemacht wurde. Vier Patienten hatten einen präoperativen PSA-Wert ≥ 100 ng/ml. In Gruppe 2 lag der mittlere PSA-Wert bei 11,9 ng/ml bezogen auf 209 Patienten. Das klinische Staging schloss bei allen Patienten sowohl die DRE als auch die TRUS ein. Jeglicher Verdacht auf einen Befall der Samenblasen wurde als cT3b-Stadien eingestuft. Basierend auf der TNM-Version von 1997 ergab sich die in Tabelle 2 dargestellte klinische Verteilung. Der präoperative Gleason-Score konnte in Gruppe 1 für eine Subgruppe von 43 Patienten ausgewertet werden, in Gruppe 2 für das komplette Kollektiv von 217 Patienten. Hier zeigt sich, dass über die Hälfte der Gruppe 1 (53%) ein *high risk* Karzinom hat, in Gruppe 2 liegt dieser Wert bei 36%. Zusätzlich konnte in beiden Gruppen das präoperative Grading der WHO angegeben werden. Hierbei sieht die Einteilung ein G1- bis G3-Stadium vor. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 wurden die meisten Patienten in das G2-Stadium eingeteilt, 54% bzw. 78%. Insgesamt erhielten 36 der 150 Patienten aus Gruppe 1 eine neoadjuvante Hormontherapie. Darunter waren neun Patienten, die mit einer einfachen HT (LHRH-Analoga) behandelt wurden, 10 Patienten, die sich einer kompletten Androgenblockade (LHRH-Analoga plus Antiandrogene) unterzogen, 14 Patienten wurden nur mit Antiandrogenen behandelt, drei Patienten wurden orchiektomiert. In Gruppe 2 erhielten 29 Patienten (13%) eine neoadjuvante HT. Neun der Patienten aus dieser Gruppe unterzogen sich einer einfachen HT (LHRH-Analoga), zwei Patienten erhielten eine komplette Androgenblockade (LHRH-Analoga plus Antiandrogene), 17 Patienten wurden nur mit Antiandrogenen behandelt und ein Patient erhielt Finasterid.

Tabelle 2 Präoperative Charakteristika der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (n=150) nach der Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, und Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (n=217) auf Basis der Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium-Version 1997

	Gruppe 1: Lokal fortgeschrittenes PCa (n=150)	Gruppe 2: Lokal begrenztes PCa (n=217)
Mittleres Alter (Jahre)	63,8	63,6
Mittlerer PSA-Wert (ng/ml)*	25,4	11,9***
Grading nach WHO (n[%])		
G1	12° (8%)	13 (6%)
G2	79° (54%)	169 (78%)
G3	55° (38%)	35 (16%)
Gleason-Score (n[%])		
≤ 6	6 (14%)**	69 (32%)
7	14 (33%)**	70 (32%)
8-10	23 (53%)**	78 (36%)
Klinisches Staging (basierend auf DRE, TRUS, Biopsie) (n[%])		
cT1c	1 (0,06%)	-
cT2a	-	128 (59%)
cT2b	-	89 (41%)
cT3a	95 (63%)	-
cT3b	50 (33%)	-
cT4	4 (3%)	-
Präoperative Hormonbehandlung (n[%])	36 (24%)	29 (13%)

* Werte beziehen sich auf 122 Patienten

** Werte beziehen sich auf 43 Patienten

*** Werte beziehen sich auf 209 Patienten

° Werte beziehen sich auf 146 Patienten

3.3 Komplikationen

Tabelle 3 zeigt die verschiedenen Komplikationen der Gruppe 1 und 2 im Vergleich. Diese können in Frühkomplikationen und Spätfolgen aufgeteilt werden.

Tabelle 3 Frühkomplikationen und Spätfolgen der Patienten aus Gruppe 1 und 2 nach der Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, vergleichend

	Gruppe 1: Lokal fortgeschrittenes PCa (n=150)	Gruppe 2: Lokal begrenztes PCa (n=217)	P-Wert
Frühkomplikationen (n[%])			
Rektumläsion	6 (4%)	1 (0,5%)	0,015
Lymphozele	6 (4%)	6 (3%)	0,51
Mittlere Zahl der pro Patient transfundierten EK	0,6	0,3	
Median der transfundierten EK (Minimum)-Median-(Maximum) (SD)	(0)-0-(6) (1,3)	(0)-0-(6) (0,89)	0,001
Spätfolgen (n[%])			
Anastomosenstriktur	23 (15%)	15 (7%)	0,009
Harnröhrenstriktur	6 (4%)	3 (1%)	0,11
60 Tage Inkontinenzrate (n[%])			
Kontinent	6 (4%)*	7 (3%)	0,64
Grad 1	43 (30%)*	79 (36%)	0,12
Grad 2	95 (66%)*	131 (60%)	0,28
Inkontinenz Langzeitintervall (n[%])			
Kontinent	93 (62%)	142 (65%)	0,5
Grad 1	34 (22%)	51 (24%)	0,85
Grad 2	23 (15%)	24 (11%)	0,23

* Werte beziehen sich auf 144 Patienten

Bei 138 von 150 Patienten der Gruppe 1 (92%) traten keine Frühkomplikationen auf. Lediglich bei jeweils sechs Patienten kam es zu einer Rektumläsion bzw. zu einer Lymphozele. Das entspricht einem Prozentsatz von jeweils 4%. 37 von 150 Patienten (25%) der Gruppe 1 bzw. 24 Patienten der Gruppe 2 (11%) mussten während der Operation eine oder mehrere Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Im Mittel wurden in Gruppe 1 0,6 Erythrozytenkonzentrate pro Patient transfundiert, in Gruppe 2 waren es 0,3 (siehe Tabelle 3 und Abbildung 8).

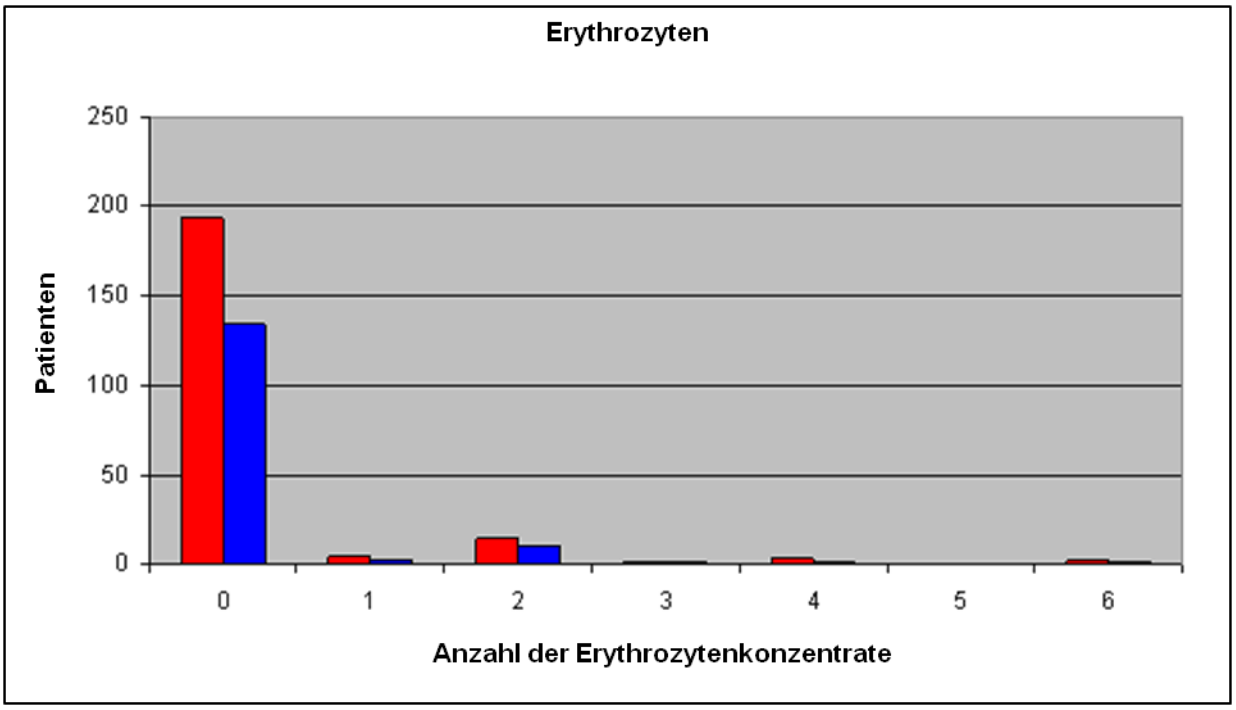


Abbildung 8: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) intraoperativ an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, der Patienten aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe (n=150) und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe, (n=217)

Zu den Spätfolgen zählen Anastomosen- oder Harnröhrenstrikturen. Bei 121 Patienten der Gruppe 1 und 199 Patienten der Gruppe 2 kam es zu keinerlei derartigen Komplikationen. Das entspricht 81% bzw. 92%. Wie in Tabelle 3 aufgeführt, ist die häufigste postoperative Komplikation in beiden Gruppen die Anastomosenstriktur, die bei 23 von 150 Patienten (15%) bzw. 15 von 217 Patienten (7%) auftrat. In der Betrachtung der postoperativen Kontinenzsituation wurden zwei Zeiträume berücksichtigt. Der erste Zeitraum erfasst bei beiden Gruppen die ersten 60 Tage unmittelbar nach der Operation (siehe Abbildung 9).

