

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Urologie

Prof. Dr. Hartwig Huland

**Langzeit Überleben von Patienten mit lymphogen metastasiertem
Prostatakarzinom: Überlebensvorteil von Patienten mit
abgeschlossener versus abgebrochener radikaler Prostatektomie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Friederike Todt, geb. Beyer

aus Münster

Hamburg 2011

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.12.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. T. Steuber

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. M. Fisch

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. H. Heinzer

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	FRAGESTELLUNG	10
3	PATIENTEN UND METHODE	12
4	ERGEBNISSE	18
4.1	Klinische und pathologische Charakteristika der Studienkohorte	18
4.2	Überlebenszeitanalyse	22
5	DISKUSSION	31
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	40
7	TABELLENVERZEICHNIS	41
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	42
9	LITERATURVERZEICHNIS	43
10	DANKSAGUNG	48
11	LEBENS LAUF	49
12	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	51

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist mit 25,4% der häufigste bösartige Tumor innerhalb der männlichen Bevölkerung. Angesichts der steigenden Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern, stellt das Prostatakarzinom ein gravierendes Problem für das Gesundheitswesen dar. Demzufolge werden in Zukunft immer mehr Männer an einem Prostatakarzinom erkranken und sich zur Diagnostik und Therapie vorstellen. Die Auswahl der Therapieform sollte individuell unter Berücksichtigung des Patientenalters, der bestehenden Komorbidität sowie der jeweiligen therapiespezifischen Morbidität erfolgen [1].

Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist mittlerweile der am häufigsten diagnostizierte bösartige urologische Tumor in westlichen Ländern [2]. In Deutschland werden derzeit jedes Jahr über 58.000 Prostatakarzinome diagnostiziert. Als Krebstodesursachen bei Männern steht das Prostatakarzinom an dritter Stelle, hinter der Mortalität des Kolonkarzinoms und des Bronchialkarzinoms [3]. Laut Robert-Koch Institut lässt sich bis 2004 ein Anstieg der Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland nachweisen. Das heißt, die Zahl der jährlich geschätzten Neuerkrankungen beim Prostatakarzinom hat sich innerhalb von acht Jahren mehr als verdoppelt. Im Vergleich zu den anderen Ländern der Europäischen Union nimmt Deutschland den fünften Platz der Prostatakarzinominzidenz ein. Schweden und Finnland verzeichnen die höchsten Zahlen.

Es besteht ein deutlicher Unterschied in der Prävalenz (Erkrankungsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer bestimmten Population) des Prostatakarzinoms und der klinisch manifesten Erkrankung. Im Rahmen von Autopsiestudien konnte bei 40% der über 50 Jährigen und bei ca. 55% der über 80 Jährigen ein histologisches Prostatakarzinom festgestellt werden. Diese Patienten sind mit und nicht an Ihrem Prostatakarzinom verstorben [4].

Trotz hoher Karzinomprävalenz liegt das Risiko, ein klinisch relevantes, sog. signifikantes Prostatakarzinom zu entwickeln, bei lediglich 9%. Nur 3% versterben ursachenspezifisch an ihrem Tumor. Dieses geringe Mortalitätsrisiko gemessen an der hohen Prävalenz bedeutet dennoch in Relation zur Population eine hohe Karzinomspezifische Sterblichkeit. In den USA lag der Prostatakarzinom assoziierte Tod bei

rund 5 % aller männlichen Krebssterbefälle im Jahr 2008, das entspricht 28.660 Männern die pro Jahr am Prostatakrebs versterben [5].

Der Anstieg der Inzidenzraten bei zunächst gleich bleibender Mortalität und allmählichem Absinken nach Einführung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in den 90er Jahren wird größtenteils verbesserten Möglichkeiten zur Früherkennung zugeschrieben. Es ließ sich eine deutliche Tumorstadiumverschiebung hin zu organbegrenzten Tumoren verzeichnen.

Die jährliche Neuerkrankungsrate von Prostatakrebs unterliegt großen geographischen Schwankungen und variiert zwischen 140 Neuerkrankungen/100.000 in den USA und 1,5-3/100.000 in China [6]. Epidemiologischen Erhebungen zufolge konnten Einflüsse von Umwelt, Ernährung und ethnischer Herkunft zur Begründung der Diskrepanz zwischen den westlichen Industrienationen und Asien identifiziert werden. Sozioökonomische Gegebenheiten einzelner Länder sind mit unterschiedlicher Bereitstellung und Wahrnehmung von Früherkennungsprogrammen assoziiert, und haben so entsprechenden Einfluss auf die Rate jährlich entdeckter Neuerkrankungen. In den Vereinigten Staaten und in Kanada ist die PSA-Untersuchung fester Bestandteil des Krebsfrüherkennungsprogramms und wird weit verbreitet durchgeführt. Daher sind in den USA und Kanada die weltweit höchsten Neuentdeckungsraten zu verzeichnen [7]. Für das Jahr 2010 wurden in den USA rund 1,5 Millionen neu diagnostizierte Krebserkrankungen erwartet. Das Prostatakarzinom liegt mit 28% der bei Männern diagnostizierten Neuerkrankungen an erster Stelle, gefolgt vom Bronchialkarzinom und kolorektalen Karzinom [8].

Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch immer ungeklärt. Für seine Entstehung werden, im Sinne einer multifaktoriellen Genese, verschiedene Risikofaktoren diskutiert. Vor allem das Alter, eine genetische Disposition und die ethnische Herkunft gelten als bewiesene Risikofaktoren. Das Prostatakarzinom ist vorwiegend ein Tumor des höheren Alters. Die Anzahl der an Prostatakrebs erkrankten Männer nimmt in jeder Lebensdekade zu. So findet man bei 40 Jährigen kaum Erkrankte, während 80 Jährige sehr häufig ein allerdings klinisch unauffälliges Prostatakarzinom haben. Die Inzidenz liegt bei Männern zwischen dem 40.- 45. Lebensjahr bei 4, zwischen dem 50.- 54. Lebensjahr bei 17 und zwischen dem 75.- 79. Lebensjahr bei jährlich 459

Neuerkrankungen/100.000 [9]. Das relativ hohe Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung in Kombination mit der hohen Variabilität des Progressionsverhaltens des Prostatakarzinoms führen zu Schwierigkeiten in der Bewertung der Frage, mit welcher Intensität sich Patienten im höheren Alter einer konsequenten Diagnostik oder Therapie unterziehen sollten.

Eine familiäre Häufung gilt mittlerweile als gesichert. Mehrere Studien berichteten übereinstimmend über ein deutlich erhöhtes relatives Risiko, dass Verwandte ebenfalls an einem Prostatakarzinom erkranken [10, 11]. Das Risiko ist dabei abhängig vom Verwandtschaftsgrad und doppelt so hoch bei Verwandten I. Grades (Vater oder Bruder) gegenüber Verwandten II. Grades (Onkel, Cousin, Großvater) [12].

Auffallend ist auch ein Zusammenhang mit der Ernährung. Es besteht eine positive Korrelation zu Konsum von tierischen Fetten, also fettreiche und faserarme Ernährung. Dagegen scheinen Getreide, Gemüse und Sojaprodukte einen protektiven Effekt auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms zu haben. Die in Sojaprodukten enthaltenen Phytoöstrogene (Isoflavonoide, Ligane) sind in der Lage die 5- α -Reduktase zu hemmen. Dadurch sinkt der Dihydrotestosteron-Spiegel, d.h. das Wachstum der Prostatakarzinomzelle wird vermindert. Bis zu 70% aller Karzinomkrankungen sollen auf Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sein [13, 14]. Ob durch Nahrungsergänzungsmittel (Selen, Vitamin E oder beides) ein präventiver Effekt auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms erzielt werden kann, ist in der aktuellen randomisierten "Selen and Vitamin E Cancer Prevention Trial" Studie [15] untersucht worden. In der Zeit von 2001 bis 2004 erhielten über 35.000 Männer Selen, Vitamin E, Selen plus Vitamin E und Placebo. Es ergab sich kein protektiver Effekt auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms, weder bei Selen oder Vitamin E allein oder in Kombination, daher muss der Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln in Frage gestellt werden.

Weitere verschiedene Faktoren wie Diät, körperliche Aktivität, Sexualfaktoren, Entzündungen sind untersucht worden, jedoch bleibt ihre genaue Rolle in der Entstehungsgeschichte des Prostatakarzinoms unklar. Es wird vermutet, dass etwa 42% des Risikos zu genetischen Einflüssen gezählt werden können. Wahrscheinlich nimmt ein Zusammenspiel von umweltbedingten und genetischen Faktoren Einfluss auf die Pathogenese des Prostatakarzinoms [16].

Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom hat in seinem Frühstadium keine typischen Symptome. Erst bei Größenzunahme sowie lokaler Infiltration des Blasenbodens können Beschwerden bei der Miktion, oder selten, Blut im Urin auftreten. Bei lymphogener Metastasierung kann es zur Ausbildung einer Harnstauungssymptomatik infolge Einengung der retroperitoneal gelegenen Harnleiter kommen. Ischialgieforme Beschwerden oder Knochenschmerzen sind klassischerweise Symptome der ossär metastasierten Tumorerkrankung. Bei generalisierter Metastasierung führt die Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks zu Gewichtsverlust und Tumoranämie. Je nach Charakter der ersten Symptomatik liegt die Rate der nicht heilbaren Karzinome (organüberschreitend- oder metastasiert) symptomatischer Patienten zwischen 60% und 97,4%.

Früherkennungsmaßnahmen gesunder, asymptomatischer Männer ab dem 50., bei familiärer Belastung ab dem 45. Lebensjahr, erscheinen daher gerechtfertigt. Die digito-rektale Untersuchung (DRU) allein führt in den seltensten Fällen zur Detektion eines Prostatakarzinoms im kurativen Stadium. Für eine effektive Früherkennung ist daher die Kombination aus DRU, PSA Bestimmung und Einsatz des transrektalen Ultraschalls (TRUS) sinnvoll. Eine Prostatabiopsie wird dann durchgeführt, wenn auffällige Befunde wie beispielsweise ein erhöhter PSA-Wert, ein suspekter Tastbefund und/oder ein karzinomsuspekter Befund in der transrektalen Ultraschalluntersuchung vorliegen.

Früherkennung

Um betroffenen Patienten einen potentiellen kurativen Therapieansatz zu ermöglichen, kommt der möglichst frühzeitigen Entdeckung des Prostatakarzinoms (d.h. Detektion in einem organbegrenzten Stadium) eine besondere Bedeutung zu. Dazu gehören eine Untersuchung des äußeren Genitale sowie eine digitale rektale Prostatauntersuchung. Die routinemäßige Durchführung des PSA-Tests bzw. eines Screenings ist kein Bestandteil der Krebsfrüherkennungsrichtlinien. Die Kosten einer PSA-Vorsorgeuntersuchung müssen vom Patient auf dem Boden individueller Gesundheitsleistungen (IGEL) selbst getragen werden.

Screening

Ablin et al. fanden 1963 erstmals Antigene mit prostataspezifischem Ursprung in der Samenflüssigkeit des Mannes. Die Bestimmung des PSA wurde 1981 von Nadjj und seinen Kollegen entwickelt und bedeutete einen großen Fortschritt, das Prostatakarzinom als potentiell heilbare Neoplasie frühestmöglich zu erkennen [17]. Die ungenügende Spezifität des PSA-Tests zeigt sich jedoch als Nachteil. So können neben dem Prostatakarzinom auch die benigne Hyperplasie oder entzündliche Veränderungen der Prostata ebenfalls zu einer Erhöhung der PSA-Serumkonzentration führen. Bei erhöhtem PSA-Wert werden dann gesunde Männer mit dem Verdacht auf Prostatakrebs konfrontiert, vor allem in der diagnostischen Grauzone zwischen 4 und 10 ng/ml. Nur bei etwa jedem 4. Patienten entdeckt man in diesem Bereich ein Karzinom. Aber auch in einem niedrigeren Bereich des PSA-Werts (<4 ng/ml) wird in bis zu 20% ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Eine weitere Problematik liegt in der hohen Karzinomprävalenz bei Männern ab der 5. Lebensdekade, da theoretisch die Gefahr besteht, dass die Diagnose und Therapie von Tumoren geschieht, die unbehandelt keinen Einfluss auf die Lebenserwartung betroffener Männer haben. Zur Verbesserung dieser geringen Spezifität kommen daher verschiedene Methoden zur Testoptimierung wie altersadjustierte PSA-Werte, PSA-Dichte, PSA-dynamische Parameter (z.B. PSA-Anstiegsgeschwindigkeit = PSA-Velocity) zum Einsatz. Laut einer vor kurzem veröffentlichten US-amerikanischen Studie konnte dies erneut an 6844 Patienten bestätigt werden. Dabei war eine Anstiegsgeschwindigkeit von über 0,5 ng/ml pro Jahr bei Männern unter 60 Jahren signifikant mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms assoziiert [18].

Stellenwert des PSA-Screenings

Unbestritten ist, dass sich mit Beginn des PSA-Screenings in den 90er Jahren die Inzidenz um mehr als 100% in den USA und zwischen 30-40% in Europa erhöhte. Fraglich ist, ob die daraufhin registrierte rückläufige Mortalität auf das PSA-Screening zurückzuführen ist. Dazu sind kürzlich im New England Journal of Medicine randomisierte Studien aus Europa [19] und den USA [20] erschienen, die diskrepante Ergebnisse gezeigt haben. Durch das regelmäßige PSA-Screening der 76.000 Teilnehmer in den USA im Alter von 55 bis 74 Jahren wurde keine Reduzierung der Sterblichkeitsrate erreicht. An der Multicenter-Studie aus Europa nahmen mehr als 160.000 Männer im Alter zwischen 50 und 74 Jahren teil. Durch ein jährliches PSA-Screening

wurde hier die Prostatakrebsmortalität im Verlauf von im Mittel fast neun Jahren um 20 Prozent verringert. Betrachtet man nur die Patienten, die alle Vorsorgeuntersuchungen wahrgenommen haben, lag die Verringerung der Prostatakrebsmortalität sogar bei 27% [20]. Trotz der Diskrepanz ist davon auszugehen, dass die Bestimmung des PSA-Werts eine unverzichtbare Maßnahme zur Früherkennung des Prostatakarzinoms bleibt.

Therapie des Prostatakarzinoms

Um die Indikation zu einer adäquaten Therapiestrategie zu stellen, müssen zuvor verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Dazu gehören neben genauer Kenntnis über Tumorcharakteristika wie dem klinischen Tumorstadium, Gleason-Summe und PSA-Wert auch Patienten bezogene Kriterien wie Komorbidität, Lebenserwartung sowie die Morbidität des Therapieverfahrens.

Damit eine Risikoabschätzung für den betroffenen Patienten erfolgen kann, stehen auf der Grundlage von Rechenalgorithmen basierende statistische Modelle, sog. Nomogramme, zur Verfügung. Dadurch erhalten die behandelnden Urologen eine entsprechende Hilfestellung in der Empfehlung einer optimalen Behandlungsstrategie. Zusammen mit den Ergebnissen der digital-rektalen Untersuchung, der PSA-Wertbestimmung und der Histopathologie, lässt sich mit den Nomogrammen ein Risikoprofil für eine extraprostatistische Ausbreitung, oder aber Rezidivwahrscheinlichkeit erstellen. Dadurch haben der behandelnde Urologe und der Patient die Möglichkeit, den jeweiligen Therapieerfolg vor Behandlungsbeginn abzuschätzen und können vergleichend Therapiealternativen in Betracht ziehen. Eine stadiengerechte Beratung bezüglich der vorhandenen Therapieoptionen des Patienten kann so ermöglicht werden.

Im Falle einer lokalisierten Erkrankung wird zumeist die operative Therapie als der "Gold-Standard" angesehen. Zeigt sich bei einem Patienten ein Tumorstadium, welches auf das Organ begrenzt ist (T2), liegt die Wahrscheinlichkeit der Heilung durch operative Therapie durch radikale Prostatektomie (RP) bei etwa 90% [21]. Ist die Kapsel bereits vom Tumor durchbrochen (T3), reduziert sich die Heilungsrate auf ca. 60%.

Da das Prostatakarzinom als strahlensensibler Tumor gilt, können alternativ zur operativen Therapie strahlentherapeutische Behandlungsoptionen wie die permanente Seed-Implantation (sog. Low-dose-rate Brachytherapie), die High-dose-rate-(HDR) Brachytherapie im Afterloading-Verfahren sowie die perkutane Bestrahlung angeboten werden.

Das sogenannte abwartende Management (active surveillance) steht als Alternative dem operativem Vorgehen bzw. der Bestrahlung gegenüber. Bevor ein abwartendes Management des diagnostizierten Prostatakarzinoms in die Patientenberatung mit einbezogen wird, müssen jedoch verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Zuvor muss die Tumoraggressivität festgestellt und die Lebenserwartung des Patienten festgelegt werden. Die Lebenserwartung eines am Prostatakarzinom erkrankten Mannes ist nicht nur vom Tumor selbst, sondern auch ganz wesentlich vom Alter und der Komorbidität des Patienten abhängig. Ziel ist demnach, den klinisch signifikanten Tumor zu entdecken und entsprechend aggressiv zu therapieren sowie die mutmaßlich klinisch bedeutungslosen (insignifikanten) Karzinome einem abwartenden Management zuzuführen.

Liegt bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Tumorstadium vor, ist ein kurativer Behandlungsansatz meist nicht mehr möglich. In diesem Fall werden multimodale Therapiekonzepte sowie Hormonentzugstherapie (unter anderem bei älteren Patienten) und/oder Chemotherapie (beim hormonrefraktären Prostatakarzinom) eingesetzt. Allesamt dienen der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und der Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Daneben gibt es mehrere palliative Therapiemöglichkeiten, die trotz fortgeschrittener Tumorerkrankung für eine akzeptable Lebensqualität sorgen können. Um diese zu gewährleisten, ist eine enge Zusammenarbeit verschiedener Fachabteilungen wie Urologen, Onkologen, Schmerztherapeuten, Strahlen- und Nuklearmedizinern von besonderer Bedeutung.

Metastasierung des Prostatakarzinoms

Je nach Tumortyp und Lokalisation kann es grundsätzlich zur Metastasierung kommen. Dabei werden folgende Metastasierungswege beschrieben:

Lymphogen: Die lymphogene Metastasierung erfolgt am häufigsten in die Beckenlymphknoten entlang der internen und externen Iliakalgefäße sowie bei weiterer

cranialer Ausdehnung in die retroperitonealen / paraaortalen Lymphknoten (LN), gefolgt von den Lymphknoten am Hals sowie Klavikularegion.

Hämatogen: Die hämatogene Metastasierung geschieht retrograd über die klappenlosen Venenplexus. Vor allem sind das Skelettsystem, insbesondere das Becken und die Wirbelsäule betroffen. Ca. 90% der Knochenmetastasen sind vom osteoblastischen Typ. Die Tumorzellen produzieren den sog. prostatic osteoblastic factor, eine Substanz die das Osteoblastenwachstum fördert [22]. In weniger als 30% können zudem Organmetastasen in Leber und Lunge auftreten. Die Inzidenz von Hirnmetastasen ist äußerst selten.

Per continuitatem: Die Ausbreitung des Prostatakarzinoms geschieht vorerst im Organ selbst. Danach folgt dann die Infiltration der Samenblasen, des periprostatischen Gewebes, der Weichteile des kleinen Beckens, der Urethra, der Harnblase, der Ureteren und des Rektums.

Das lymphogen metastasierte Prostatakarzinom

Diagnostische Lymphadenektomie:

Die operative Entfernung der lokoregionären LN dient zur histologischen Detektion infiltrierter LN und ist die zuverlässigste Methode für ein exaktes Tumor-Staging. Die pelvine Lymphadenektomie (PLND) orientiert sich anhand der lymphatischen Abflusswege der Prostata. Dabei stehen sich Standard Lymphadenektomie (Dissektion der Fossa obturatoria zwischen A. iliaca externa und A. obturatoria) und ausgedehnte Lymphadenektomie (Einbeziehung der A. iliaca interna, A. iliaca externa, A. iliaca communis sowie der präsakralen Lymphabflusswege) gegenüber.

Die Detektionsrate von LN-Metastasen erhöht sich linear mit dem Ausmaß der Lymphadenektomie [23, 24]. Bei Patienten mit limitierter Lymphadenektomie wird im Median eine Anzahl von 11 (6-19) LN im Vergleich zu 28 (21-46) LN bei ausgedehnter Lymphadenektomie entfernt [25]. Entsprechend werden bei der ausgedehnten Lymphadenektomie zweimal so viel LN-Metastasen (26%) im Gegensatz zur limitierten Lymphadenektomie (12%) gefunden [26, 27].

Die Bestimmung derjenigen Prostatakarzinompatienten die sich einer PLND unterziehen sollten und vor allem die Art der Durchführung (Standard versus ausgedehnt), ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Bei Patienten mit einem niedrig Risiko Prostatakarzinom (klinisches Stadium T1/T2a, Biopsie Gleason Summe < 6 und PSA $< 10\text{ng/ml}$) ist die Wahrscheinlichkeit einer LN-Metastasierung äußerst gering (variiert zwischen 0,5%-8%). Bei diesen sog. low-risk Patienten kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.

Anders ist dies bei den Patientengruppen mit einem intermediate-risk (Biopsie Gleason-Summe 7, PSA $>10\text{ng/ml}$ und $\leq 20\text{ng/ml}$, klinisches Stadium maximal T2b) und einem high-risk (Gleason-Summe ≥ 8 , PSA $>20\text{ng/ml}$, klinisches Stadium T2c). In der intermediate-risk Gruppe liegt das Risiko einer lymphogenen Metastasierung zwischen 15% und 25% [24], in der high-risk Gruppe bei 30% bis 40%. Aus diagnostischen Gründen und potentielltem Überlebensvorteil sollte daher beim intermediate-risk oder high-risk Prostatakarzinom die Indikation zur Durchführung einer ausgedehnten Lymphadenektomie gestellt werden.

Die prognostische Bedeutung der ausgedehnten Lymphadenektomie bleibt jedoch zu überprüfen. Hierzu werden Ergebnisse einer laufenden prospektiv randomisierten Studie über den Vergleich des Langzeitüberlebens einer Population mit ausgedehnter versus limitierter Lymphadenektomie in Kombination mit der RP erwartet (SEAL Studie).

Prognose des lymphogen metastasierten Prostatakarzinoms:

Der LN-Status hat im Falle des Prostatakarzinoms eine relevante prognostische Bedeutung. Der Nachweis von LN-Metastasen stellt den Übergang des lokalisierten Prostatakarzinoms in eine systemische Erkrankung dar. [28-31].

Obgleich 90% der Patienten mit positivem LN-Status eine Tumorprogression in Form eines biochemischen Rezidivs erfahren, liegen die Langzeitüberlebensraten aufgrund der insgesamt langsamen Krankheitsprogression des Prostatakarzinoms deutlich günstiger. Die 10 Jahres krankheitsspezifischen Überlebensraten bei Patienten mit lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom liegen zwischen 60 % und 85,8%. [32-36]

2 Fragestellung

Die Rolle der operativen Therapie bei Männern mit lokal fortgeschrittenem, lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom (PCa) wird kontrovers diskutiert. Noch heute wird es teilweise als gängige Praxis angesehen, die RP bei Nachweis einer LN-Metastasierung im Schnellschnitt abubrechen und die Patienten einer Androgendeprivation zu unterziehen. Durch Weiterentwicklung der operativen Technik und mit schwindender Morbidität gewinnt die RP in der letzten Dekade zunehmend auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren an Akzeptanz. Entsprechend berichteten retrospektive Serien prostatektomierter Patienten mit einem lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom über exzellentes Langzeitüberleben mit 10 Jahres krankheitsspezifischen Überlebensraten zwischen 67% - 85%. Adjuvante Therapiemaßnahmen wie Hormonentzugstherapie und/oder Strahlentherapie (Nachbestrahlung des Operationsgebietes) tragen möglicherweise zu einem verbesserten Überleben bei. Diese durchaus gängige, leitlinienkonforme Strategie der multimodalen Therapie (Kombination aus RP plus Hormontherapie (HT) und/oder Radiatio) von Patienten mit LN-Metastasen entbehrt jedoch jeglicher Evidenz. Während für andere Malignome wie zum Beispiel dem Nierenzellkarzinom ein verbessertes Ansprechen auf systemische Therapieformen nach Entfernung des Primarius im Sinne einer Cytoreduktion objektiviert werden konnte, bleibt angesichts fehlender randomisierter Studien unklar, ob operierte Patienten mit einem LN positiven PCa gegenüber Männern unter alleiniger HT länger leben.

Vergleichende Überlebensanalysen LN positiver Patienten (RP und HT vs. alleiniger HT) weisen aufgrund Ihrer retrospektiven Natur Limitationen auf. Maßgeblich basieren diese überwiegend in den 90er Jahren publizierten Analysen auf Beobachtung von Patienten der prä-PSA-Ära und sind somit möglicherweise nicht auf aktuelle, PSA entdeckte Tumorpatienten übertragbar (1-5) .

Ziel dieser Arbeit ist es, das klinisch progressionsfreie (CPFS) und karzinomspezifische Überleben (CSS) einer temporären, PSA detektierten Kohorte von LN positiven Prostatakarzinompatienten mit komplettierter radikaler Prostatektomie (RP+) vs. abgebrochener Prostatektomie (RP-) zu untersuchen. Die Untersuchung erfolgt mit dem Ziel, die Rolle der radikalen retropubischen Prostatektomie und PLND plus adjuvante Therapie (HT/Bestrahlung) vs. Abbruch der Operation bei positivem LN-Befall mit

anschließender Hormondeprivation in Hinblick auf das CSS, den klinischen Progress der Erkrankung und das Gesamtüberleben der Therapieform zu überprüfen.