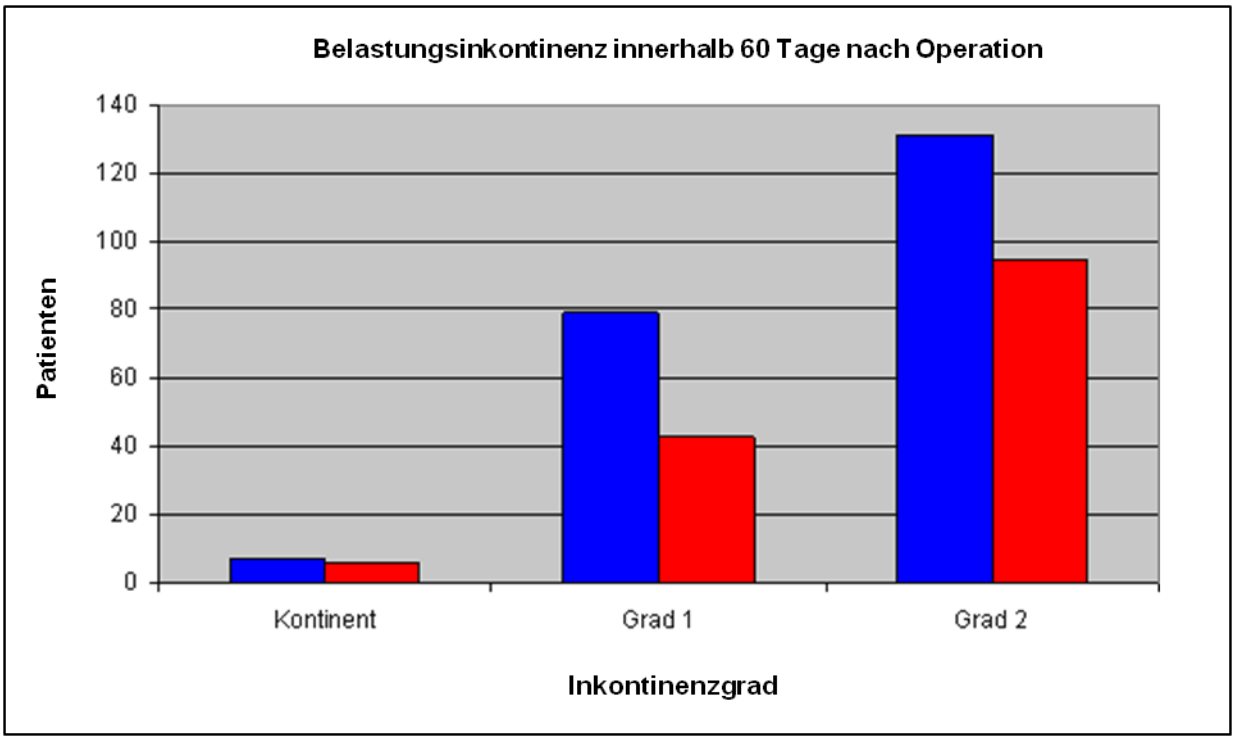


Abbildung 9: Vergleichende Darstellung der Belastungsinkontinenz 60 Tage nach Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, der Patienten aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe, (n=144) und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe, (n=217)

Der zweite Zeitraum erstreckt sich in Gruppe 1 über ein Langzeitintervall bis 16 Jahre postoperativ (siehe Abbildung 10), in Gruppe 2 über ein Follow-up von 10 Jahren.

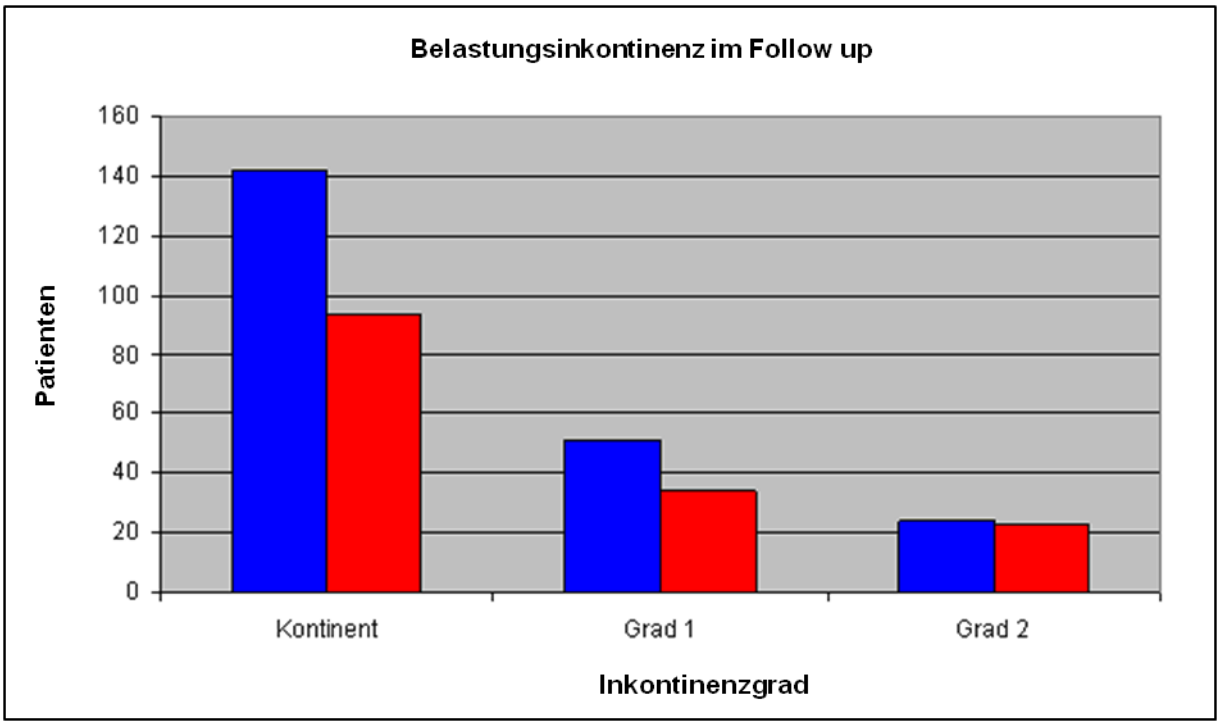


Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Belastungsinkontinenz im Follow-up an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, der Patienten aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe, (n=150), Follow-up 16 Jahre und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe, (n=217), Follow-up 10 Jahre

Des Weiteren wurde die Belastungsinkontinenz wie üblich in Grad 1 und Grad 2 unterteilt. Liegt keine Inkontinenz vor, spricht man von Kontinenz. In der Auswertung des ersten Zeitraumes konnten in Gruppe 1 lediglich 144 Patienten berücksichtigt werden, da es zu den restlichen Patienten keinen Eintrag im Register gab. Es zeigt sich, dass 43 von 144 Patienten (30%) unter der leichtgradigen Inkontinenz (Grad 1) und 95 Patienten (66%) unter der schwerwiegenden Inkontinenz Grad 2 leiden. Für die Gruppe 2 ergeben sich für diesen Zeitraum ähnliche Zahlen (siehe Tabelle 3). Lediglich 6 Patienten aus Gruppe 1 (4%) und 7 Patienten aus Gruppe 2 (3%) sind unmittelbar nach der Operation kontinent. In der Betrachtung des Langzeitintervalls konnte die komplette Grundpopulation von 150 Patienten aus Gruppe 1 berücksichtigt werden. Hier zeigt sich, dass noch 34 Patienten (22%) unter der Inkontinenz Grad 1 und 23 Patienten (15%) unter der schwerwiegenden Form Grad 2 leiden. Die überwiegende Zahl der Patienten (62%) ist kontinent. Dieses Ergebnis gilt mit leicht unterschiedlichen Prozentzahlen auch für Gruppe 2.

3.4 Overstaging, Understaging und pathologisches Staging

Tabelle 4 stellt das klinische und das pathologische Staging der Gruppe 1 und 2 gegenüber und macht damit Aussagen darüber, ob das PCa über- oder unterschätzt wurde. Die cTNM Kategorisierung basiert auf DRE und TRUS, die pTNM Einteilung auf der Untersuchung des OP-Resektats durch den Pathologen, an den das Präparat verschickt wurde.