3 Patienten und Methode

Retrospektive Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit evaluiert den onkologischen Langzeitverlauf von Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom. Dabei werden Risikofaktoren für die Prognose identifiziert und insbesondere der Einfluss der RP auf das Überleben untersucht.

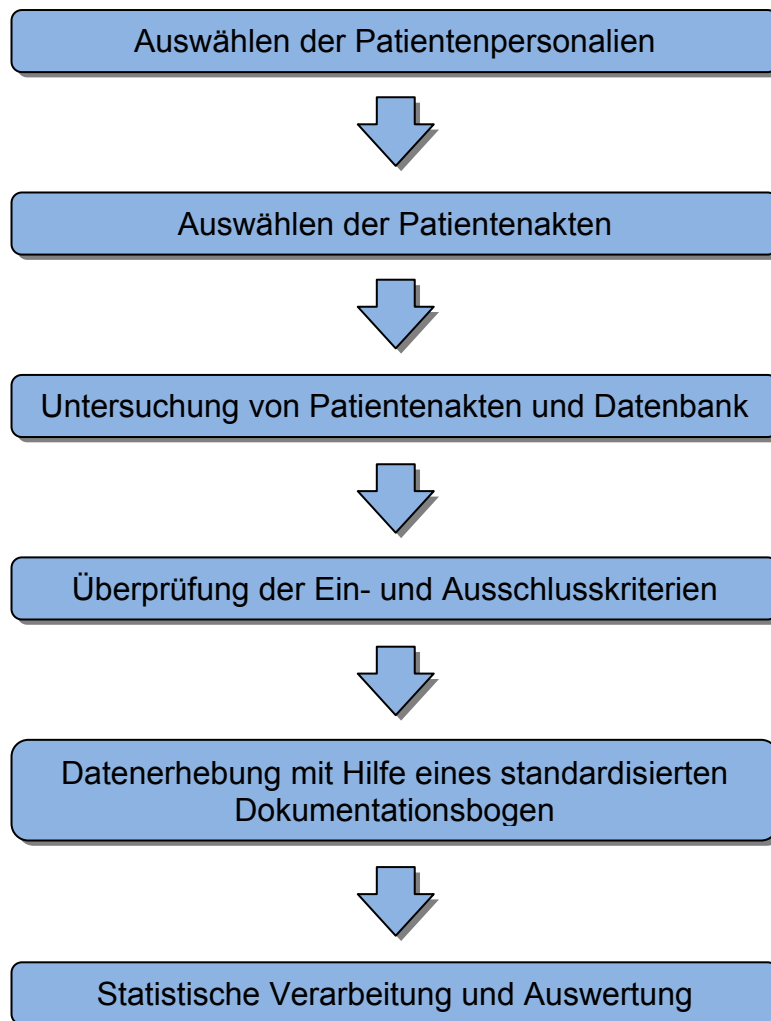
Im Rahmen einer retrospektiven Betrachtung wurde das CPFS, das CSS und das Gesamtüberleben untersucht. Die Erhebung von Follow-Up Daten erfolgte auf Basis eines standardisierten Fragebogens. Bei fehlender Compliance bzw. Resonanz erfolgte die Datenerhebung zur Komplettierung auch in Form von Telefoninterviews mit den Patienten. Weitere ausstehende Daten wurden im Rahmen von Interviews mit niedergelassenen Urologen vervollständigt.

Ferner erfolgte die Analyse und Auswertung einer urologischen Datenbank mit klinischen und histopathologischen Daten der Patienten, die im Universitätsklinikums Eppendorf operiert wurden.

Die Patienten wurden zuvor über die Befragung zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung aufgeklärt und haben ihr Einverständnis gegeben.

Studienplan

Die Abfolge der Studie ist im nachfolgenden Schema dargestellt:



Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit vorausgegangener operativer Desobstruktion durch TUR-Prostata (Transurethrale Prostataresektion) und solche mit neoadjuvanter HT wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit fehlendem Follow-Up nicht mit einbezogen.

Von allen Patienten lagen folgende Daten vor: Alter, OP-Datum, Tastbefund (klinisches Stadium), präoperatives Gleason Grading der Prostatastanzbiopsie, PSA-Wert, pN-Klassifikation (LN-Befall), Anzahl der entnommenen LN, Anzahl der LN-Metastasen und bei den operierten Patienten zusätzlich das pathologische Stadium, eingestuft entsprechend der TNM-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Alle Patienten erhielten präoperativ ein Tumorstaging durch Schichtbildverfahren des Beckens (CT oder MRT) sowie eine Knochenscintigraphie. Es wurden ausschließlich klinisch lokalisierte Prostatakarzinompatienten betrachtet. Der Verdacht auf eine Organ-, LN- oder aber Knochenmetastasierung galt als Ausschlusskriterium.

Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen 1992 und 2004 wurden insgesamt 3176 Patienten mit einem klinisch lokalisierten PCa des Universitätsklinikum Eppendorf für eine RP mit oder ohne PLND vorgesehen. Im Rahmen histopathologischer Untersuchungen wurden bei 176 Patienten (5,5%) regionale LN Metastasen entdeckt. Patienten die einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden (n=4), sowie Patienten mit unzureichenden Follow-Up Daten (n=14) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Entsprechend fanden 158 LN positive Patienten in der Analyse Berücksichtigung.

Das Patientenkollektiv wurde zum Einen eingeteilt in die Gruppe von Patienten (n=108, 68,4%), die einer lokalen Behandlung mittels RP mit Lymphadenektomie sowie adjuvanter oder progressgesteuerter Hormon- bzw. Strahlentherapie zugeführt wurden (RP+). Zum Anderen bildeten Patienten (n=50, 31,6%), bei denen bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung die Operation abgebrochen wurde und im Rahmen der geplanten Prostatektomie lediglich eine Lymphadenektomie mit folgender antihormoneller Therapie durchgeführt wurde (RP-), die Vergleichsgruppe des Kollektivs.

Klinische und pathologische Evaluation

Vor Therapiebeginn wurde zur Bestimmung der PSA-Konzentration im Serum der AxSYM® Test benutzt, eine digital-rektale Untersuchung sowie eine TRUS – gesteuerte Prostatabiopsie durchgeführt. Die Einteilung des klinischen Stadiums erfolgte anhand der AJCC Klassifikation.

Das Biopsiematerial der transrektalen Prostatabiopsie wurde nach dem histologischen Gradingssystem nach Gleason eingeteilt. [37]

Die histopathologische Aufarbeitung der im Rahmen der Operation gewonnenen LN-Präparate erfolgte entsprechend des Stanford Lymphknotenprotokolls [38] durch Ein-

färben und Anlegen einer Querschnittserie mit einem Querschnittsabstand von 3 mm (Pathologisches Institut des Universitätskrankenhauses Eppendorf).

Bei den operierten Patienten wurde außerdem das pathologische Stadium in Anlehnung an die TNM-Klassifikation der AJCC festgelegt. Es erfolgte weiter ein histologisches Grading nach dem Gleason-Schema.

Therapie

Im Rahmen der geplanten RP erfolgte zunächst die Lymphadenektomie im Bereich des Standardtemplates entlang der inneren und äußeren Iliakalgefäße sowie der Fossa obturatoria. Das LN-Material wurde dann durch einen intraoperativen Schnellschnitt aufgearbeitet. Bei 50 Patienten (32%) wurde die Operation aufgrund des positiven LN-Status abgebrochen und in allen Fällen eine Androgendeprovationstherapie empfohlen (adjuvante HT). Bei 108 Patienten (68%) wurde wiederum trotz LN-Metastasierung die RP durchgeführt und zunächst eine progressgesteuerte Nachsorge empfohlen.

Die große Mehrheit der Patienten (99%, n=156) erhielt eine HT. In der Gruppe RP- (n=50) wurde in 92% (n=46) eine adjuvante HT begonnen und in 8% (n=4) eine salvage HT. Demgegenüber wurde in der Gruppe RP+ nur in 9% (n=10) eine adjuvante HT durchgeführt und in der Mehrzahl der Fälle (90%, n=98) eine salvage HT eingeleitet. Nur 1% (n=2) der Patienten war ohne HT progressionsfrei. 5% (n=3) der Gruppe RP- sowie 6% (n=6) der RP+ Gruppe erhielten eine Bestrahlung als sekundäre Therapieform.

Studienendpunkte

Endpunkte der Studie waren das Auftreten von Metastasen (CPFS), CSS und das Gesamtüberleben.

Klinische Progression: Die klinische Progression ist definiert als neu aufgetretene sichtbare Metastasen in der im Rahmen der Nachsorge durchgeführten Bildgebung (CT, Knochenszintigramm, Röntgen-Thorax). Das CPFS beschreibt den Zeitraum bis zum Nachweis von LN-Metastasen > 2 cm, Knochenmetastasen, Organmetastasen in Lunge, Leber oder Hirn oder das Fortschreiten des Tumors im Sinne eines im Schichtbildverfahren gesicherten Lokalrezidivs.

Karzinomspezifisches Überleben: Das CSS wird definiert als Zeitraum der Erstdiagnose bis zum karzinomspezifischen Tod (Prostatakarzinom bedingt).

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben definiert den Zeitraum bis zum Tod, verursacht durch das Prostatakarzinom selbst oder andere Todesursachen.

Analyse der Patientenakten und Datenbanken

In der Vergangenheit wurden in der Urologischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf unterschiedliche Medien und Methoden zur Datenarchivierung und -verarbeitung eingesetzt. Daten im Zeitraum von 1986 bis 1992 befinden sich auf Mikrofilmen, Patientendaten für den Folgezeitraum bis zum Jahr 2000 sind in Akten archiviert. Seit dem Jahr 2000 kommt eine elektronische Datenbank zur Speicherung von Patientendaten zum Einsatz. Archivierte Patientenakten wurden vollständig eingesehen und die Einträge der Datenbank analysiert.

Statistische Auswertung

Die Analyse pathologischer Charakteristika erfolgte unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests und des Chi-Quadrat Tests. CPFS und CSS wurden für alle Patienten unter Anwendung der Kaplan-Meier Methode evaluiert. Der Kaplan-Meier-Test schätzt hier die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Versuchsobjekt (Patient) ein bestimmtes Ereignis (z.B. Tod) innerhalb eines Zeitintervalls nicht eintritt. Für die Kaplan-Meier Schätzung erfolgte eine Eingruppierung der Patientengruppe entsprechend der Behandlungsmethode nach RP+ vs. RP-. Mit Hilfe univariate und multivariate Cox Proportional Hazard Modelle wurden Effekte verschiedener Einflussfaktoren auf das Überleben analysiert. Zur Untersuchung der Auswirkungen RP+ im Vergleich zu RP- wurden RP+ Patienten unter Anwendung einer Matched-Pair Analyse entsprechenden RP- gegenübergestellt. Der Abgleich erfolgte dabei basierend auf klinischen und pathologischen Faktoren. Die abgeglichenen Gruppen wurden weiter mit Hilfe einer Log-Rang Analyse hinsichtlich CPFS und CSS analysiert. Selektionsfehler, die zu einem Ungleichgewicht im Sinne fortgeschrittener Tumorstadien in der RP- Gruppe bestehen könnten, wurden durch multivariate- oder Matched-Pair Analyse weitestgehend ausgeglichen.

Die erhobenen Daten wurden numerisch verschlüsselt, mit Hilfe von Microsoft Excel (Microsoft Corp., Seattle, WA, USA) tabellarisch in computergerechter Form katalogi-

siert, miteinander korreliert und mit Hilfe des Statistikprogramms S-Plus Professional Software (MathSoft Inc., Seattle, WA, USA) ausgewertet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch relevant angenommen.

Datenschutzerklärung

Die Studienteilnehmer wurden über die ärztliche Schweigepflicht aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zu einer EDV-technischen Erfassung ihrer Daten. Alle Vorgaben der Ethikkommission und Richtlinien des Datenschutzes der Universität Hamburg wurden erfüllt.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische und pathologische Charakteristika der Studienkohorte

Ergebnisse der klinischen und pathologischen Charakteristika der 158 Patienten umfassenden Studienkohorte sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Im Vergleich dazu stellt Tabelle 4.2 die entsprechenden Charakteristika der aus der Matched-Pair Analyse resultierenden abgeglichenen Gruppe dar.

Altersverteilung

Im Median lag das Alter aller Patienten bei 62 Jahren, im Mittel bei 62,3 Jahren. Der jüngste Patient war 46 Jahre, der älteste 76 Jahre alt. Für RP+ und RP- ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Altersstruktur ($p=0,1$). Die Betrachtung der abgeglichenen Altersgruppe zeigt nur unwesentliche Abweichungen. Hier liegt das Alter im Median bei 63 (RP-) vs. 65 (RP+), das Durchschnittsalter bei 62 (RP-) vs. 63 (RP+).

PSA-Wert

Der präoperative PSA-Wert aller Patienten wurde im Median mit 15,8 ng/ml (Interquartilsabstand 8,01 - 26,0 ng/ml) bestimmt und zeigte keinen Unterschied im Vergleich zwischen RP+ und RP- Gruppe ($p=0,6$ Gesamtpopulation, $p=0,2$ matched-pair Kohorte).

Verteilung des präoperativen klinischen Stadiums

Insgesamt fand sich für die Studienkohorte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der klinischen Stadien ($p=0,2$). 24% der Patienten ($n=38$) des Gesamtkollektivs wurden dem Stadium T1c, 57% ($n=90$) dem Stadium T2a/b/c und 19% ($n=30$) dem Stadium T3 zugeordnet. Die abgeglichene Gruppe zeigt hier mit 21% der Patienten bei T1c ($n=8$), 50% bei T2a/b/c ($n=19$) und 29% bei T3 ($n=11$) eine identische Verteilung für RP- vs. RP+.

Tabelle 4.1: Klinische und pathologische Charakteristika der beiden Patientengruppen im Vergleich.

Variable	Studienkohorte n=158 (100%)	RP- n=50 (100%)	RP+ n=108 (100%)	p-Wert
Klinisches Stadium				0,2
T1c	38 (24)	9 (18)	29 (27)	
T2a/b/c	90 (57)	28 (56)	62 (54)	
T3	30 (19)	13 (26)	17 (16)	
Gleason-Summe				0,09
≤ 3 + 3	19 (12)	2 (4)	17 (16)	
3 + 4	59 (38)	18 (37)	41 (38)	
4 + 3	56 (36)	24 (47)	33 (31)	
≥ 4 + 4	23 (15)	6 (12)	17 (16)	
Pathologisches Stadium				
pT2a/b	5 (3)		5 (3)	
pT3a	20 (13)		20 (13)	
pT3b	66 (41)		66 (41)	
pT4	17 (11)		17 (11)	
pTx	50 (32)	50 (32)		
Jahr der Operation				0,5
1993 - 1997	63 (40)	23 (46)	40 (37)	
1998 - 2000	63 (40)	19 (38)	44 (41)	
2001 - 2004	32 (20)	8 (16)	24 (22)	
Anzahl entfernter Lymphknoten				0,6
Mittelwert	7,4	7,6	7,3	
Median	7	7	7	
Spannweite	2 - 20	1 - 20	2 - 18	
Anzahl positiver Lymphknoten				<0,0005
Mittelwert	1,7	2,1	1,4	
Median	1	2	1	
Spannweite	1 - 7	1 - 7	1 - 6	
Alter in Jahren				0,1
Mittelwert	62,3	61,3	62,7	
Median	62	62	64	
Spannweite	46 - 76	49 - 70	46 - 76	
Präoperativer PSA Wert in ng/ml				0,6
Mittelwert	22,9	22,9	22,9	
Median	15,8	16,0	15,1	
Spannweite	2,3 - 195,9	22,3 - 18,5	3,9 - 195,9	

Tabelle 4.2: Klinische und pathologische Charakteristika der matched-pair Patientengruppen im Vergleich.

Variable	Studienkohorte n=158 (100%)	RP- matched n=38 (100%)	RP+ matched n=38 (100%)	p-Wert
Klinisches Stadium				1
T1c	38 (24)	8 (21)	8 (21)	
T2a/b/c	90 (57)	19 (50)	19 (50)	
T3	30 (19)	11 (29)	11 (29)	
Gleason-Summe				0,4
≤ 3 + 3	19 (12)	2 (5)	4 (11)	
3 + 4	59 (38)	13 (34)	16 (42)	
4 + 3	56 (36)	18 (47)	11 (29)	
≥ 4 + 4	23 (15)	5 (13)	7 (18)	
Pathologisches Stadium				
pT2a/b	5 (3)		1 (3)	
pT3a	20 (13)		3 (8)	
pT3b	66 (41)		26 (68)	
pT4	17 (11)		8 (21)	
pTx	50 (32)	38 (100)		
Jahr der Operation				0,3
1993 - 1997	63 (40)	18 (47)	13 (33)	
1998 - 2000	63 (40)	14 (37)	16 (42)	
2001 - 2004	32 (20)	6 (16)	10 (25)	
Anzahl entfernter Lymphknoten				0,5
Mittelwert	7,4	7,4	7,2	
Median	7	7	7	
Spannweite	2 - 20	2 - 19	1 - 18	
Anzahl positiver Lymphknoten				0,8
Mittelwert	1,7	1,8	1,8	
Median	1	2	2	
Spannweite	1 - 7	1 - 6	1 - 6	
Alter in Jahren				0,3
Mittelwert	62,3	62	63	
Median	62	63	65	
Spannweite	46 - 76	49 - 70	47 - 76	
Präoperativer PSA Wert in ng/ml				0,2
Mittelwert	22,9	21,2	26,6	
Median	15,8	15	18	
Spannweite	2,3 - 195,9	1 - 89	2 - 195,9	

Postoperatives Stadium des Primärtumors

Für RP+ wurde ein organbegrenztes Prostatakarzinom (pT2a/b) in 3% (n=5) gefunden, eine extrakapsuläre Ausbreitung (pT3a) in 13% (n=20). Eine postoperative Samenblaseninfiltration (pT3b) wurde in 41% (n=66) der Fälle nachgewiesen. Bei 11% (n=17) der Patienten zeigte sich eine Tumordinfiltration in benachbarte Strukturen (pT4). Da bei RP- keine Einteilung der Prostata erfolgte, wurden die 50 Patienten der RP- Gruppe (32%) in das Stadium pTx kategorisiert.

Gleason-Summe nach Biopsie

Die Analyse der Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms nach Gleason zeigte ein gehäuftes Auftreten der Gleason-Summe 7 (3+4 sowie 4+3) sowohl in RP+ als auch RP-. Gleason-Summe 7 trat mit 42 Fällen (84%) bei RP- vs. 74 Fällen (69%) bei RP+ in beiden Gruppen am häufigsten auf. Mit 6 Fällen (12%) bei RP- vs. 17 Fällen (16%) bei RP+ wurde für die Gleason-Summe >7 ($\geq 4+4$) die zweitgrößte Auftrittshäufigkeit dokumentiert. Gleason-Summe ≤ 6 ($\leq 3+3$) trat in beiden Gruppen am wenigsten häufig auf (n=2 (4%) bei RP- vs. n=17 (16%)). Die Verteilung der Auftrittshäufigkeit zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0,09) und ist entsprechend aus der abgeglichenen Gruppe zu entnehmen.

Anzahl der Lymphknotenmetastasen

Während für die bisher analysierten klinischen und pathologischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen RP- und RP+ identifiziert werden konnten, zeigten sich bei der Analyse der LN-Befunde wesentliche Unterschiede zwischen RP- und RP+. Mit durchschnittlich 1,4 entnommenen LN (Median=1) liegt die Anzahl signifikant (p=0,0005) unter der Anzahl in RP- entnommener LN. In RP- wurden durchschnittlich 2,1 Lymphknoten (Median=2) entnommen. In der durch die Matched-Pair Analyse abgeglichenen Gruppe ist diese Diskrepanz nicht dokumentiert. Für die abgeglichene Gruppe zeigt sich eine Gleichverteilung der Anzahl entnommener LN von im Mittel 1,8 (Median=2).

4.2 Überlebenszeitanalyse

Progressionsfreies Überleben

In einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 95 Monaten (Interquartilsabstand 70 - 125 Monate) zeigte sich bei 63 Patienten der Studienkohorte eine klinische Progression im Sinne einer sichtbaren Metastasierung in der Bildgebung. Im Vergleich der beiden Gruppen entwickelten in Gruppe RP- 27 von 50 Patienten (54%) eine klinische Progression vs. 36 von 108 Patienten (33%) in Gruppe RP+. Für die Gesamtkohorte entspricht dies einem CPFS nach 5- und 10 Jahren von 71% und 52% (siehe Abbildung 4.1).

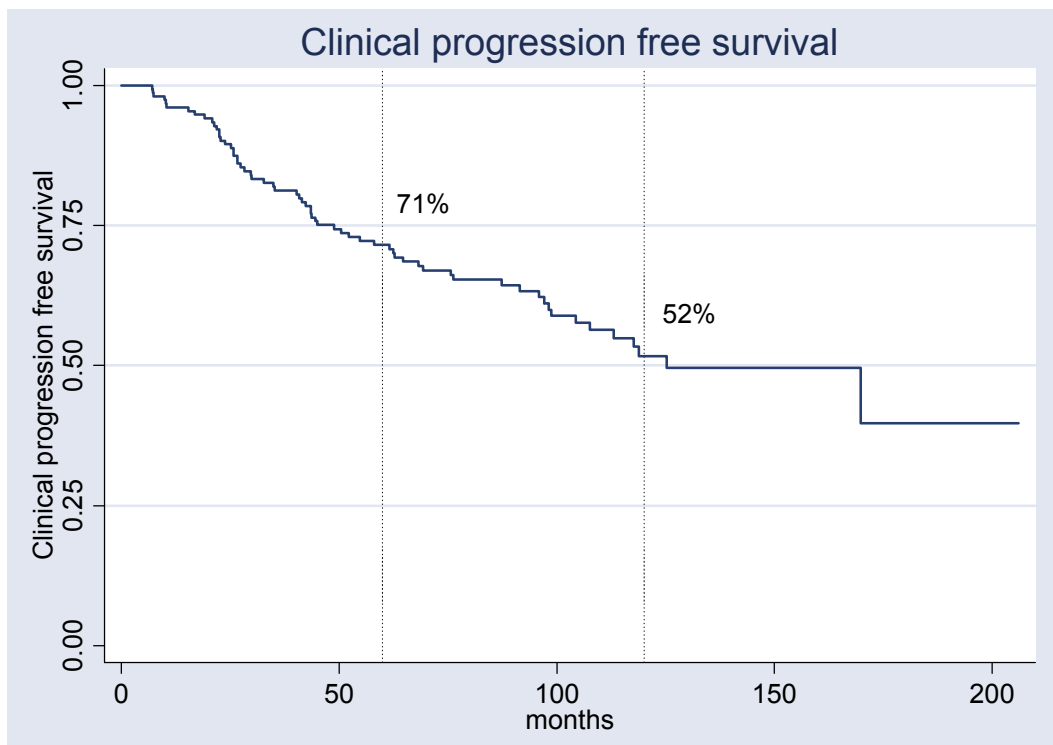


Abbildung 4.1: CPFS bei positivem LN-Befall.

Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von durchgeführter versus abgebrochener radikaler Prostatektomie

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Beurteilung der prozentualen Progressionsfreiheit in Abhängigkeit der durchgeführten Behandlungsmethode ist in Abbildung 4.2 dargestellt.

In der Gruppe RP+ zeigte sich ein signifikant höheres CPFS gegenüber den Patienten mit abgebrochener Op. In der Gruppe RP+ zeigte sich nach 5- und 10 Jahren ein CPFS von jeweils 77% und 66%. vs. 59% und 30% bei RP-. Insgesamt fand sich im Vergleich der beiden Gruppen sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der gematchten Population ein signifikanter Unterschied für das CPFS ($p=0,004$) zugunsten der prostatektomierten Patienten.

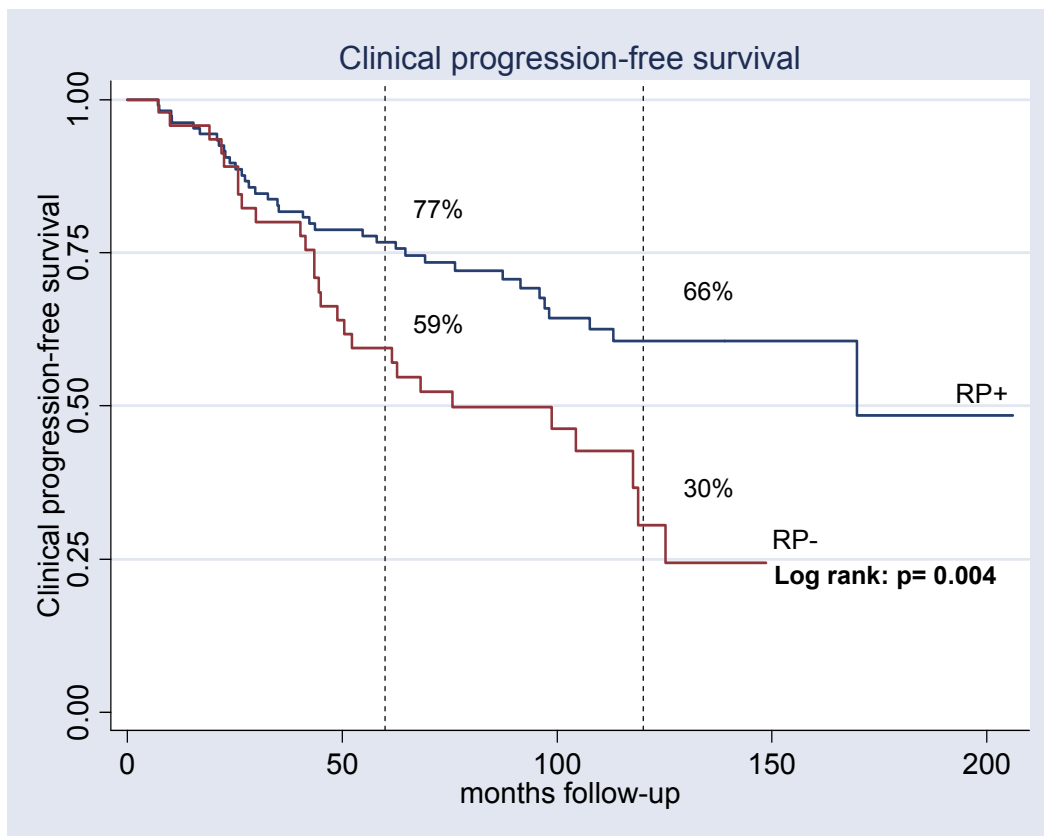


Abbildung 4.2: CPFS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-.