Tabelle 4 Vergleich des klinischen und pathologischen Staging der Patienten aus Gruppe 1 (n=150) und Gruppe 2 (n=217) an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, basierend auf der Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium (TNM) –Version 1997

cTNM nach DRE (n[%])			cTNM nach TRUS (n[%])			pTNM (n[%])		
	Gruppe 1	Gruppe 2		Gruppe 1	Gruppe 2		Gruppe 1	Gruppe 2
Tx	2 (1%)	3 (1%)	Tx	1 (0,7%)	-		-	-
T0	9 (6%)	51 (24%)	T0	1 (0,7%)	161 (74%)		-	-
T2	98 (65%)	163 (75%)	T2	3 (2%)	56 (26%)	T2	24 (16%)	136 (63%)
			T2a	1 (0,7%)	-	T2a	3 (2%)	36 (17%)
			T2b	2 (1%)	56 (26%)	T2b	21 (14%)	100 (46%)
T3	39 (26%)	-	T3	141 (94%)	-	T3	106 (71%)	72 (33%)
			T3a	92 (61%)	-	T3a	38 (25%)	47 (22%)
			T3b	48 (32%)	-	T3b	68 (45%)	25 (12%)
T4	2 (1%)	-	T4	4 (3%)	-	T4	20 (13%)	9 (4%)

Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, dass die DRE sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 zum Understaging neigt, da sie in Gruppe 1 bei 65% der Patienten ein lokal begrenztes PCa diagnostiziert, während in der pathologischen Untersuchung postoperativ lediglich 16% ein lokal begrenztes (pT2) Karzinom aufwiesen. In Gruppe 2 ist der Unterschied von 75% cT2 und 63% pT2 ebenfalls vorhanden, aber nicht so deutlich. Im Gegensatz dazu zeigt Tabelle 4, dass die TRUS eher zum Overstaging neigt, da sie in Gruppe 1 in 2% der Fälle ein cT2 Karzinom diagnostiziert, in der postoperativen pathologischen Untersuchung wird bei 16% der Patienten ein pT2 Karzinom festgestellt. Des Weiteren sind in Gruppe 1 bei 61 Patienten (41%) ein oder mehrere Lymphknoten befallen (pN1), während es in

Gruppe 2 mit 25 Patienten (12%) deutlich weniger sind. Die Mehrzahl der Patienten (59% bzw. 88%) zeigt keine befallenen Lymphknoten (pN0) (siehe Tabelle 5). Der postoperative Gleason-Score in Gruppe 1 bezogen auf 144 Patienten zeigt, dass die Hälfte der Patienten einen Gleason-Score von kleiner 6 aufweist. Der Prozentsatz der *high risk* Karzinome liegt bei 28%. In Gruppe 1 haben 32% einen Gleason ≤ 6. Die Mehrheit (53%) weist einen Gleason-Score von 7 auf. Zusätzlich konnte auch hier das WHO-Grading angegeben werden. In Gruppe 1 wurde die Mehrheit der Patienten (52%) vom Pathologen in G3 eingestuft während in Gruppe 2 die meisten Patienten (66%) ein G2-Grading aufweisen.

Tabelle 5 Weitere pathologische Parameter der Patienten aus Gruppe 1 (n=150) und Gruppe 2 (n=217) nach der Operation im Vergleich an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie

	Gruppe 1: Lokal fortgeschrittenes PCa (n=150)	Gruppe 2: Lokal begrenztes PCa (n=217)
	Lymphknotenstatus (n[%])	
Nx	-	-
N0	89 (59%)	192 (88%)
N1	61 (41%)	25 (12%)
	Gleason Score (n[%])	
≤ 6	72 (50%)*	70 (32%)
7	32 (22%)*	114 (53%)
8-10	40 (28%)*	33 (15%)
	Grading nach WHO	
G1	3 (2%)**	2 (1%)
G2	69 (46%)**	144 (66%)
G3	77 (52%)**	71 (33%)

*Werte beziehen sich auf 144 Patienten

**Werte beziehen sich auf 149 Patienten

3.5 Onkologisches Outcome

Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Gruppe 1 und der Gruppe 2 im Vergleich. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 72% bzw. 88%. Die Überlebensrate nach einem Follow-up von 16 Jahren in Gruppe 1 beträgt 70%.

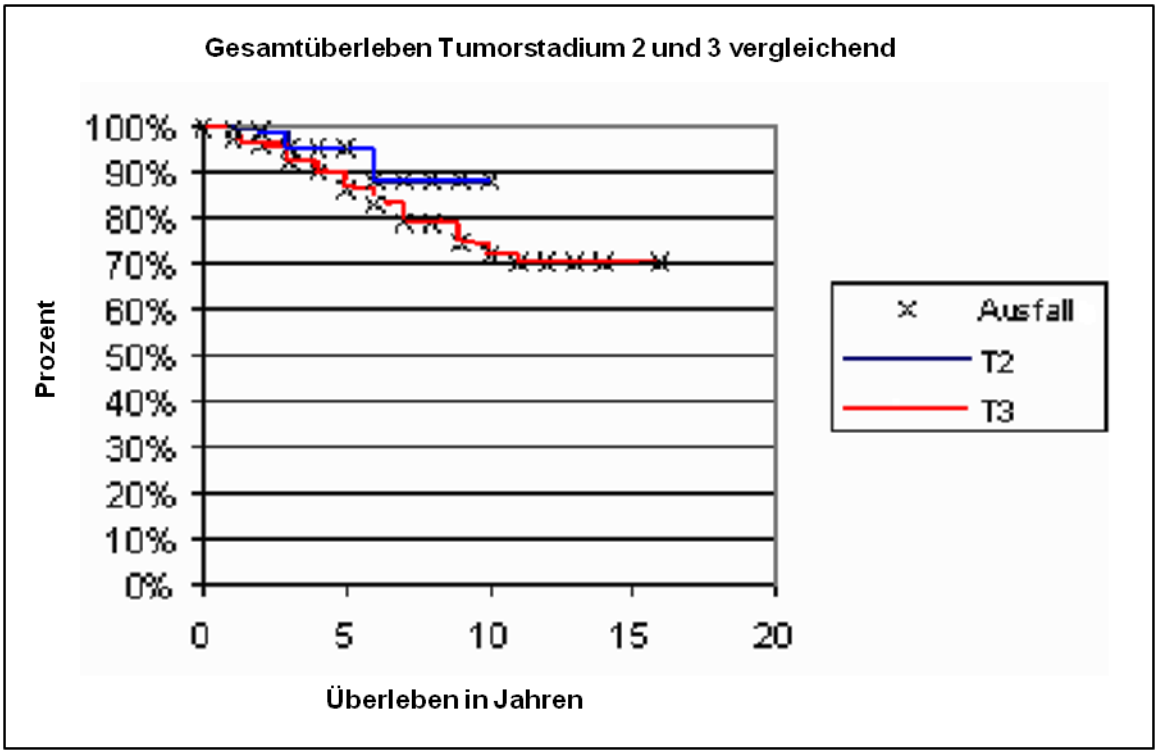


Abbildung 11: Vergleichende Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Patient aus Gruppe 1, Follow-up bis 16 Jahre, n=150 und Gruppe 2, Follow-up bis 10 Jahre, n=217 an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie. P-Wert=0,065, SD=3,8, Median=3, Minimum=0, Maximum=16

Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das PCa-spezifische Überleben der Gruppe 1 und der Gruppe 2 im Vergleich. Die krebsspezifische Überlebensrate der Gruppe 1 nach 16 Jahren im Follow-up liegt bei 84% bzw. nach 10 Jahren in Gruppe 2 bei 98%. Dies bedeutet, dass in Gruppe 1 17% der Patienten an dem PCa verstorben sind, in Gruppe 2 sind es 2%.

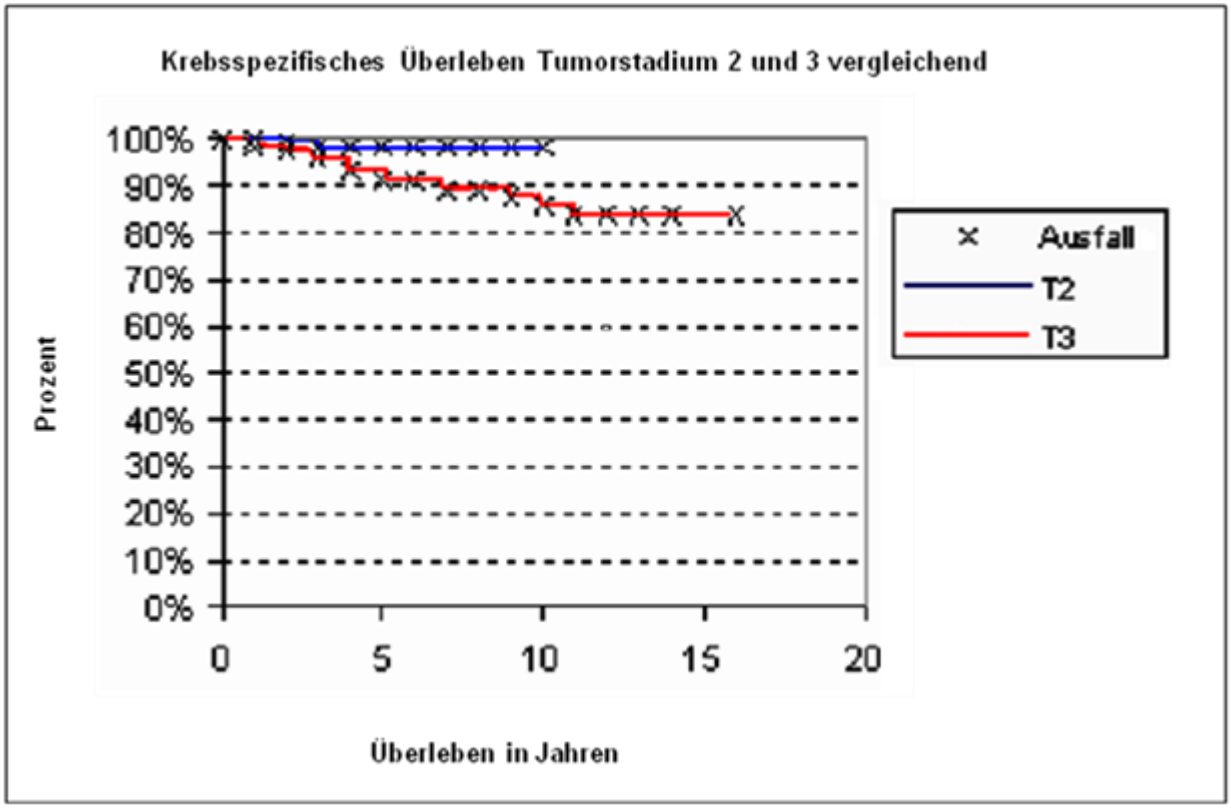


Abbildung 12 Vergleichende Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben der Patienten aus Gruppe 1, Follow-up 16 Jahre, n=124 und Gruppe 2, Follow-up 10 Jahre, n=207 an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie. P-Wert=0,049, SD=3,8, Median=3, Minimum=0, Maximum=16

4 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist derzeit der häufigste maligne Tumor in Deutschland. Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Daraus erklärt sich die Notwendigkeit einer standardisierten Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die einem immer besser informierten und kritisch denkenden Patienten gerecht wird.

Ausgangspunkt der hier vorliegenden Arbeit war das Prostatakarzinom-Register der Urologischen Universitätsklinik Ulm. Die darin enthaltenen Daten wurden hinsichtlich der präoperativen Charakteristika, der perioperativen Morbidität und des onkologischen Outcomes ausgewertet und konnten nun präsentiert werden.
Um die verschiedenen in den Jahren benutzten TNM-Versionen auf die hier verwendete Version von 1997 überleiten zu können, wurde eigens für diese Arbeit eine Überleitungstabelle erstellt. Diese Tabelle ist unseres Wissens nach in dieser Form bisher einzigartig.

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse bestand darin herauszufinden, ob sich die Gruppe der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Gruppe 1) im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit einem lokal begrenzten Karzinom (Gruppe 2) hinsichtlich der Frühkomplikationen und Spätfolgen unterscheidet und ob sich durch die radikale Prostatektomie (RPX) ein Vorteil im Hinblick auf die Karzinomkontrolle und das Langzeitüberleben ergibt. Die Konsequenzen, die sich daraus ergeben, werden auf den folgenden Seiten diskutiert.

Zunächst soll das Augenmerk auf die Arbeit mit dem Register gelegt werden. Das seit 1988 existierende Register enthält Operationsdaten von radikal prostatektomierten Patienten seit 1984 bis 2004. Die Follow-up Daten reichen bis in die jüngste Vergangenheit. Da es in Deutschland kein einheitliches Register zur Erfassung des Prostatakarzinoms gibt, handelt es sich bei dem hiesigen Register um eine hohe Datenmenge, die über einen langen Zeitraum gesammelt wurde. Diese lange Zeitspanne bringt es mit sich, dass viele verschiedene Personen mit der Bearbeitung dieses Register beauftragt waren. Mögliche Fehlerquellen bei der

Eintragung sind in den Patientenakten nicht oder unzureichend ausgefüllte Dokumente, schlecht leserliche Handschriften, fehlende oder mangelnd dokumentierte Untersuchungen. Hinzu kommt die „Interpretation“ der Eintragungen durch jeden einzelnen Doktoranden oder andere handelnde Personen. Untersuchungen und (Labor-)Werte, die nicht in den Akten standen, wurden nach Möglichkeit nach einer Recherche im SAP-System in der Datenbank ergänzt. So konnten zwei Vergleichsgruppen mit homogenen Daten aus dem Register herausgefiltert werden, sodass diese beiden Gruppen miteinander verglichen werden konnten. Um die Zahl der Eintragungen im Register zu erhöhen, sollte das bereits in der Universitätsklinik für Urologie Ulm vorhandene Übersichtsblatt, auf dem alle präoperativen Daten inklusive Anamnese und durchgeführter Diagnostik aufgelistet werden, bei jedem Patienten mit Prostatakarzinom gewissenhaft ausgefüllt und gut sichtbar in der Akte platziert werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein ursprünglich gutes Instrument zur anonymisierten Erfassung zahlreicher patientengebundener Daten durch mangelnde Pflege weniger aussagekräftig ist als möglich wäre.

Das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit setzt sich zusammen aus 150 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Gruppe 1) und 217 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (Gruppe 2). Das Durchschnittsalter liegt bei 63,8 bzw. 63,6 Jahren und damit im Bereich dessen, was das Robert-Koch-Institut als mittleres Erkrankungsalter angibt. Der präoperative Gleason-Score der Gruppe 1 konnte lediglich für 43 Patienten beschrieben werden, da bei den übrigen Patienten ein Eintrag im Register fehlte, der trotz intensiver Recherche nicht nachgetragen werden konnte. Dies könnte daran liegen, dass ein Großteil der Operationen Anfang bis Mitte der 1990er Jahre stattfand, in denen in der Literatur neben dem Gleason-Score auch andere Grading-Verfahren und deren Vorzüge diskutiert wurden und das Gleason-Grading noch nicht als bestes Verfahren galt [23,30,21]. Andere Grading-Systeme wie das von Bocking wurden bereits 1985 von Svanholm et al. [89] als dem Grading nach Gleason als überlegen beschrieben, da mit diesem Verfahren die Prognose der Patienten zuverlässiger vorhergesagt werden konnte. Allerdings schien bereits damals klar, dass Vorhersagen zum Überleben der Patienten mit Prostatakarzinom mit Grading-Systemen schwierig sind [78].

Der Gleason-Score wurde in den Jahren von 1960 bis 1975 von Dr. Gleason entwickelt [49] und basiert auf der histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms. Der präoperative Gleason-Score wird durch eine Biopsie der Prostata bestimmt. Eine Biopsie kann negativ sein, beispielsweise wenn der Tumor innerhalb der Prostata nicht erfasst wurde [27,82]. So kann eine Biopsie den Tumor nicht immer nachweisen, wodurch auch der Gleason-Score an seine Grenzen stößt und dadurch eine Therapieentscheidung erschwert [90]. Djavan et al. [27,25] empfehlen eine Rebiopsie nach negativer Erststanze, um die Chancen zu erhöhen, das Karzinom zu diagnostizieren. Die momentan durchgeführte Standard-Prostata-Biopsie hat laut Quann et al. [72] eine limitierte Genauigkeit in der Vorhersage, an welchen Stellen der Prostata sich der Tumor genau befindet. Ein weiteres Problem im Grading ergibt sich in einem immer wieder festgestellten Over- oder Undergrading [26]. Mit dem konventionellen Grading, das in den Jahren zwischen 1995 und 2000 benutzt wurde, wurde häufig ein Downgrading beobachtet [44]. Das bedeutet, dass der präoperative Gleason aus der Biopsie höher war als der postoperative aus dem Operationspräparat erhobene Gleason-Score. Dieses Overgrading konnte auch in dieser hier vorliegenden Arbeit gesehen werden. 53% der Patienten aus Gruppe 1 hatten präoperativ einen Gleason Score von 8-10, in Gruppe 2 waren es 36%. Postoperativ zeigten nur noch 28% aus Gruppe 1 bzw. 15% aus Gruppe 2 einen Gleason-Score von 8-10. Hellawell et al. [43] dagegen schreiben in einem jüngst veröffentlichen Paper, dass häufig ein Undergrading beobachtet werden kann und Bright et al. [16] befinden, dass bei einer Erhöhung der Stanzenanzahl (=modifizierter Gleason [44]) dieses Undergrading beobachtet werden kann. Diese veränderten Positionen zeigen, dass sich das Gleason-Scoring in ständigem Wandel befindet, was eine Vergleichbarkeit in Ort und Zeit schwierig macht [74]. Der Gleason-Score ist heutzutage das wichtigste Grading-System, das weltweit benutzt wird und im Laufe der Jahre immer wieder angepasst wurde [12,28]. Die Kombination von präoperativem Gleason- und PSA-Wert verbessert die prognostische Einschätzung [62]. Neben dem Gleason-System ist als zweithäufigstes System das Grading der WHO gebräuchlich. In Norwegen wird es vorrangig benutzt [61]. Es basiert auf der Kernanaplasie und glandulärer Differenzierung [61]. Ein klinisches Problem liegt allerdings darin, dass meist eine Einstufung in Grad 2 vorgenommen wird [61], was eine therapeutische Entscheidung erschwert. Auch

in der hier vorliegenden Arbeit wurden sowohl im prä- als auch im postoperativen WHO-Grading die meisten Patienten in G2 eingestuft. In Gruppe 1 waren es präoperativ 54% bzw. 78% in Gruppe 2. Postoperativ liegen die Zahlen in Gruppe 1 mit 46% in G2 und 52% in G3 nahezu gleich auf, in Gruppe 2 liegt mit 66% eine deutliche Mehrheit in G2. Ein Vergleich zwischen dem Gleason- und dem WHO-System zeigte, dass das Gleason-System besser ist [68] und als Standard verwendet werden sollte [61].

In der Betrachtung der frühen Komplikationen und der Spätfolgen ergibt sich, dass Gruppe 1 mehr Komplikationen aufweist als Gruppe 2. Bei den Frühkomplikationen werden insbesondere mehr Rektumläsionen (4% in Gruppe 1 versus 0,5% in Gruppe 2) und eine verdoppelte mittlere Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (0,6 in Gruppe 1 bzw. 0,3 in Gruppe 2) beobachtet, welches vermutlich auf einen komplizierteren OP-Verlauf zurückzuführen ist. Die Häufigkeit der aufgetretenen Frühkomplikationen liegt damit in dem Bereich, der in der damaligen Literatur beschrieben wurde [60]. Die zu den Spätfolgen zählende Anastomosen- und Harnröhrenstriktur wird mit 15% und 4% in Gruppe 1 ebenfalls häufiger beobachtet als in Gruppe 2, in der 7% von einer Anastomosenstriktur und lediglich 1% von einer Harnröhrenstriktur betroffen sind. Zu den wichtigsten Spätfolgen gehört der Verlust der Kontinenz. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die meisten Patienten sowohl aus Gruppe 1 (62%) als auch aus Gruppe 2 (65%) im Langzeitintervall kontinent sind. Diese Ergebnisse gleichen denen in der Literatur bereits beschriebenen Ergebnissen aus dem Jahr 1994 [40].