Cox-Regressionsanalyse (Progressionsfreies Überleben)

In multi- und univariaten Cox-Regressionsanalysen die unter Abgleich der Parameter präoperativer PSA-Wert, Jahr der durchgeführten OP, klinisches Stadium, Gleason-Summe, Anzahl positiver LN und Behandlungsmethode (RP+ vs. RP-) durchgeführt wurden, konnten einzig die Behandlungsmethode ($p=0,04$) und die Anzahl positiver LN ($p=0,05$) als signifikante Prädiktoren identifiziert werden (siehe Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Multi- und Univariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage des CPFS bei 158 Patienten mit positiven LN (HR = Hazard Ratio).

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	HR	95% - CI		p-Wert	HR	95% - CI		p-Wert
PSA	1,01	(0,99	1,02)	0,2	1,01	(0,99	1,01)	0,6
Jahr der OP				0,5				0,3
1993/1997 vs. 1998/2000	0,72	(0,41	1,26)	0,3	0,69	(0,40	1,16)	0,2
1993/1997 vs. 2001/2004	0,75	(0,36	1,57)	0,5	0,73	(0,32	1,49)	0,4
Gleason-Summe				0,1				0,4
≤ 3 + 3 vs. 3 + 4	0,80	(0,34	1,90)	0,6	1,12	(0,47	2,68)	0,8
≤ 3 + 3 vs. 4 + 3	1,66	(0,72	3,82)	0,2	0,87	(0,29	2,62)	0,8
≤ 3 + 3 vs. ≥ 4 + 4	1,21	(0,44	3,35)	0,7	0,71	(0,29	1,68)	0,4
Klinisches Stadium				0,08				0,1
T2 vs. T1c	1,76	(0,88	3,54)	0,1	1,67	(0,79	3,49)	0,2
T3 vs. T1c	2,42	(1,07	5,47)	0,03	2,39	(0,956	5,96)	0,06
RP- vs. RP+	2,02	(1,22	3,35)	0,006	1,65	(1,03	2,91)	0,04
Anzahl positiver Lymphknoten	1,25	(1,06	1,47)	0,007	1,19	(0,99	1,43)	0,05

Progressionsfreies Überleben (Paarweises Matching)

In der über die Matched-Pair Analyse abgeglichenen Studienkohorte zeigten sich für die RP+ Gruppe signifikant günstigere Bedingungen bezüglich des CPFS im Vergleich zur RP- Gruppe (RP+ vs. RP-, $p=0,005$). Abbildung 4.3 stellt die Unterschiede graphisch dar.

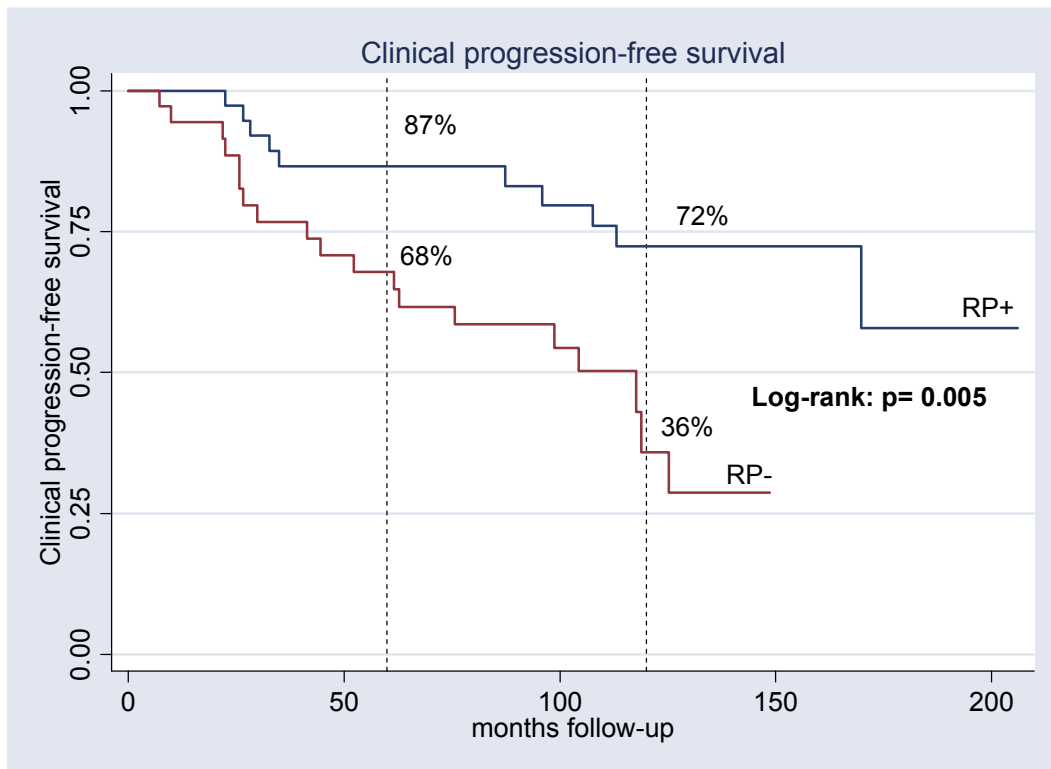


Abbildung 4.3: CPFS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP- (Paarweises Matching).

Karzinomspezifisches Überleben

Im Median lag das Follow-Up bei 98 Monaten (Interquartilsabstand 88 - 113 Monate). Insgesamt sind 46 (29%) der Patienten am Prostatakarzinom selbst verstorben. Die Wahrscheinlichkeit nach 5- und 10 Jahren nicht PCa bedingt zu versterben liegt bei 83% und 66%. Abbildung 4.4 zeigt die Kaplan-Meier Schätzung zur Beurteilung der prozentualen karzinomspezifischen Überlebenszeit.

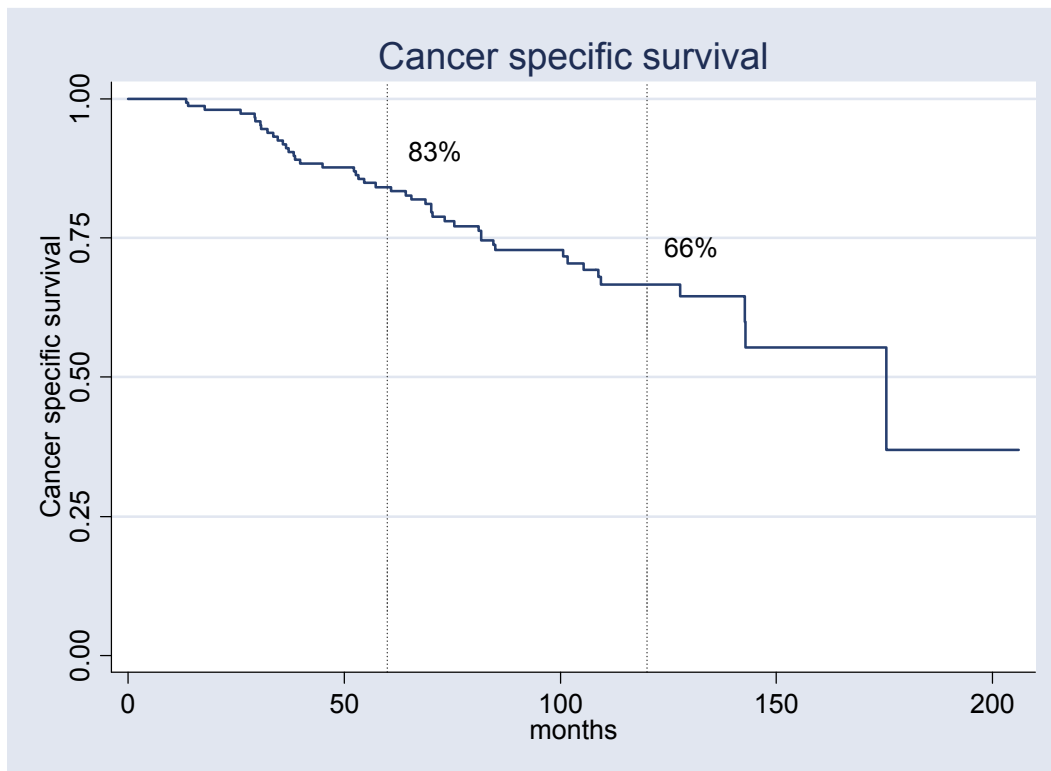


Abbildung 4.4: CSS bei positivem LN-Befall.

Karzinomspezifisches Überleben in Abhängigkeit von durchgeführter versus abgebrochener radikaler Prostatektomie

Im Vergleich der beiden Gruppen RP+ vs. RP- zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf das CSS. Im Beobachtungszeitraum verstarben aus der Gruppe RP+ (n=108) 19% (n=21) der Patienten. Aus der Gruppe RP- (n=50) starben 30% (n=15). Wie in Abbildung 4.5 dargestellt, ist das krankheitsspezifische Überleben nach 5- und 10 Jahren für Patienten aus der Gruppe RP+ im Vergleich zu RP- signifikant höher (84% und 76% vs. 81% und 46%, $p=0,001$).

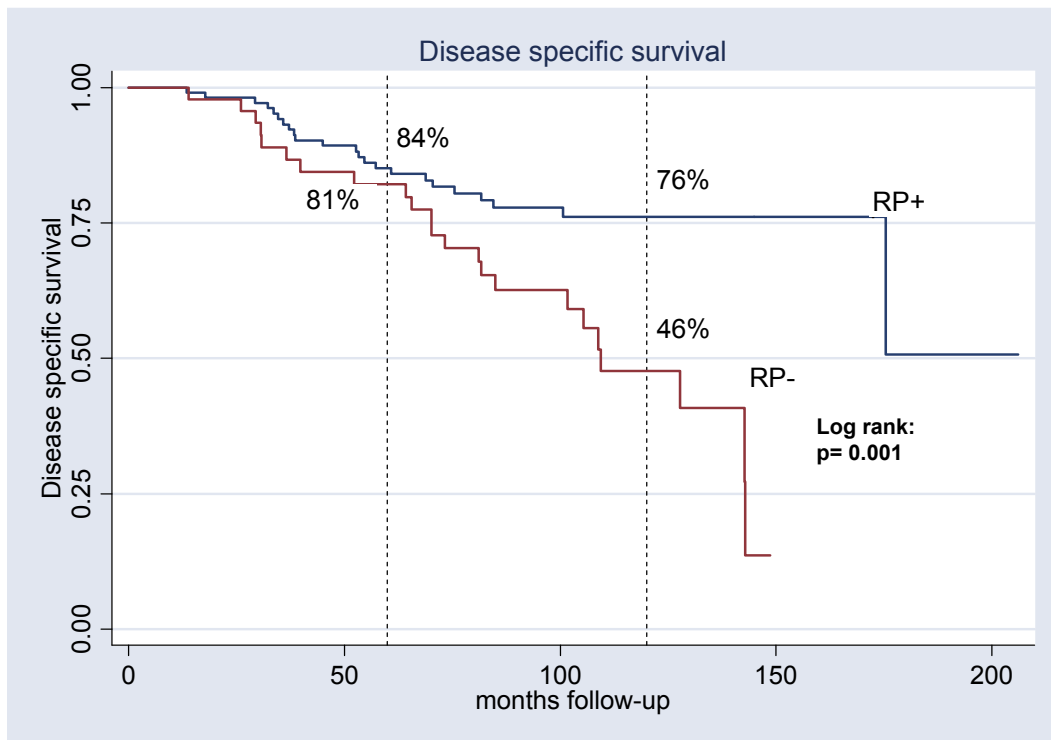


Abbildung 4.5: CSS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-.