Ein großes Problem in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms liegt wie bei kaum einem anderen malignen Tumor in der Möglichkeit des Overtreatments [86]. Das bedeutet, dass Karzinome behandelt werden – oft mit belastenden Nebenwirkungen –, die die Lebensqualität des Patienten nicht beeinträchtigen würden. Das Erkennen eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in der klinischen Untersuchung ist eine Herausforderung, so dass die Patienten over- und understaged werden, welches wiederum die Therapieentscheidung erschwert [87]. An dieser Stelle ist ein anatomischer Blick lohnenswert. Die Kapsel der Prostata ist eine Membran, die sehr leicht von

Tumorzellen durchbrochen werden kann. Dann liegt bereits ein cT3 Tumor vor, ohne dass dieses Durchbrechen bereits einen starken negativen Effekt auf die Prognose des Patienten hat [36]. Das klinische Staging wird neben der Abnahme des PSA-Wertes und einer Biopsie der Prostata mittels digital rektaler Untersuchung (DRU) und dem transrektalen Ultraschall (TRUS) durchgeführt. 1994 galt noch die vorherrschende Meinung, dass die TRUS ein unzuverlässiges Instrument im präoperativen Staging sei [76]. Hsu et al. empfehlen dagegen im Jahr 2006 eine Kombination von DRU und TRUS, um die für eine radikale Prostatektomie in Frage kommenden Patienten herauszufinden [46]. Ein Jahr später geben eben diese Autoren der TRUS den Vorzug vor der DRU, wenn es um das Erkennen der lokal fortgeschrittenen Erkrankung geht [47]. Die DGU-S3-Leitlinie empfiehlt die TRUS als ergänzende bildgebende Diagnostik. Die Auswertung der Daten der hier vorliegenden Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die DRU zum Understaging neigt, da sie in Gruppe 1 in 65% der Patienten ein cT2 Karzinom diagnostiziert, während in der pathologischen Untersuchung lediglich 16% ein pT2 Karzinom aufweisen. Die TRUS dagegen neigt zum Overstaging, da sie in 2% der Fälle ein cT2 Karzinom diagnostiziert, in der postoperativen pathologischen Untersuchung wird bei 16% der Patienten ein pT2 Karzinom festgestellt. Bostwick [14] beschreibt bereits 1994 das klinische Over- bzw. Understaging und die damit einhergehende Gefahr eines Overtreatments als ein bekanntes Problem. Seinen Ergebnissen aus den Jahren 1994 und 1997 nach liegt die Understagingrate bei bis zu 59%, die Overstagingrate bei bis zu 5% [14,13]. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommt Robein ebenfalls im Jahr 1994 mit einer Understagingrate von 52% und einer Overstagingrate von 4% [75]. Van den Ouden beschreibt im Jahr 2000 ein klinisches Overstaging von 17 bis 30%, je nach ausgewerteter Studie [95]. Einige Jahre später ist dieses Dilemma immer noch nicht gelöst. 2006 beschreiben Prezioso et al. [71] eine im Vergleich zu früheren Jahren etwas verbesserte Overstagingrate von 10% bis 15%. Im gleichen Jahr veröffentlichen Hakenberg et al. [36] eine klinische Overstagingrate von 9% bis 27% und eine Understagingrate von 27% bis 48%. Dies bedeutet, dass je nach ausgewerteter Studie in der knapp Hälfte der Fälle ein Lymphknotenbefall im klinischen Staging übersehen wird. Daher sollte laut Hakenberg et al. bei klinischem Verdacht auf ein cT3 Karzinom vor der radikalen Prostatektomie unbedingt eine pelvine Lymphadenektomie vorgenommen werden, um die hohe

Anzahl erwarteter positiver Lymphknoten (pN+) aufzudecken [36]. Auch die DGU-S3-Leitlinie plädiert für eine extendierte Lymphadenektomie mit Resektion der Lymphknotenstationen an der Vena iliaca externa, der Arteria iliaca interna und der Fossa obturatoria. Diese Hypothese wird auch durch die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse gestützt. Postoperativ zeigte sich, dass in Gruppe 1 lediglich 59% der Patienten einen pN0 Status aufweisen, 61 Patienten (41%) dagegen einen pN1 Status, von denen insgeamt 19 Patienten (31%) entweder am Prostatakarzinom oder an einer anderen oder unbekannten Ursache verstarben. In Gruppe 2 war die Zahl der Patienten mit befallenen Lymphknoten mit 12% deutlich geringer. Gäbe es ein klinisches Staging, das gezielt nach Metastasen suchte und eine gleichzeitige präoperative Lymphadenektomie, um den Lymphknotenstatus bereits vor der Operation zu kennen, könnte dies die Therapieentscheidung erleichtern [36]. Cheng et al. befürworten ebenfalls ein klinisches Staging mittels präoperativer Lymphadenektomie. Dadurch ergebe sich ein therapeutischer Vorteil, weil auch Lymphknoten, die durch Mikrometastasen befallen sind, besser entdeckt werden könnten. In der Routineuntersuchung bleiben Mikrometastasen meistens unentdeckt und intraoperativ für den Operateur nicht zugänglich [19]. Heidenreich et al. sprechen sich in ihrer neuesten Übersichtsarbeit dafür aus, dass sich Patienten mit Lymphknotenbefall einer radikalen Prostatektomie als Teil einer Kombinationstherapie mit Androgendeprivation oder Radiotherapie unterziehen sollten [41]. Oftmals werde im klinischen Alltag die Operation abgebrochen, wenn ein positiver Lymphknotenbefall nachgewiesen werde. Dabei lasse sich das Gesamtüberleben dieser Patienten signifikant verbessern, wenn die Operation dennoch weitergeführt werde. Des Weiteren sei das Sterberisiko nach Androgendeprivation gegenüber der radikalen Prostatektomie um das 3,2-fache erhöht, was besonders für die *high-risk*-Karzinome zutreffe. Als Konsequenz müsse laut Heidenreich et al. eine angepasste Operationstechnik erwachsen, die eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie inklusive möglichst kompletter Resektion des Primärtumors einschließe. Nach Auffassung von Prezioso et al. sind das Ziel in der Behandlung der cT3 Tumore die Heilung, ein langes oder metastasenfreies Überleben und eine gute Lebensqualität [71]. Die Schwierigkeiten, die sich im korrekten Staging der cT3 Karzinome ergeben haben, führten zu den bekannten abwartenden Management-Optionen für bestimmte Patientengruppen [98]. In der letzten

Dekade wurde zudem ein anderer Ansatzpunkt entwickelt, um die lokale Ausdehnung eines Prostatakarzinoms zu erfassen. Verschiedene leicht zu erhebende Parameter wie klinisches Stadium, Gleason-Score oder PSA wurden verwendet, um Nomogramme [71] zu entwickeln, die die Karzinomausbreitung vorhersagen sollen. Anhand dieser an großen Prostatektomieserien validierten Nomogramme wie beispielsweise der Kattan-Nomogramme [52], können zwar Wahrscheinlichkeiten wiedergegeben werden, dennoch ist die Prognose im Individualfall nicht vorhersagbar. Durch das Problem des diskutierten Over- und Understagings und der damit einhergehenden erschwerten Therapieentscheidung, ist es bisher nicht gelungen, eine Standardtherapie für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom zu entwickeln [87]. Im folgenden Abschnitt soll das Für und Wider der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom diskutiert werden.

Anfang der 1980er Jahre veröffentlichten mehrere Autoren, dass die radikale Prostatektomie nur in der kurativen Behandlung der lokal begrenzten Prostatakarzinome eingesetzt werden sollte. Für die lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinome war eine Radiotherapie vorgesehen [38,83]. Bagshaw beschreibt eine Studie der Universität Stanford, in der ab 1956 insgesamt 800 Prostatakarzinompatienten mit Radiotherapie behandelt wurden. Die Überlebensraten für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom lag nach 5 Jahren bei 60%, nach 10 Jahren bei 36% und nach 15 Jahren bei 22% [5,6]. Bandhauer beschreibt 1983 eine 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate nach Radiatio von 50% bzw. 30% [7]. Zu leicht verbesserten, aber ähnlichen Ergebnissen kommen ein Jahr später Garrett et al. [31]. Sie beschreiben eine Gruppe von 125 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die in den 1970er Jahren mit einer Radiotherapie unter kurativer Absicht behandelt wurden. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt in dieser Studie bei 72%. Noch im Jahr 1997 publizieren Gerber et al., dass das Langzeitüberleben der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom durch eine RPX alleine nicht gesichert werde und diese Operation daher nicht gut geeignet sei für die Behandlung dieser Patienten [32].
Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sind hinsichtlich des onkologischen Outcomes gestützt auf ein bemerkenswert langes Follow-up von 16 Jahren in

Gruppe 1 und 10 Jahren in Gruppe 2. Zudem wurde das Kollektiv nicht nach bestimmten Gesichtspunkten vorsortiert, um eine Verbesserung der Ergebnisse zu erzielen. So wurden keine Obergrenzen für das Alter, den PSA- oder Gleason-Wert festgelegt, lediglich Patienten mit lymphogener oder hämatogener Metastasierung wurden zu Beginn ausgeschlossen. Das Gesamtüberleben der in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Gruppe 1) liegt nach 5 Jahren bei 91%, nach 10 Jahren bei 72% und nach 16 Jahren bei 70%. Das Gesamtüberleben in Gruppe 2 liegt bei 95% bzw. 88% nach 5 bzw. 10 Jahren. Damit liegen diese Raten im Bereich dessen, was bereits andere Studien publizierten [33]. Die Überlebensraten sowohl das Gesamtüberleben als auch das krebsspezifische Überleben betreffend sind in Gruppe 2 deutlich besser als in Gruppe 1. Die Reduktion der Tumormasse durch eine neoadjuvante Hormontherapie führt nachweislich nur zu einem Downstaging des Patienten, und hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [36]. Ein häufiger in Studien zu beobachtender Bias liegt in der Indikation für eine adjuvante Therapie. So erhielten beispielsweise bei Gontero et al. [33] nur 5 der 48 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom keine adjuvante Therapie in Form von Hormontherapie oder Radiotherapie. Dies ist auch in der vorliegenden Arbeit einschränkend zu benennen. Laut des im Register eingetragenen Follow-ups erhielten lediglich 19 von 150 Patienten aus Gruppe 1 eine adjuvante Therapie. Die begrenzte Anzahl der Einträge mag zum einen an der Güte des Registers liegen und zum anderen daran, dass die adjuvanten Therapien in anderen klinischen Instituten durchgeführt werden, sodass die Informationen nicht notwendigerweise in einer Klinik zusammen getragen werden können.

Bereits in der 1990er Jahren mehrten sich die Stimmen, dass eine RPX eine niedrige perioperative Morbidität aufweise [60]. Zu den wichtigsten Spätfolgen zählen Inkontinenz und Impotenz, die allerdings durch eine sorgfältige Operationstechnik minimiert werden können [3]. Vergleicht man die beiden Gruppen der hier präsentierten Arbeit zeigt sich, dass die Frühkomplikationen und Spätfolgen in Gruppe 1 deutlich häufiger auftreten als in Gruppe 2. Die Zahl der Rektumläsionen ist mit 4% in Gruppe 1 im Vergleich zu 0,5% in Gruppe 2 signifikant höher. Dies gilt ebenso für die mittlere Anzahl der transfundierten Erythrozyten, die mit 0,6 in Gruppe 1 doppelt so groß ist wie in Gruppe 2. Die Anzahl der Lymphozelen ist in beiden Gruppen nahezu gleich hoch, allerdings ist

dieses Ergebnis nicht signifikant. Bei den Spätfolgen zeigt sich ein signifikant häufigeres Vorkommen von Anastomosenstrikturen in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2. Die häufiger auftretenden Frühkomplikationen und Spätfolgen hängen möglicherweise mit erschwerten Operationsbedingungen bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zusammen, so dass benachbarte Strukturen weniger gut geschont werden können. Im Jahr 2000 beschreiben van den Ouden et al., dass eine Radiotherapie alleine einer radikalen Prostatektomie unterliegt [95]. In den Händen eines sicheren Operateurs sei die RPX eine sichere Operationsmethode [84,54] mit moderater perioperativer Morbidität, exzellentem klinischem Outcome und guter onkologischer Kontrolle [98]. Die möglicherweise bei der Operation auftretenden Komplikationen, sollten mit dem Patienten besprochen werden [79]. Bisher galt das Alter des Patienten als ein wichtiges Entscheidungskriterium für oder gegen eine RPX [98]. 2006 schreiben Jayadevappa et al., dass die RPX auch für ältere Patienten (≥65 Jahre) geeignet ist, da sie aus Sicht der Zufriedenheit und der Lebensqualität gesehen, diese Operation gut tolerieren. Somit sollte das Alter aus der Sicht der Autoren nicht ausschlaggebend in der Entscheidung für oder gegen eine RPX sein [50,98]. Für diese Hypothese sprechen auch die Daten der hier vorliegenden Analyse, da die Einschlusskriterien keinerlei Einschränkungen beim Alter vorsahen. Der älteste Patient ist mit 77 Jahren in Gruppe bzw. 79 Jahren in Gruppe 2 deutlich älter als 65 Jahre. Stangelberger et al. schreiben im Jahr 2008, dass man älteren Patienten (hier > 70 Jahre) die Chance auf weitere Lebensjahre nicht nehmen sollte, indem man ihnen von einer radikalen Prostatektomie abrät [86]. Neueste Publikationen belegen, dass die meisten Patienten nach einer radikalen Prostatektomie zufrieden sind [1]. Das mag damit zusammenhängen, dass die RPX mittlerweile eine standardisierte und sichere Prozedur beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist [104]. Die perioperative Morbidität hat sich bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom inzwischen derjenigen bei Patienten mit lokal begrenztem Karzinom angeglichen [85,103]. Dies ist in der hier vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Konzinenzsituation sehr gut dargestellt. Bereits bei der frühen (60 Tage)-Inkontinenzrate zeigt sich, dass die Ergebnisse für Gruppe 1 mit einer Kontinenzrate von 4% und in Gruppe 2 mit einer Kontinenzrate von 3% nahezu identisch sind. Im Inkontinenz Langzeitintervall sind 62% der Gruppe 1 und 65% der Gruppe 2 kontinent. Diese Ergebnisse decken

sich damit mit anderen publizierten Studien [33]. In der Vergangenheit wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit Radiotherapie behandelt. Nun aber zeigt sich das gute onkologische Outcome der Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei über 80% [105]. Grubb et al. beschreiben eine dauerhafte Karzinomkontrolle bei Patienten nach radikaler Prostatektomie und ein Gesamtüberleben von mehr als 80% nach 15 Jahren [35]. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Einschränkungen liegen die Zahlen der hier vorliegenden Analyse in einer ähnlichen Größenordnung. Ein weiteres Argument, das für die Durchführung einer RPX spricht, ist die maximale lokale Tumorkontrolle [33,41]. Denn ein Rezidiv *in situ* kann zu lokalen Komplikationen wie beispielsweise einer Blasenhalsobstruktion führen [33]. Zudem kann das Prostatektomiepräparat präzise durch den Pathologen untersucht und klassifiziert werden. Dies stellt einen Vorteil in der weiteren Behandlungsplanung dar [33]. Coen et al. konnten außerdem in einer Analyse nachweisen, dass eine spätere systemische Ausbreitung der Karzinomzellen mit dem sicheren Nachweis eines Lokalrezidives vergesellschaftet ist [22]. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie räumt der radikalen Prostatektomie in ihrer aktuellen S3-Leitlinie einen hohen Stellenwert in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ein. Der Patient müsse zudem darüber aufgeklärt werden, dass eine adjuvante Radio- und/oder Hormontherapie notwendig sein könnten [DGU-S3-Leitlinie]. Eine sekundäre Analyse unter Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ergab einen signifikanten Überlebensvorteil bei den Patienten, die sich vor der adjuvanten Hormontherapie einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten [91]. Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass eine radikale Prostatektomie auch bei lokal fortgeschrittenem Karzinom vorteilhaft sein könnte [33].

Obwohl eine Standardbehandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom immer noch diskutiert wird und nicht gefunden scheint, zeigt die radikale Prostatektomie eine akzeptable Morbidität [86] und sollte zumindest ein Teil eines multimodalen Behandlungsansatzes sein [66].

5 Zusammenfassung

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom ist ein klinisch relevantes Problem. Die Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium-Klassifikation (TNM) geht von T3-T4 Karzinomen aus, von denen man klinisch annimmt, dass sie die Kapsel perforieren, die Samenblasen, den Sphinkterapparat oder den Blasenhals infiltrieren, ohne lymphogen oder hämatogen zu metastasieren (N0,M0). Auf der Basis der an der Universitätsklinik für Urologie Ulm von 1992 bis 2003 durchgeführten radikalen Prostatektomien (RPX), wählten wir 150 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) aus. Die RPX gilt als mögliche Therapieform bei lokal fortgeschrittenen PCa. Um das onkologische Outcome der radikal operierten Patienten mit einem cT3 Karzinom zu evaluieren, konnten diese mit einer Gruppe von 217 Patienten mit lokal begrenztem PCa (T2) verglichen werden, die zwischen 1996 und 2003 operiert wurden. Methodisch wurde die Gruppe der 150 Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (Gruppe 1) einer Gruppe von 217 Patienten mit lokal begrenztem PCa (Gruppe 2) gegenübergestellt. Alle Patienten hatten sich zuvor einer RPX unterzogen. Die Resultate lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Das Durchschnittsalter der Patientenkohorte liegt bei 63,8 Jahren in Gruppe 1 bzw. 63,6 Jahren in Gruppe 2. Der mittlere präoperative PSA-Wert lag bei 25,4 ng/ml bzw. 11,9 ng/ml. In der postoperativen Nachbeobachtung können im Langzeit-Follow-up von 16 bzw. 10 Jahren 62% der Patienten aus Gruppe 1 bzw. 65% der Patienten aus Gruppe 2 als kontinent bezeichnet werden. Der pathologische Bericht zeigte, dass bezogen auf Gruppe 1 die digital rektale Untersuchung (DRU) zum Understaging, während der transrektale Ultraschall zum Overstaging neigt. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in Gruppe 1 und 2 72% bzw. 88%. Die Überlebensrate nach einem Follow-up von 16 Jahren in Gruppe 1 beträgt 70%. Das Prostatakarzinom-spezifische-Überleben in Gruppe 1 liegt nach einem Follow-up von 16 Jahren bei 84% und in Gruppe 2 nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren bei 98%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die radikale Prostatektomie bei akzeptabler perioperativer Morbidität und gutem onkologischem Outcome ein