Cox-Regressionsanalyse (Karzinomspezifisches Überleben)

Tabelle 4.4 zeigt die Ergebnisse der zur Prognose des CSS durchgeführten multi- und univariaten Cox-Regressionsanalyse. Neben der Behandlungsmethode (RP+ vs. RP-, $p=0,04$) und der Anzahl entnommener LN ($p=0,02$) konnte hier auch das klinische Stadium ($p=0,05$) als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden.

Tabelle 4.4: Multi- und Univariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage des CSS bei 158 Patienten mit positiven LN (HR = Hazard Ratio).

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	HR	95% - CI		p-Wert	HR	95% - CI		p-Wert
PSA	1,00	(0,99	1,01)	0,6	0,99	(0,98	1,01)	0,6
Jahr der OP				0,2				0,2
1993/1997 vs. 1998/2000	0,76	(0,41	1,44)	0,3	0,76	(0,39	1,41)	0,3
1993/1997 vs. 2001/2004	0,42	(0,14	1,23)	0,1	0,40	(0,12	1,21)	0,1
Gleason-Summe				0,162				0,7
≤ 3 + 3 vs. 3 + 4	0,97	(0,319	2,96)	0,96	0,76	(0,25	2,33)	0,6
≤ 3 + 3 vs. 4 + 3	2,06	(0,71	6,03)	0,18	1,14	(0,37	3,46)	0,8
≤ 3 + 3 vs. ≥ 4 + 4	1,46	(0,41	5,23)	0,6	0,89	(0,22	3,59)	0,9
Klinisches Stadium				0,03				0,05
T2 vs. T1c	2,35	(0,91	6,09)	0,08	1,83	(0,69	4,84)	0,2
T3 vs. T1c	3,87	(1,35	11,06)	0,01	3,96	(1,29	12,11)	0,02
RP- vs. RP+	2,58	(1,43	4,63)	0,002	2,08	(1,05	4,11)	0,04
Anzahl positiver LN	1,32	(1,11	1,56)	0,002	1,27	(1,04	1,55)	0,02

Karzinomspezifisches Überleben (Paarweises Matching)

Ergebnisse aus der Analyse der abgeglichenen Gruppen stützen die Erkenntnisse der Cox-Regressionsanalyse. In der Matched-Pair Analyse zeigte sich ein günstigeres CSS für die Patienten aus der Gruppe RP+ im Vergleich zur Gruppe RP- ($p=0,005$) (siehe Abbildung 4.6).

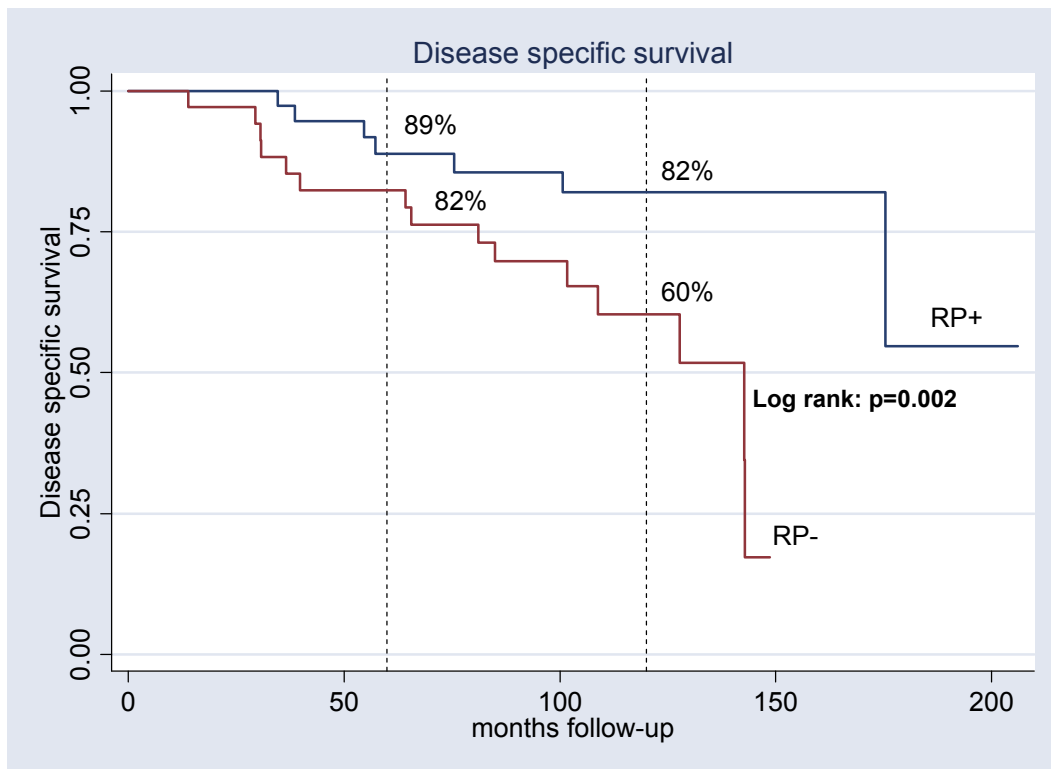


Abbildung 4.6: CSS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-. (Paarweises Matching).

Gesamtüberleben

Todesfälle, die nicht im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom standen, wurden im Beobachtungszeitraum für 14 Patienten (9%) der Gesamtkohorte dokumentiert. Entsprechend liegt die Gesamtüberlebensrate aller Männer für 5- und 10 Jahre bei 79% und 60%.

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von durchgeführter versus abgebrochener radikaler Prostatektomie

In Bezug auf das Gesamtüberleben konnten bei einem Follow-Up von im Median 8,2 Jahren keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen RP+ vs. RP- identifiziert werden. Aus der Gruppe RP+ verstarben 9% (n=10) Patienten an einer nicht PCa assoziierten Todesursache, dementsgegen 8% (n=4) der Männer aus der RP- Gruppe (p=0,7). Entsprechend der Einteilung nach RP+ vs. RP- lag das Gesamtüberleben nach 5- und 10 Jahren bei 79% und 69% vs. 80% und 42%.

Cox-Regressionsanalyse (Gesamtüberleben)

Unter Anwendung der multi- und univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben ermittelt werden. Die Cox-Regressionsanalyse stützt folglich die Ergebnisse der Gesamtüberleben-Analyse im Vergleich der Gruppen RP+ und RP-.

Gesamtüberleben (Paarweises Matching)

Aus der Matched-Pair Analyse zeigte sich kein signifikant günstigeres Gesamtüberleben für Patienten aus einer der Gruppen RP+ oder RP-.

5 Diskussion

Die Rolle der operativen Therapie in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom (PCa) wird kontrovers diskutiert. In der Vergangenheit waren Chirurgen bei lymphogen metastasiertem PCa eher abgeneigt, eine radikale Prostatektomie (RP) durchzuführen [39]. Mit zunehmender Kenntnis der Beckenanatomie und damit technischen Weiterentwicklung der operativen Prostataentfernung in den letzten 2 Dekaden konnte die perioperative (Blutung, Rektumverletzung) sowie postoperative (Inkontinenz, Impotenz) Morbidität erheblich reduziert werden. Das hat zu einer zunehmenden Akzeptanz der Prostatektomie geführt, da nun auch bei lokal fortgeschrittener Erkrankung eine sichere Durchführung der RP möglich ist. Somit kann die in bis zu 60% auftretende Morbidität bei unbehandeltem fortgeschrittenem PCa verhindert werden. Bereits in einem früheren, lokal begrenzten Stadium kann es zu Miktionsstörungen als Folge einer Einengung der Harnröhre kommen. Die weitere Ausbreitung des Tumors auf Harnröhre, Harnblase und Harnleiter führt zu Hämaturie, akutem Harnverhalt, Harnstauungsniere und Nierenversagen. Kommt es zur Infiltration der Ostien, ist eine operativ angelegte Fistel zur künstlichen Harnableitung notwendig. Hämatochezie kann Hinweis auf eine Rektuminfiltration bei ausgedehnter lokaler Größenzunahme des Tumors sein. Somit basiert die Behandlungsstrategie des fortgeschrittenen PCa heutzutage auf einem multimodalen Therapieansatz bestehend aus weiter Resektion des Primärtumors und einer während der RP durchgeführten erweiterten pelvinen Lymphadenektomie (PLND), gefolgt von Hormontherapie (HT) und/oder Bestrahlung (Radiatio) [36, 40-42].

Der PLND als ein Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes kommt eine wichtige Stellung zu. Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten (LN). In einer Studie mit einer medianen Überlebenszeit von 9,5 Jahren von Briganti et al. [32] zeigte sich, dass das tumorspezifische Überleben bei mehr als zwei befallenen LN signifikant schlechter war als bei weniger als zwei befallenen LN (84% vs. 62%). Es gilt als gesichert, dass dieser cut-off ein signifikanter prognostischer Faktor für das CSS ist [43]. Mit dem gleichen Thema beschäftigten sich Bader et al. und es ließ sich ebenfalls zeigen, dass die Länge des progressionsfreien Intervalls mit der Anzahl befallener LN korreliert und sich mit der Anzahl infiltrierter LN reduziert.

Bislang ist unklar, ob die PLND per se prognostisch von Bedeutung ist. Es gibt keine randomisierten Studien, die beweisen, dass allein durch Herausnahme der LN ein Überlebensvorteil erzielt werden kann.

Derzeit läuft eine randomisierte, multizentrische Studie (SEAL-Studie), bei der die therapeutische Wirksamkeit der PLND im Rahmen der RP (ausgedehnte vs. eingeschränkte PLND) verglichen werden soll, Ergebnisse werden erwartet.

Zusätzlich gilt die adjuvante HT nach RP und positiven LN, im Rahmen des multimodalen Therapiekonzeptes, als Therapie der Wahl. Als Grundlage dieser Therapieempfehlung wird eine Arbeit von Messing et al. herangezogen. In dieser retrospektiv randomisierten Studie zeigen sich klare Vorteile im progressionsfreien- und Gesamtüberleben für Patienten mit positivem LN-Status nach RP und sofortiger postoperativer HT im Vergleich zu Patienten, die erst nach Auftreten klinisch symptomatischer Metastasen einer HT unterzogen wurden. Weitere retrospektive Analysen prostatektomierter Patienten mit LN-Metastasen stützen die Ergebnisse von Messing et al und zeigen gute bis exzellente 10 Jahres Überlebensraten von 67%-85% [35, 42, 44]. Es ist jedoch umstritten, ob eine sofortige HT bei Vorliegen von LN-Metastasen das Überleben verlängert. Je höher die Tumorlast (Anzahl positiver LN) ist, desto wahrscheinlicher ist ein Benefit von der sofortigen HT. Die Rolle der HT nach RP bei LN-positiven Patienten sollte jedoch hinsichtlich der limitierten prospektiven Studien weiter evaluiert werden.

Eine weitere Komponente des multimodalen Therapiekonzeptes ist die postoperative Radiatio. Es existiert lediglich eine retrospektive Studie von da Pozzo et al. [36], die die Rolle der adjuvanten Radiatio (RT) bei Patienten mit LN-Metastasen nach RP untersucht. Es zeigt sich ein positiver Einfluss auf den Langzeitverlauf von Patienten, die einer adjuvanten Bestrahlung in Kombination mit einer frühen HT unterzogen wurden. Es ließ sich ein günstiger Verlauf der Patienten mit einem tumorspezifischen Überleben von 80% nach 10 Jahren nachweisen. Für Patienten die ausschließlich einer adjuvanten HT unterzogen wurden, zeigte sich im Vergleich zu der Patientengruppe, die einer kombinierten HT und RT unterzogen wurden, ein um Faktor 2,6 erhöhtes Risiko, PCA bedingt zu versterben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sind Limitationen vorhanden und daher zukünftig weitere, randomisierte Studien angezeigt.

Die RP stellt die operative Komponente des multimodalen Therapiekonzeptes dar. Gesichert ist, dass die RP die lokale Progressions- und Komplikationsrate zu verbessern in der Lage ist und möglicherweise auch die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung verlängern kann [45-50]. Verschiedene Studien konnten belegen, dass das Vorkommen von lokalen Komplikationen im unteren und oberen Harntrakt bei Patienten, die radikal prostatektomiert wurden, im Vergleich zur alleinigen HT signifikant niedriger ist [30, 48, 51, 52]. Durch die vorhandenen limitierten Daten aus retrospektiven Studien ist bisher jedoch unklar, ob die RP im Vergleich zur alleinigen HT einen Überlebensvorteil bringt. Zur Belegung des prognostischen Nutzens der RP, bedarf es kontrollierter klinischer Studien.

Für andere Tumorentitäten, beispielsweise das Nierenzellkarzinom, konnte in Studien ein verbessertes Ansprechen auf systemische Therapieformen nach Entfernung des Primärtumors im Sinne einer Cyto-reduktion gezeigt werden [53]. Die radikale Nephrektomie ist Therapie der Wahl für das lokalisierte Nierenzellkarzinom. Mickisch et al. [53] vergleichen in ihrer Studie Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom, die einerseits radikal nephrektomiert werden und eine Interferon-Alfa-Immuntherapie erhalten, mit Patienten, die andererseits nur Interferon-Alfa erhalten. Es zeigte sich, dass durch die radikale Nephrektomie vor Einsatz der Immuntherapie die progressionsfreie Zeit (5 Monate vs. 3 Monate) sowie das Überleben (17 Monate vs. 7 Monate) im Vergleich zu den Patienten, die nur Interferon-Alfa erhalten haben, verbessert werden. Das 1-Jahres Überleben lag bei den nephrektomierten Patienten bei 64% versus 38% in der Vergleichsgruppe.

Zur Untermauerung dieses prognostischen Benefits durch operative Entfernung des Primärtumors im Falle des PCa wird durch Kaplan et al. [54] eine biologische Rationale beschrieben. In dieser Arbeit stellte sich heraus, dass der Primärtumor eine Reihe von Cytokinen produziert, die die prämetastatische Nischenbildung vorbereiten und speziell das Muster der Tumorausdehnung bestimmen. Der Ursprung der ausgeschütteten Cytokine (VEGF, PlGF) liegt dabei im Primärtumor.

Liu et al. [55] beschäftigten sich im Rahmen einer molekularen Analyse von 94 Krebslokationen bei 29 an metastasiertem PCa verstorbenen Patienten mit einem ähnlichen Thema. Sie zeigen einander entsprechende klonale Genomveränderungen im Primärtumor sowie dessen Metastasen. Sie weisen zusätzlich subklonale Variationen in den weiteren Metastasen nach. Die direkt klonale Metastasierung hat ihren

Ursprung in einem spezifischen PCa-Klon im Primärtumor. Demzufolge resultiert aus der Entfernung der Primärtumormasse, neben dem palliativen Effekt, möglicherweise ein verlängertes krankheitsspezifisches Überleben. Es bleibt jedoch aufgrund nicht vorhandener randomisierter Studien unklar, ob Patienten mit einem pN-positiven PCa, die einer RP unterzogen wurden, gegenüber Patienten unter alleiniger HT einen Überlebensvorteil haben [56].

Das Ziel unserer Studie war es, die Rolle der operativen Therapie bei Männern mit lokal fortgeschrittenem, lymphogen metastasierten PCa zu überprüfen. Zwischen 1992 und 2004 wurden 158 konsekutive Patienten mit einem klinisch lokalisierten PCa und regionalen LN-Metastasen identifiziert. Es erfolgte eine Unterteilung der Studienkohorte in zwei Gruppen nach RP+ (n=108) und RP- (n=50). In der Gruppe RP- wurde die radikale Prostatektomie aufgrund einer LN-Metastasierung im Rahmen der PLND abgebrochen und die Patienten anschließend einer systemischen, adjuvanten HT unterzogen. Bei Gruppe RP+ hingegen wurde die RP komplettiert sowie eine adjuvante oder salvage HT durchgeführt.

Mittels einer Kaplan-Meier-Analyse wurden das klinisch progressionsfreie (CPFS) und das karzinomspezifische Überleben (CSS) betrachtet. Um den Einfluss der RP auf CPFS und CSS sowie Krankheitscharakteristika zu untersuchen, wurden Cox Proportional Hazard Models eingesetzt. Außerdem wurde eine "Matched-Pair-Analyse" zwischen den Patienten aus RP- und RP+, basierend auf klinischen und pathologischen Faktoren durchgeführt.

Die Überlebensanalyse zeigte, dass die 10 Jahres CPFS- und CSS- Wahrscheinlichkeit bei Patienten aus RP+ im Vergleich zu Patienten aus RP- signifikant höher war. Für die Gesamtkohorte wurde ein CPFS nach 5- und 10 Jahren von 71% und 52% belegt. Für die Patienten der Gruppe RP+ zeigte sich nach 5- und 10 Jahren ein CPFS von 77% und 66% vs. 59% und 30% bei RP-. Das CSS lag nach 5- und 10 Jahren bei 83% und 66% für die Gesamtkohorte. Die gruppenspezifische Betrachtung ergab hier bei den Patienten der RP+ Gruppe ein CSS von 84% und 76% vs. 81% und 46% für RP- nach 5- und 10 Jahren. In Bezug auf das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte von 79% und 60% nach 5- und 10 Jahren zeigten sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Das Gesamtüberleben lag bei RP+ mit 79% und 69% vs. 80% und 42% nach 5- und 10 Jahren.

Unsere Ergebnisse decken sich mit verschiedenen retrospektiven Studien zur Prognoserolle des lokalen chirurgischen Eingriffs im klinischen Stadium D1 (T1-3, N1-3, M0) des PCa [44, 45, 51, 57, 58], die vornehmlich in den 90er Jahren publiziert wurden (Siehe Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Ergebnisse von Beobachtungsstudien, die die prognostische Rolle der RP im Vergleich zu alleiniger HT bei Männern mit lymphogen metastasiertem PCa evaluieren.

Autor	n	Jahr der RP	10 Jahres CSS (%), RP+ vs. RP-	p-Wert
Schmeller et al. [57]	76	1979 - 1992	55 vs 40	0,168
Cadeddu et al. [45]	127		61 vs 45	0,006
	38*		56 vs 34*	0,09*
Ghavamian et al. [44]	461	1966 - 1995	79 vs 39*	< 0,001
Grimm et al. [51]	82	1983 - 1996	47 vs 32	0,005
Engel et al. [58]	938	1988 - 2007	86 vs 40	< 0,001
Diese Studie	158	1992 - 2004	76 vs 46	0,001
	76*		93 vs 56*	0,002*

*Ergebnisse einer Matched-Pair Analyse

So zeigten Ghavamian et al. [44] in einem Vergleich von 79 Männern (Matched-pair-Analyse) einen wesentlichen Überlebensvorteil für Patienten, bei denen zwischen 1967 und 1995 eine RP und Orchiectomie durchgeführt wurde, im Vergleich zu Patienten, die in diesem Zeitraum ausschließlich einer Orchiectomie zugeführt wurden (10 Jahres CSS 79% vs. 39%, $p < 0,001$).

Ein entsprechender Überlebensvorteil für Patienten nach RP wird von Cadeddu et al. [45] berichtet. In dieser Studie, mit einem Follow-up von 10 Jahren, die Patienten mit RP und PLND und Patienten mit alleiniger PLND vergleicht, zeigt sich ein Überlebensvorteil für das CSS für Patienten in der RP+ Gruppe (CSS 56% vs. 34%, $p = 0,09$). Der in den vorangegangenen Arbeiten gezeigte Überlebensvorteil wird durch die Ergebnisse einer deutschen Arbeit aus den 80er Jahren gestützt, in der 82 Patienten unter identischer Fragestellung analysiert wurden. In der Gruppe RP+ zeigte sich eine signifikant längere progressionsfreie Zeit verglichen mit der alleinigen

HT. Die tumorspezifischen Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren lagen bei 90% und 47% nach RP im Vergleich zu 53% und 32%.

Die Studien von Ghavamian et al. und Cadeddu et al. wurden kritisiert aufgrund eines Selektionsfehlers zugunsten von Patienten mit fortgeschrittenerem Stadium in der RP- Gruppe. Weitere kritische Betrachtungen der Studien stellen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf aktuelle Patienten mit LN-Metastasen, die sich derzeit aufgrund eines durch Screening detektiertem, lokalisiertem PCa in Behandlung befinden, in Frage. Zu Zeiten der Prä-PSA-Ära waren die Patienten im Allgemeinen deutlich kränker, da die Diagnose erst zu einem späteren Zeitpunkt gestellt wurde. Bei Diagnosestellung fand sich bereits ein tastbarer Tumor oder klinische Symptome wie z.B. Hämaturie. Seit Ende der 80er bzw. Beginn der 90er Jahre wurde die PSA-Serumbestimmung als Routineuntersuchung in den klinischen Alltag übernommen. Seitdem weisen Patienten neben einem erhöhten PSA-Wert zumeist keine weiteren Beschwerden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Durch die PSA-Wertbestimmung lässt sich die Diagnose 5-10 Jahre früher stellen und die Patienten können entsprechend früher einer Behandlung unterzogen werden. Hierdurch lässt sich der Stadienshift hin zu mehr organbegrenzten Stadien erklären. In den oben genannten Studien finden hauptsächlich Patienten Berücksichtigung, die in der Prä-PSA-Ära behandelt wurden und so Zweifel an die Übertragbarkeit auf die PSA-Ära begründen.

Das Studienkollektiv unserer Arbeit umfasste Patienten europäischer Herkunft, die sich zwischen 1992 und 2004 einer Behandlung unterzogen, 82% von Ihnen im Zeitraum zwischen 1996 und 2004. In dieser Periode war die PSA-Wert Bestimmung zur Früherkennung in Europa weit verbreitet und mit einer Stadienverschiebung hin zu lokalisierten Tumoren assoziiert [48], wenngleich sie offiziell nicht explizit empfohlen war. Die Rate von Patienten mit LN-Metastasen (5%) in der Periode dieser Studie kann Krankheitscharakteristika der aktuellen RP Serie repräsentieren und so wahrscheinlich die erarbeiteten Ergebnisse für derzeit in Behandlung befindliche Tumorpatienten repräsentativer machen als dies in den historischen Untersuchungen der Fall war.

Mit dem gleichen Thema des begünstigenden Einflusses der RP auf den Verlauf beim LN positiven PCa beschäftigte sich das Münchener Krebsregister. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen einer daraus stammenden, aktuellen Arbeit von En-

gel et al. [58]. Es wurde das Outcome 983 LN- positiver Patienten untersucht und ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit komplettierter RP gegenüber Männern, die alleinig einer HT unterzogen wurden gezeigt (CSS nach 5 und 10 Jahren von 95% und 86% mit RP+ sowie 70% und 40% mit RP-). Aufgrund des relativ kurzen Follow-Up Zeitraumes von im Median 5,6 Jahren sowie einer Unvollständigkeit von Prognoseparametern (fehlende Anzahl positiver LN in 73% der Fälle), ist die Aussagekraft des Berichtes jedoch eingeschränkt.

Die Stärken unserer Studie liegen zum einen in der einheitlichen zentralen Bewertung der pathologischen Stadien sowie der Verfügbarkeit aller klinischen und pathologischen Krankheitscharakteristika. Alle Daten wurden prospektiv erhoben. Das signifikante Follow-Up Intervall von im Median 8,2 Jahren stärkt die Validität der Studie.

Neben der Stärken dieser Studie sind Limitationen, wie zum Beispiel das retrospektive Studiendesign und ein damit einhergehender potentieller Selektionsfehler zu nennen. Dieser Selektionsfehler wird durch die Anwendung einer Matched-Pair-Analyse weitestgehend minimiert, weitere Limitationen resultieren jedoch aus dem nicht randomisierten Charakter dieses statistischen Verfahrens. Bei der Matched-Pair-Analyse wird jedem Patienten eine weitere Kontrollperson zugeordnet, die in möglichst vielen Einflussfaktoren mit dem Patienten übereinstimmt. Eine Vergleichbarkeit kann dadurch für viele, nicht jedoch für alle Variablen garantiert werden.

Eine dieser Variablen ist möglicherweise das Vorhandensein von mehr Mikrometastasen bei den Patienten mit komplettierter RP, die im Gefrierschnellschnitt zunächst nicht detektiert werden und der Operateur die Nachricht eines metastasenfreien Befunds erhält, woraufhin die Prostatektomie durchgeführt wird. Durch weitere anschließende Aufbereitung und Bearbeitung des OP-Materials durch den Pathologen, kommt dann trotzdem der Befund befallener LN heraus. Daraus kann ein höherer Anteil von Mikrometastasen im RP+ Arm gegenüber den RP-Patienten resultieren, was eine frühere und somit prognostisch günstigere Selektion im RP+ Arm widerspiegeln kann. Diese Limitation findet sich auch in anderen Studien, die die Rolle der RP auf das CSS untersuchen [58].

Die im Rahmen des chirurgischen Eingriffs getroffene Entscheidung zur Fortsetzung oder zum Abbruch der RP wurde auf Basis individueller, patientenbezogener Faktoren getroffen. Folglich zeigt der Vergleich beider Gruppen eine höhere Anzahl positi-

ver LN in der RP-Gruppe. Dieses Ungleichgewicht legt den Verdacht eines Selektionsfehlers und lead time bias nah. Patienten aus der RP+ Gruppe sind möglicherweise frühzeitiger im Krankheitsverlauf identifiziert worden, resultierend in einem scheinbaren Überlebensvorteil in der RP+ Gruppe. Um dieses Ungleichgewicht auszugleichen erfolgte die Durchführung zweier statistischer Tests; In der multivariaten Analyse zeigte sich der Einfluss der Operation dennoch als protektiver Faktor für Überleben und Metastasenfreiheit nach Kontrolle des Effektes der Anzahl der LN-Metastasen sowie anderer Risikofaktoren wie Gleason-Grad, PSA etc.. Ebenso war der positive Effekt der lokalen Behandlung weiterhin signifikant nach Durchführung der Matched-Pair-Analyse.