wichtiger Teil in der multimodalen Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham NE, Makarov DV, Laze J, Stefanovics E, Desai R and Lepor H (2010). "Patient Centered Outcomes in Prostate Cancer Treatment: Predictors of Satisfaction Up to 2 Years After Open Radical Retropubic Prostatectomy." J Urol **184**: 1977-1981.
2. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S and Brixen K (2007). "Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study." BJU Int **100**: 749-754.
3. Alivizatos G, Skolarikos A and Laguna P (2003). "Recent data upon impotence, incontinence and quality of life issues concerning radical prostatectomy." Arch Esp Urol **56**: 321-330.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK and Berg CD (2009). "Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial." N Engl J Med **360**: 1310-1319.
5. Bagshaw MA (1984). "Radiotherapy of prostatic cancer: Stanford University experience." Prog Clin Biol Res **153**: 493-512.
6. Bagshaw MA (1985). "Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer." Cancer **55**: 2079-2085.
7. Bandhauer K (1983). "Prostatic cancer--what to do?" Schweiz Med Wochenschr **113**: 1268-1272.
8. Bastian PJ, Ellinger J, Muller SC and von Rucker A (2007). "Epigenetic processes in prostate carcinoma. Study of cellular information carriers beyond DNA sequence." Urologe A **46**: 1080-1081.
9. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G and Horninger W (2007). "Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer." Urology **69**: 134-138.
10. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA and Ferreira U (2008). "The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies." J Urol **180**: 548-552; discussion 552-553.
11. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A and Pierart M (2002). "Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial." Lancet **360**: 103-106.
12. Bostwick DG (1994). "Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies." Am J Surg Pathol **18**: 796-803.
13. Bostwick DG (1997). "Staging prostate cancer--1997: current methods and limitations." Eur Urol **32 Suppl 3**: 2-14.
14. Bostwick DG, Myers RP and Oesterling JE (1994). "Staging of prostate cancer." Semin Surg Oncol **10**: 60-72.

15. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospadarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR and Yarbro JW (2000). "Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999." Arch Pathol Lab Med **124**: 995-1000.
16. Bright E, Manuel C, Goddard JC and Khan MA (2010). "Incidence and variables predicting Gleason score up-grading between trans-rectal ultrasound-guided prostate biopsies and radical prostatectomy." Urol Int **84**: 180-184.
17. Carter CA, Donahue T, Sun L, Wu H, McLeod DG, Amling C, Lance R, Foley J, Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackmaan S and Moul JW (2003). "Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era." J Clin Oncol **21**: 4001-4008.
18. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL and Walsh PC (1992). "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease." JAMA **267**: 2215-2220.
19. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B and Bostwick DG (2001). "Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis." Cancer **91**: 66-73.
20. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Cappelli G, Castagnoli A, D'Agata A, Zappa M and Gervasi G (2001). "Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting." Int J Biol Markers **16**: 179-182.
21. Cintra ML and Billis A (1991). "Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Bocking grading systems." Int Urol Nephrol **23**: 449-454.
22. Coen JJ, Zietman AL, Thakral H and Shipley WU (2002). "Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases." J Clin Oncol **20**: 3199-3205.
23. de las Morenas A, Siroky MB, Merriam J and Stilmant MM (1988). "Prostatic adenocarcinoma: reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems." Hum Pathol **19**: 595-597.
24. Denis L, Morton MS and Griffiths K (1999). "Diet and its preventive role in prostatic disease." Eur Urol **35**: 377-387.
25. Djavan B, Milani S and Remzi M (2005). "Prostate biopsy: who, how and when. An update." Can J Urol **12 Suppl 1**: 44-48; discussion 99-100.
26. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M and Roehrborn CG (1998). "Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens." Eur Urol **33**: 261-270.
27. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M and Zlotta AR (2002). "Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review." Eur Urol **42**: 93-103.
28. Epstein JI (2010). "An update of the Gleason grading system." J Urol **183**: 433-440.
29. Epstein JI and Steinberg GD (1990). "The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor

grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor." Cancer **66**: 1927-1932.
30. Gallee MP, Ten Kate FJ, Mulder PG, Blom JH and van der Heul RO (1990). "Histological grading of prostatic carcinoma in prostatectomy specimens. Comparison of prognostic accuracy of five grading systems." Br J Urol **65**: 368-375.
31. Garrett PG, Herman JG, Rawlings GA, Hawkins NV, Gospodarowicz MK, Keen CW and Rider WD (1984). "Radical external beam radiation therapy for prostate carcinoma." J Can Assoc Radiol **35**: 139-143.
32. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW, Jr., Rukstalis DB, Smith JA, Jr., Ohori M, Theiss M and Schellhammer PF (1997). "Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis." Eur Urol **32**: 385-390.
33. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A and Frea B (2007). "Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study." Eur Urol **51**: 922-929; discussion 929-930.
34. Gronberg H, Damber L and Damber JE (1996). "Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study." Cancer **77**: 138-143.
35. Grubb RL and Kibel AS (2010). "High-risk localized prostate cancer: role of radical prostatectomy." Curr Opin Urol **20**: 204-210.
36. Hakenberg OW, Frohner M and Wirth MP (2006). "Treatment of locally advanced prostate cancer--the case for radical prostatectomy." Urol Int **77**: 193-199.
37. Halpern EJ and Strup SE (2000). "Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer." AJR Am J Roentgenol **174**: 623-627.
38. Hanafy HM (1982). "Carcinoma of the prostate, Where are we?" Int Surg **67**: 175-177.
39. Harris R and Lohr KN (2002). "Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **137**: 917-929.
40. Hautmann RE, Sauter TW and Wenderoth UK (1994). "Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases." Urology **43**: 47-51.
41. Heidenreich A and Schrader AJ (2010). "Node-positive prostate cancer. Value of radical prostatectomy." Urologe A **49**: 1266-1273.
42. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP and Zattoni F (2009). "EAU guidelines on prostate cancer." Actas Urol Esp **33**: 113-126.
43. Hellawell G, Ramirez-Backhaus M, Rabenalt R, Do M, Dietel A and Stolzenburg JU (2010). "Prostatic biopsy undergrading: the feasibility of secondary laparoscopic pelvic lymphadenectomy." Urol Int **85**: 139-142.
44. Helpap B and Egevad L (2008). "Correlation of modified Gleason grading of prostate carcinoma with age, serum prostate specific antigen and tumor extent in needle biopsy specimens." Anal Quant Cytol Histol **30**: 133-138.
45. Hoogendam A, Buntinx F and de Vet HC (1999). "The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis." Fam Pract **16**: 621-626.

46. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T and Van Poppel H (2006). "Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography?" BJU Int **98**: 982-985.
47. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T and Van Poppel H (2007). "Transrectal ultrasound in the staging of clinical T3a prostate cancer." Eur J Surg Oncol **33**: 79-82.
48. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T and Van Poppel H (2007). "Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience." Eur Urol **51**: 121-128; discussion 128-129.
49. Humphrey PA (2004). "Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate." Mod Pathol **17**: 292-306.
50. Jayadevappa R, Chhatre S, Whittington R, Bloom BS, Wein AJ and Malkowicz SB (2006). "Health-related quality of life and satisfaction with care among older men treated for prostate cancer with either radical prostatectomy or external beam radiation therapy." BJU Int **97**: 955-962.
51. Kattan MW and Eastham J (2003). "Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer." Clin Prostate Cancer **1**: 221-226.
52. Kattan MW, Wheeler TM and Scardino PT (1999). "Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer." J Clin Oncol **17**: 1499-1507.
53. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P and Hugosson J (2007). "PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section." Int J Cancer **120**: 170-174.
54. Klevecka V, Burmester L, Musch M, Roggenbuck U and Kroepfl D (2007). "Intraoperative and early postoperative complications of radical retropubic prostatectomy." Urol Int **79**: 217-225.
55. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK and Pollack A (2008). "Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**: 67-74.
56. Kuefer R (2004). "Tastuntersuchung, PSA und transrektaler Ultraschall - Rationale Diagnostik beim Prostatakarzinom." Klinikarzt **33**: 127-132.
57. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ and Mason MD (2006). "Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer." Cochrane Database Syst Rev: CD006019.
58. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M and Catalona WJ (2004). "Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies." J Urol **172**: 2227-2231.
59. Lange PH (2007). "Is surgery good for advanced localised prostate cancer? It's time to find out!" Eur Urol **51**: 873-875.
60. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR and Ramon J (1992). "Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases." J Urol **147**: 883-887.
61. Lilleby W, Torlakovic G, Torlakovic E, Skovlund E and Fossa SD (2001). "Prognostic significance of histologic grading in patients with prostate carcinoma who are assessed by the Gleason and World Health Organization grading systems in needle biopsies obtained prior to radiotherapy." Cancer **92**: 311-319.

62. Liu S, Lu JJ, Fu Q, Zhang H, Gao DX and Liu Z (2010). "Total PSA, PSA density and biopsy Gleason score in predicting the pathologic stage of prostate cancer." Zhonghua Nan Ke Xue **16**: 415-419.
63. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ and Carter HB (2008). "PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging." Eur Urol **54**: 1073-1080.
64. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI and Partin AW (2007). "Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005." Urology **69**: 1095-1101.
65. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, DiBlasio CJ, Lamar KD, Wake RW and Patterson AL (2007). "Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer." Can J Urol **14**: 3551-3559.
66. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E and Porena M (2010). "Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced N0M0 prostate cancer." Urol Int **85**: 166-172.
67. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA and Lieber MM (1993). "Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation." Urol Clin North Am **20**: 671-680.
68. Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B and Yildiz S (1996). "Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas." Int Urol Nephrol **28**: 73-77.
69. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI and Pearson JD (2001). "Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium." Urology **58**: 843-848.
70. Pepe P, Candiano G, Fraggetta F, Galia A, Grasso G, Allegro R and Aragona F (2009). "Is PSA density still useful in diagnosing prostate cancer?" Arch Ital Urol Androl **81**: 199-202.
71. Prezioso D, Galasso R, Di Martino M, Iapicca G and Iacono F (2006). "Role of surgery in treatment of locally advanced prostate cancer." Anticancer Res **26**: 3151-3158.
72. Quann P, Jarrard DF and Huang W (2010). "Current prostate biopsy protocols cannot reliably identify patients for focal therapy: correlation of low-risk prostate cancer on biopsy with radical prostatectomy findings." Int J Clin Exp Pathol **3**: 401-407.
73. Rades D, Schwarz R, Todorovic M, Thurmann H, Graefen M, Walz J, Schild SE, Dunst J and Alberti W (2007). "Experiences with a new high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost technique for T3b prostate cancer." Strahlenther Onkol **183**: 398-402.
74. Ramos J, Uchio E, Aslan M and Concato J (2010). "Changes in Gleason scores for prostate cancer: what should we expect from a measurement?" J Investig Med **58**: 625-628.
75. Robein JA (1994). "Results of radical prostatectomies for cancer: a retrospective multicenter study on 918 cases." J Urol (Paris) **100**: 121-127.
76. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E and Haukaas S (1994). "Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy." Br J Urol **73**: 65-69.

77. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, Feng Z, Carter HB and Walsh PC (2010). "Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program." J Clin Oncol **28**: 2810-2816.
78. Rousselet MC, Saint-Andre JP, Six P and Soret JY (1986). "Reproducibility and prognostic value of Gleason's and Gaeta's histological grades in prostatic carcinoma." Ann Urol (Paris) **20**: 317-322.
79. Schraudenbach P and Bermejo CE (2007). "Management of the complications of radical prostatectomy." Curr Urol Rep **8**: 197-202.
80. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ and Auvinen A (2009). "Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study." N Engl J Med **360**: 1320-1328.
81. See WA and Tyrrell CJ (2006). "The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer." J Cancer Res Clin Oncol **132 Suppl 1**: 7-16.
82. Seitz C, Palermo S and Djavan B (2003). "Prostate biopsy." Minerva Urol Nefrol **55**: 205-218.
83. Sell A and Moller-Nielsen C (1984). "Carcinoma of the prostate limited to the pelvis. Treatment with curative radiation therapy." Acta Radiol Oncol **23**: 205-208.
84. Shekarriz B, Upadhyay J and Wood DP (2001). "Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy." Urol Clin North Am **28**: 639-653.
85. Soulie M, Rozet F, Hennequin C and Salomon L (2010). "Place of surgery in high-risk tumours of the prostate." Cancer Radiother **14**: 493-499.
86. Stangelberger A, Waldert M and Djavan B (2008). "Prostate cancer in elderly men." Rev Urol **10**: 111-119.
87. Stratton KL and Chang SS (2009). "Locally advanced prostate cancer: the role of surgical management." BJU Int **104**: 449-454.
88. Stroup SP, Cullen J, Auge BK, L'Esperance JO and Kang SK (2007). "Effect of obesity on prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy for localized prostate cancer as measured by the 2006 Radiation Therapy Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (RTOG-ASTRO) Phoenix consensus definition." Cancer **110**: 1003-1009.
89. Svanholm H and Mygind H (1985). "Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading." Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A **93**: 67-71.
90. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ and Shapiro H (1996). "Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer." J Urol **156**: 110-113.
91. Thompson IM, Tangen C, Basler J and Crawford ED (2002). "Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease." J Urol **168**: 1008-1012.
92. USPSTF (2008). "Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement." Ann Intern Med **149**: 185-191.
93. Uygur MC, Erol D, Cetinkaya M, Gungen Y, Laleli Y and Altug U (1997). "The correlation between prostate-specific antigen and age. Analysis of

prostate-specific antigen values from 4,846 Turkish men with symptomatic benign prostatic hyperplasia." Eur Urol **32**: 416-419.
94. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH and Schroder FH (2009). "Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly." Eur Urol **55**: 1-8.
95. van den Ouden D and Schroder FH (2000). "Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery." World J Urol **18**: 194-203.
96. Van Poppel H and Joniau S (2008). "An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer." Eur Urol **53**: 253-259.
97. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M and Collette L (2006). "Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001)." Eur J Cancer **42**: 1062-1067.
98. Waldert M and Djavan B (2006). "Prostate cancer in the elderly patient." Ann Urol (Paris) **40**: 336-341.
99. Walsh PC, DeWeese TL and Eisenberger MA (2007). "Clinical practice. Localized prostate cancer." N Engl J Med **357**: 2696-2705.
100. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ and Zincke H (2005). "Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome." BJU Int **95**: 751-756.
101. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F and Fossa SD (2009). "Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial." Lancet **373**: 301-308.
102. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, Noack B, Hinke A and Froehner M (2004). "Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer." Eur Urol **45**: 267-270.
103. Xylinas E, Dache A and Roupret M (2010). "Is radical prostatectomy a viable therapeutic option in clinically locally advanced (cT3) prostate cancer?" BJU Int **106**: 1596-1600.
104. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Tsukamoto T, Okubo Y, Kijima T, Ishikawa Y and Fukui I (2010). "Feasibility of antegrade radical prostatectomy for clinically locally advanced prostate cancer: a comparative study with clinically localized disease." Int J Urol **17**: 720-725.
105. You D, Jeong IG and Kim CS (2010). "Role of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer." Korean J Urol **51**: 589-595.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2006. [Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden] 6

Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland im internationalen Vergleich 2006, ICD-10 C61 (außer Frankreich, Australien 2005, Schweiz 2003-2006, Belgien Sterberaten: 2004) Fälle pro 100.000 (Europastandard). [www.rki.de, Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends] 7

Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006, ICD-10 C61 Fälle pro 100.000 (Europastandard) Durchgezogene Linie: Erkrankungsrate Männer, gestrichelte Linie: Sterberate Männer. [www.rki.de, Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends] 8

Abbildung 4: Registerkarte Allgemeiner Prae op status 24

Abbildung 5: Registerkarte Genereller Operations-Status 25

Abbildung 6: Registerkarte Generelles Follow-up Blatt 26

Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe (n=150) und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe (n=217) 29

Abbildung 8: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) intraoperativ an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, der Patienten aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe (n=150) und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe, (n=217) 33

Abbildung 9: Vergleichende Darstellung der Belastungsinkontinenz 60 Tage nach Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, der Patienten aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe, (n=144) und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe, (n=217) 34

Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Belastungsinkontinenz im Follow-up an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, der Patienten aus Gruppe 1, rote Säulenfarbe, (n=150), Follow-up 16 Jahre und Gruppe 2, blaue Säulenfarbe, (n=217), Follow-up 10 Jahre 34

Abbildung 11: Vergleichende Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Patient aus Gruppe 1, Follow-up bis 16 Jahre, n=150 und Gruppe 2, Follow-up bis 10 Jahre, n=217 an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie. P-Wert=0,065, SD=3,8, Median=3, Minimum=0, Maximum=16 38
Abbildung 12 Vergleichende Kaplan-Meier-Kurve für das krebsspezifische Überleben der Patienten aus Gruppe 1, Follow-up 16 Jahre, n=124 und Gruppe 2, Follow-up 10 Jahre, n=207 an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie. P-Wert=0,049, SD=3,8, Median=3, Minimum=0, Maximum=16 39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Überleitungstabelle verschiedener Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium (TNM) -Versionen 21
Tabelle 2 Präoperative Charakteristika der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (n=150) nach der Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, und Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (n=217) auf Basis der Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium-Version 1997 31
Tabelle 3 Frühkomplikationen und Spätfolgen der Patienten aus Gruppe 1 und 2 nach der Operation an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, vergleichend 32
Tabelle 4 Vergleich des klinischen und pathologischen Staging der Patienten aus Gruppe 1 (n=150) und Gruppe 2 (n=217) an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie, basierend auf der Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium (TNM) –Version 1997 36
Tabelle 5 Weitere pathologische Parameter der Patienten aus Gruppe 1 (n=150) und Gruppe 2 (n=217) nach der Operation im Vergleich an dem Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie 37

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Schrader, Ärztlicher Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Ulm, danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung meine Dissertation erstellen zu können.

Herrn PD Dr. Rinnab und Herrn Dr. Finter danke ich für die Auswahl und Bereitstellung des Themas, sowie für ihre Unterstützung, Anleitung und konstruktive Kritik, die der Verbesserung meiner Arbeit diente.

Ein besonderer Dank gilt Frau Esther Michi, ohne deren tatkräftige Hilfe und Wissen auf dem Gebiet der Informatik sowie die zahlreichen Überstunden, diese Arbeit niemals zu Stande gekommen wäre.

Danken möchte ich außerdem den Sekretärinnen Frau Kirchoff, Frau Petschl und Frau Piotrowski, die mir bei der Bewältigung der organisatorischen Dinge sehr geholfen haben.

Dank gebührt allen Patienten und niedergelassenen Ärzten, die sich die Zeit nahmen, die Fragebögen auszufüllen.

Meinem Freund Thomas Wix danke ich für die vielen aufbauenden Worte und seinen unerschütterlichen Optimismus. Für die uneingeschränkte Unterstützung während meines Studiums möchte ich meinen Eltern Andrea und Vito Paolazzi und meiner Großmutter Anna Müller von ganzem Herzen danken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Version entfernt.