Im Falle eines Abbruchs der RP aufgrund des Gesundheitszustandes oder Komorbidität des Patienten, könnte dies im Vergleich beider Gruppen zu einer unausgeglichenen Morbidität und folglich zu einer nicht PCa bezogenen Sterberate in der RP- Gruppe geführt haben und so das Ergebnis des CSS zugunsten der RP+ Gruppe beeinflusst haben. Durch Betrachtung der nicht karzinombedingten Sterblichkeit (z.B. Myocardinfarkt) war nach einem Beobachtungszeitraum von im Median 8,2 Jahren mit 9% in der RP+ Gruppe vs. 8% in der RP-Gruppe ausgeglichen ($p=0,7$), somit wird die Kritik an einem Ungleichgewicht bzgl. der Morbidität beider Gruppen entkräftet.

Desweiteren waren sekundäre Therapiemaßnahmen nicht schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung definiert. Dennoch bleibt der Effekt der frühen vs. verzögerten HT auf das Überleben und das CPFS aufgrund fehlender randomisierter Studien unklar.

Im Vergleich mit bisherigen Studien war das für die Analyse herangezogene Patientenkollektiv relativ klein, für eine statistische Auswertung jedoch ausreichend groß. Mit einem seit 2004 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu erkennenden Paradigmenwechsel in der Behandlung von Patienten mit regionalen LN-Metastasen und dem damit einhergehenden Verzicht auf Abbruch der OP, war die Erweiterung des Patientenkollektivs in der Folge nicht weiter möglich.

Wenngleich es keine randomisierten Studien gibt, die eindeutig einen Vorteil einer lokalen chirurgischen Therapie im Sinne einer Cyto-reduktion zeigen, lässt sich der gleiche Trend in verschiedenen Zentren Europas und den USA erkennen.

Abschließend bestätigt die in dieser Arbeit präsentierten Analyse von 158 konsekutiven Patienten mit einem klinisch lokalisierten LN positiven PCa, dass die vollendete RP in Kombination mit adjuvanter HT im Vergleich zur abgebrochenen OP einen klaren Vorteil hinsichtlich CPFS und CSS bewirkt. Diese Ergebnisse untermauern die Rolle der RP im Sinne einer Cytoreduktion als eine wichtige Komponente eines multimodalen Therapiekonzeptes bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen lymphogen metastasierten PCa.

6 Abkürzungsverzeichnis

AJCC American Joint Committee on Cancer

CPFS Klinisch progressionsfreies Überleben

CSS Karzinomspezifisches Überleben

DRU Digito-rektale Untersuchung

HT Hormontherapie

IGEL Individuelle Gesundheitsleistungen

LN Lymphknoten

PCa Prostatakarzinom

PLND Pelvine Lymphadenektomie

PSA Prostataspezifisches Antigen

RP Radikale Prostatektomie

RP- Abgebrochene radikale Prostatektomie

RP+ Durchgeführte radikale Prostatektomie

TRUS Transrektaler Ultraschall

TURP Transurethrale Prostataresektion

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1:

Klinische und pathologische Charakteristika der beiden Patientengruppen im Vergleich. 19

Tabelle 4.2:

Klinische und pathologische Charakteristika der matched-pair Patientengruppen im Vergleich. 20

Tabelle 4.3:

Multi- und Univariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage des CPFS bei 158 Patienten mit positiven LN (HR = Hazard Ratio). 24

Tabelle 4.4:

Multi- und Univariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage des CSS bei 158 Patienten mit positiven LN (HR = Hazard Ratio). 28

Tabelle 5.1:

Ergebnisse von Beobachtungsstudien, die die prognostische Rolle der RP im Vergleich zu alleiniger HT bei Männern mit lymphogen metastasiertem PCa evaluieren. 35

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1:

CPFS bei positivem LN-Befall. 22

Abbildung 4.2:

CPFS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-. 23

Abbildung 4.3:

*CPFS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-
(Paarweises Matching).* 25

Abbildung 4.4:

CSS bei positivem LN-Befall. 26

Abbildung 4.5:

CSS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-. 27

Abbildung 4.6:

*CSS bei positivem LN-Befall im Vergleich RP+ vs. RP-
(Paarweises Matching).* 29

9 Literaturverzeichnis

- [1] **Amling, C.L., et al.**, *Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate*. Semin Urol Oncol, 1997. 15(4): p. 215-21.
- [2] **Jemal, A., et al.**, *Cancer statistics, 2006*. CA Cancer J Clin, 2006. 56(2): p. 106-30.
- [3] **GEKID**, *Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2008. 6. überarbeitete Auflage, 2008: p. 70-72.
- [4] **Scardino, P.T.**, *The Gordon Wilson Lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2000. 111: p. 201-41.
- [5] **Jemal, A., et al.**, *Cancer Statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. 58(2): p. 71-96.
- [6] **Postma, R. und F.H. Schroder**, *Screening for prostate cancer*. Eur J Cancer, 2005. 41(6): p. 825-33.
- [7] **Jemal, A., et al.**, *Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14(3): p. 590-5.
- [8] **Jemal, A., et al.**, *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. 60(5): p. 277-300.
- [9] **Greenlee, R.T., et al.**, *Cancer statistics, 2000*. CA Cancer J Clin, 2000. 50(1): p. 7-33.
- [10] **Carter, B.S., et al.**, *Mendelian inheritance of familial prostate cancer*. Proc Natl. Acad Sci U S A, 1992. 89(8): p. 3367-71.
- [11] **Steinberg, G.D., et al.**, *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. 17(4): p. 337-47.
- [12] **Spitz, M.R., et al.**, *Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis*. J Urol, 1991. 146(5): p. 1305-7.
- [13] **Fair, W.R., N.E. Fleshner, und W. Heston**, *Cancer of the prostate: a nutritional disease?* Urology, 1997. 50(6): p. 840-8.
- [14] **Hammerer, P., et al.**, *Chemoprävention des Prostatakarzinoms*. Urologe A, 2000. 39: p. 304-308.

- [15] **Lippman, S.M., et al.**, *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. Jama, 2009. 301(1): p. 39-51.
- [16] **Hsing, A.W. und A.P. Chokkalingam**, *Prostate cancer epidemiology*. Front Biosci, 2006. 11: p. 1388-413.
- [17] **Nadji, M., et al.**, *Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms*. Cancer, 1981. 48(5): p. 1229-32.
- [18] **Update, U.-o.**, *Jedes Prostatakarzinom ist anders, jeder Patient auch*. Pharma aktuell, 2007: p. 44-46.
- [19] **van der Cruijssen-Koeter, I.W., et al.**, *Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial, ERSPC Rotterdam*. Urology, 2006. 68(3): p. 615-20.
- [20] **Andriole, G.L., et al.**, *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(6): p. 433-8.
- [21] **Roehl, K.A., et al.**, *Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results*. J Urol, 2004. 172(3): p. 910-4.
- [22] **Mikuz, G.**, *Pathology of prostate cancer. Old problems and new facts*. Adv Clin Path, 1997. 1(1): p. 21-34.
- [23] **Heidenreich, A., C.H. Ohlmann, und S. Polyakov**, *Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy*. Eur Urol, 2007. 52(1): p. 29-37.
- [24] **Briganti, A., et al.**, *Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer*. BJU Int, 2006. 98: p. 788-793.
- [25] **Heidenreich, A., R. Von Knobloch, und Z.e.a. Varga**, *Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) - an update on >300 cases*. J Urol A, 2004. 171(312): p. 1183.
- [26] **Bader, P., et al.**, *Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?* J Urol, 2002. 168(2): p. 514-8; discussion 518.
- [27] **Heidenreich, A., Z. Varga, und R. Von Knobloch**, *Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis*. J Urol, 2002. 167(4): p. 1681-6.

- [28] **Cheng, L., et al.**, *Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma*. J Urol, 2005. 174(6): p. 2181-5.
- [29] **Herman, C.M., et al.**, *Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer*. Am J Surg Pathol, 2000. 24(6): p. 859-63.
- [30] **Daneshmand, S., et al.**, *Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results*. J Urol, 2004. 172(6 Pt 1): p. 2252-5.
- [31] **Zwergel, U., et al.**, *Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy*. J Urol, 2004. 171(3): p. 1128-31.
- [32] **Briganti, A., et al.**, *Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer*. Eur Urol, 2009.
- [33] **Schumacher, M.C., et al.**, *Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy*. Eur Urol, 2008. 54(2): p. 344-52.
- [34] **Cheng, L., et al.**, *Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis*. Cancer, 2001. 91(1): p. 66-73.
- [35] **Boorjian, S.A., et al.**, *Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era*. J Urol, 2007. 178(3 Pt 1): p. 864-70; discussion 870-1.
- [36] **Da Pozzo, L.F., et al.**, *Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy*. Eur Urol, 2009. 55(5): p. 1003-11.
- [37] **Gleason, D.B.**, *Histologic Grading and Clinical Staging of Prostate Carcinoma*. Tanenbaum Med, 1977.
- [38] **McNeal, J.E., et al.**, *Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread*. Am J Surg Pathol, 1988. 12(12): p. 897-906.
- [39] **Gerber, G.S., et al.**, *Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis*. Eur Urol, 1997. 32(4): p. 385-90.
- [40] **Messing, E.M., et al.**, *Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy*. Lancet Oncol, 2006. 7(6): p. 472-9.

- [41] **Mattei, A., et al.**, *The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study.* Eur Urol, 2008. 53(1): p. 118-25.
- [42] **Bader, P., et al.**, *Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?* J Urol, 2003. 169(3): p. 849-54.
- [43] **Briganti, A., et al.**, *Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy.* Urology, 2007. 69(1): p. 147-51.
- [44] **Ghavamian, R., et al.**, *Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison.* J Urol, 1999. 161(4): p. 1223-7; discussion 1227-8.
- [45] **Cadeddu, J.A., et al.**, *Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy.* Urology, 1997. 50(2): p. 251-5.
- [46] **Golimbu, M., et al.**, *Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of treatment.* Urology, 1987. 30(5): p. 427-35.
- [47] **Frazier, H.A., 2nd, J.E. Robertson, und D.F. Paulson**, *Does radical prostatectomy in the presence of positive pelvic lymph nodes enhance survival?* World J Urol, 1994. 12(6): p. 308-12.
- [48] **Frohmuller, H.G., et al.**, *Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone.* Eur Urol, 1995. 27(3): p. 202-6.
- [49] **Steinberg, G.D., et al.**, *Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987.* J Urol, 1990. 144(6): p. 1425-32.
- [50] **deKernion, J.B., et al.**, *Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy.* J Urol, 1990. 144(3): p. 700-3.
- [51] **Grimm, M.O., et al.**, *Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation.* Eur Urol, 2002. 41(6): p. 628-34; discussion 634.

- [52] **Seay, T.M., M.L. Blute, und H. Zincke**, *Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation*. J Urol, 1998. 159(2): p. 357-64.
- [53] **Mickisch, G.H., et al.**, *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. Lancet, 2001. 358(9286): p. 966-70.
- [54] **Kaplan, R.N., S. Rafii, und D. Lyden**, *Preparing the "soil": the premetastatic niche*. Cancer Res, 2006. 66(23): p. 11089-93.
- [55] **Liu, W., et al.**, *Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer*. Nat Med, 2009. 15(5): p. 559-65.
- [56] **Heidenreich, A., et al.**, *EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease*. Eur Urol. 59(1): p. 61-71.
- [57] **Schmeller, N. und W. Lubos**, *Early endocrine therapy versus radical prostatectomy combined with early endocrine therapy for stage D1 prostate cancer*. Br J Urol, 1997. 79(2): p. 226-34.
- [58] **Engel, J., et al.**, *Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer*. Eur Urol, 2010. 57(5): p. 754-61.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Thomas Steuber, für die Bereitstellung des Themas. Neben der wissenschaftlichen Betreuung möchte ich mich auch für die technische Assistenz bedanken und dafür, dass er mir stets bei allen Fragen und Schwierigkeiten zur Verfügung stand.

Den Mitarbeitern der Bibliothek des Ärztlichen Vereins möchte ich für die immer freundliche Unterstützung und Flexibilität bei der Literaturrecherche danken.

Ganz herzlich danken möchte ich meinen lieben Eltern und ganz besonders meinem Mann für die großartige Unterstützung und den Rückhalt in allen Lebenslagen.

11 Lebenslauf

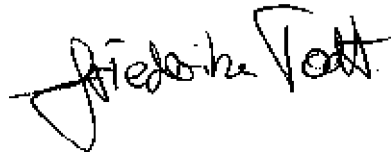
Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Friedrike Tott'. The signature is stylized with a large, sweeping initial 'F' and a distinct 'T'.

Unterschrift: