

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-ÉPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie

Direktorin

Prof. Dr. med. Margit Fisch

Martiniklinik am UKE GmbH

Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg

Direktoren

Prof. Dr. med. Hartwig Huland

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Prof. Dr. med. Hans Heinzer

Einfluss der risikoadaptierten Nerverhaltung im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim histologisch gesicherten kapselüberschreitenden Prostatakarzinom auf das onkologische und funktionelle Langzeitergebnis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Johannes Bub
aus Nürtingen

Hamburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 19.03.2010

Veröffentlichung mit Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Priv. Doz. Dr. med. K.H. Felix Chun
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Graefen
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Tim Magnus

INHALT

1	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	Epidemiologie.....	2
2.1.1	<i>Inzidenz, Prävalenz und Mortalität</i>	2
2.1.2	<i>Geographische Unterschiede</i>	4
2.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	5
2.2.1	<i>Alter</i>	5
2.2.2	<i>Hormonelle Faktoren</i>	6
2.2.3	<i>Genetische Prädisposition</i>	6
2.2.4	<i>Rasse und ethnische Zugehörigkeit</i>	7
2.2.5	<i>Ernährung</i>	8
2.2.6	<i>Lokale entzündliche Prozesse</i>	8
2.2.7	<i>Prävention</i>	9
2.3	Früherkennung des Prostatakarzinoms	9
2.3.1	<i>Das prostataspezifische Antigen (PSA) zur Früherkennung</i>	10
2.3.2	<i>Neue Biomarker</i>	13
2.3.3	<i>Digital rektale Untersuchung (DRU) zur Früherkennung</i>	14
2.3.4	<i>Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Früherkennung</i>	14
2.4	Diagnostik des Prostatakarzinoms	15
2.4.1	<i>Die TRUS-basierte Prostatabiopsie</i>	15
2.5	Lokalisation des Prostatakarzinoms.....	17
2.6	Pathologie des Prostatakarzinoms.....	17
2.6.1	<i>Stadieneinteilung nach dem TNM-System (UICC 2002)</i>	18
2.6.2	<i>Histologisches Grading nach Gleason</i>	19
2.7	Symptomatik, Verlauf, Progression, Metastasierung	20
2.7.1	<i>Symptomatik</i>	20
2.7.2	<i>Natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms</i>	21
2.7.3	<i>Lokale Progression</i>	23
2.7.4	<i>Lymphogene und hämatogene Metastasierung</i>	23
2.8	Staging des Prostatakarzinoms	24
2.8.1	<i>Bildgebende Verfahren zur Stadienvorhersage</i>	24
2.9	Therapie des Prostatakarzinoms	26
2.9.1	<i>Operative Therapie</i>	27
2.9.2	<i>Strahlentherapie</i>	36
2.9.3	<i>Abwartendes Management des Prostatakarzinoms</i>	37
2.9.4	<i>Antihormonelle Therapie des Prostatakarzinoms</i>	38
3	PATIENTEN UND METHODEN	39
3.1	Patienten	39
3.1.1	<i>Erster Studienendpunkt – Biochemisches Rezidiv</i>	40
3.1.2	<i>Zweiter Studienendpunkt – Funktionelle Ergebnisse</i>	40
3.2	Erhebung der Patienten- und Nachbeobachtungsdaten	41

3.3	Statistische Auswertung und Methoden	42
4	ERGEBNISSE	43
4.1	Endpunkt 1 – Onkologisches Ergebnis	43
4.1.1	<i>Altersverteilung</i>	43
4.1.2	<i>PSA-Werte</i>	44
4.1.3	<i>Präoperative Biopsien und Gleason-Score</i>	44
4.1.4	<i>Durchgeführte Operationstechnik</i>	45
4.1.5	<i>Histologische Befunde</i>	46
4.1.6	<i>Biochemisch rezidivfreies Überleben</i>	48
4.1.7	<i>Biochemisch rezidivfreies Überleben stratifiziert nach OP-Technik</i>	49
4.1.8	<i>Multivariable Cox'sche Risikoanalyse für das Auftreten eines BCR</i>	50
4.2	Endpunkt 2 – Funktionelle Ergebnisse	53
4.2.1	<i>Altersverteilung</i>	53
4.2.2	<i>Body-Mass-Index</i>	54
4.2.3	<i>Durchgeführte Operationstechnik</i>	54
4.2.4	<i>Funktionelle Ergebnisse stratifiziert nach Operationstechnik</i>	55
5	DISKUSSION	57
6	ZUSAMMENFASSUNG	65
7	LITERATURVERZEICHNIS	66
8	BENUTZTE ABKÜRZUNGEN UND FREMDWÖRTER	79
9	DANKSAGUNG	81
10	ERKLÄRUNGEN	82

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die radikale retropubische Prostatektomie gilt derzeit als Goldstandard der kurativen Therapie beim lokalisierten Prostatakarzinom.

Durch eine kontinuierliche Verbesserung der Operationstechnik und Anpassung der Präparation an die anatomischen Gegebenheiten konnte die anfangs schwierige und komplikations- bzw. nebenwirkungsbehaftete Operation zu einem gut kontrollierten Standardverfahren entwickelt werden. Die perioperative Mortalität konnte auf ca. 0,4 % gesenkt werden. Durch Einführung und Verfeinerung der nerverhaltenden Operationstechnik konnte der postoperativen Morbidität, welche ihren Ausdruck hauptsächlich in Kontinenz- und Potenzeinschränkungen findet, begegnet werden. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Kontroverse zwischen Nerverhaltung einer- und onkologischer Sicherheit andererseits, da die Nerverhaltung bei inkorrekt er Indikationsstellung potentiell die Gefahr einer inkompletten Resektion bzw. positiver chirurgischer Absetzungsränder in sich birgt. Hinsichtlich des onkologischen Langzeitergebnisses untersucht und allgemein anerkannt ist das nerverhaltende Vorgehen bei auf die Prostata beschränktem Tumor bis zum Stadium T2c. Entsprechende Studien für kapselüberschreitende Tumoren liegen bisher nicht vor.

In dieser retrospektiven Arbeit soll nun der Einfluss der beidseits nerverhaltenden, einseitig nerverhaltenden beziehungsweise nicht nerverhaltenden Operationstechnik bei nachgewiesenem extrakapsulärem Tumorwachstum (Stadium pT3) auf onkologische und funktionelle Langzeitergebnisse an 1.561 Patienten untersucht werden. Durch den Informationsgewinn kann die Patientenberatung verbessert und eine genauere Therapieplanung ermöglicht werden. Nicht zuletzt kann anhand dieser Information über eine Nerverhaltung auch bei weiter fortgeschrittenem Prostatakarzinom entschieden und dem Patienten so ggf. eine Verringerung der postoperativen Morbidität ermöglicht werden.

2 EINLEITUNG

2.1 Epidemiologie

2.1.1 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

In Deutschland werden derzeit jährlich über 58.000 Prostatakarzinome mit steigender Tendenz diagnostiziert (Abb. 1).

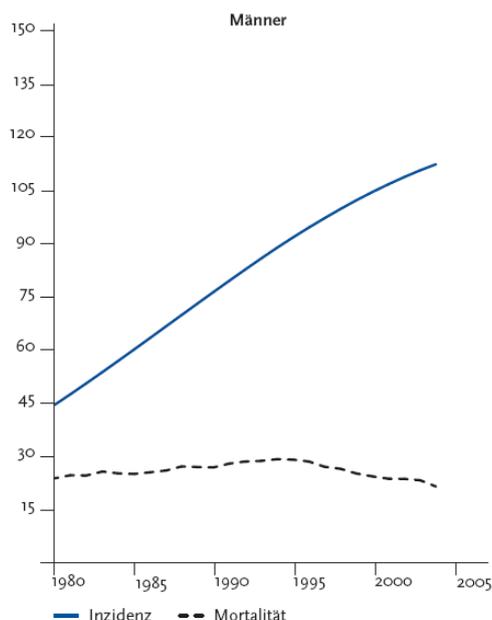


Abb. 1 Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1980 – 2004, ICD-10 C61 Fälle pro 100.000 (Europastandard) [1]

So ist die Prostata mit 25,4% die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % in Deutschland und weltweit an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren und entspricht etwa dem Alter für Krebs insgesamt. Erkrankungen treten kaum vor dem 50. Lebensjahr auf [1].

Die für Deutschland geschätzten Inzidenzzahlen verlaufen bis 2004 ansteigend. So hat sich die Zahl der jährlich für Deutschland geschätzten Neuerkrankungen beim Prostatakarzinom binnen acht Jahren mehr als verdoppelt. Dieser Anstieg kann größtenteils auf den Einsatz neuer Methoden in der Diagnostik (zum Beispiel der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA)) zurückgeführt werden. Auch die Absenkung des mittleren Alters spricht für eine zeitlich vorverlegte Diagnosestellung.

Autopsie-Studien weisen einen großen Anteil unentdeckter, asymptomatischer Prostatakarzinome nach. So kann bei 42 % aller Männer in der 5. Lebensdekade und 64 % der Männer in der 7. Lebensdekade ein „Autopsiekarzinom“ entdeckt werden [2]. Diese große Diskrepanz zwischen Inzidenz und Prävalenz ist bei keinem anderen Malignom derart ausgeprägt. 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. Allein in Deutschland lag der Prostatakarzinom-assoziierte Tod mit 9,0 % aller männlichen Krebssterbefälle per anno im Jahr 2006 (entspricht ca. 11.400 Männer die pro Jahr am Prostatakrebs versterben) an dritter Stelle hinter der Mortalität des Kolonkarzinoms (11,8 %) sowie des Bronchialkarzinoms (26,0 %) [3] (Abb. 2).

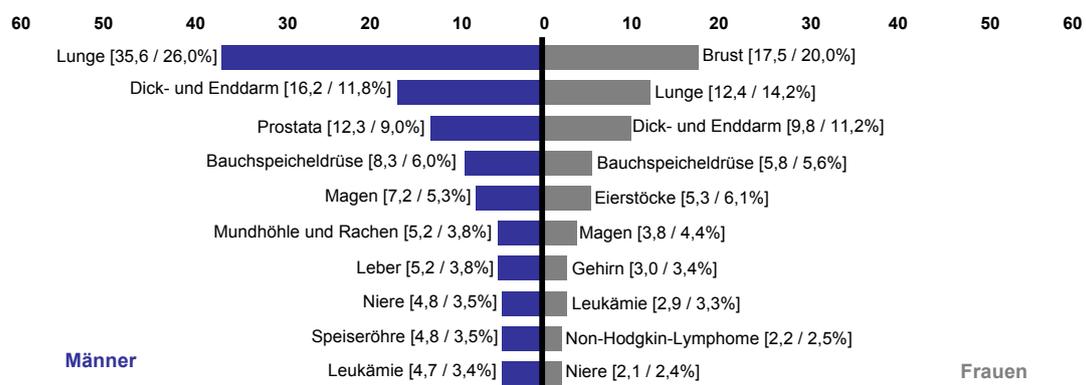


Abb. 2 Die 10 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2006
 Altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100.000 in % [3]

Im Vergleich mit den übrigen Ländern liegt die in Deutschland ermittelte Prostatakarzinom-Inzidenz an fünfter Stelle. Die höchsten Raten finden sich in USA und Schweden (Abb. 3).

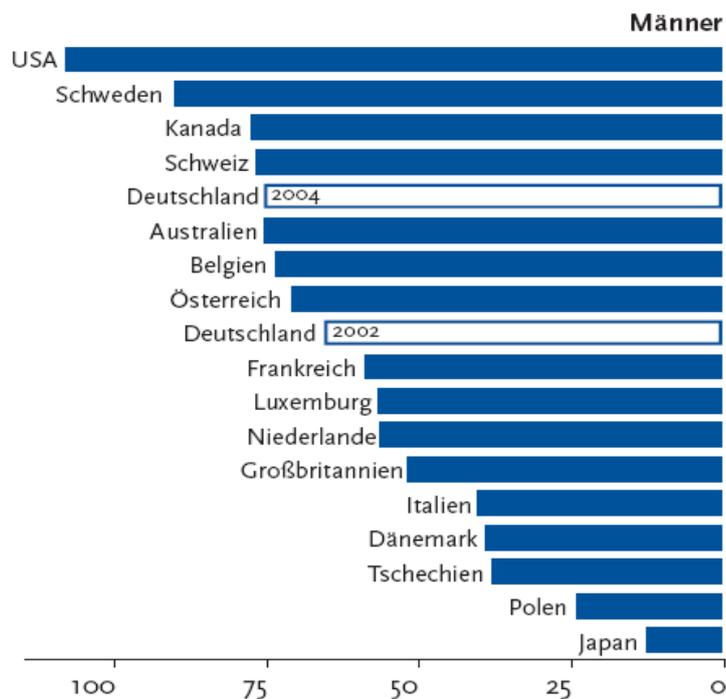


Abb. 3 Neuerkrankungsraten in Deutschland 2002 und 2004 nach RKI-Schätzung im internationalen Vergleich; Altersstandardisierte Neuerkrankungen pro 100.000 (Weltstandard) [4]

2.1.2 Geographische Unterschiede

Die jährliche Neuentdeckungs- bzw. Neuerkrankungsrate unterliegt großen geographischen Unterschieden. Während in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) durchschnittlich 140 Neuerkrankungen / 100.000 pro Jahr entdeckt werden, liegt diese Rate beispielsweise in China bei 1,5-3 / 100.000 pro Jahr (Abb. 3). In epidemiologischen Erhebungen wurden Umwelt-, diätetisch- sowie rassistisch bedingte Einflüsse zur Begründung der Diskrepanz zwischen den westlichen Industrienationen und Asien identifiziert. Jedoch scheinen auch kulturelle sowie sozioökonomische Gegebenheiten einzelner Länder zu unterschiedlicher Bereitstellung und Akzeptanz von Vorsorge- und Früherkennungsprogrammen zu führen, was erheblichen Einfluss auf die Rate

jährlich entdeckter Neuerkrankungen hat [5]. Länder in welchen flächendeckend Vorsorgeprogramme angeboten werden und das Prostataspezifische Antigen (PSA) als Biomarker zum Einsatz kommt, weisen dementsprechend die weltweit höchsten Neuentdeckungsraten auf. Unter ihnen die USA, Schweden und Kanada (Abb. 3) [6].

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

2.2.1 Alter

Einer der bedeutendsten unabhängigen Risikofaktoren des Prostatakarzinoms ist das Alter. Eine Erkrankung vor dem 4. Lebensjahrzehnt ist eine Seltenheit. Mit jeder weiteren Lebensdekade steigt das Risiko logarithmisch an und gipfelt in der 8. Lebensdekade (Abb. 4)

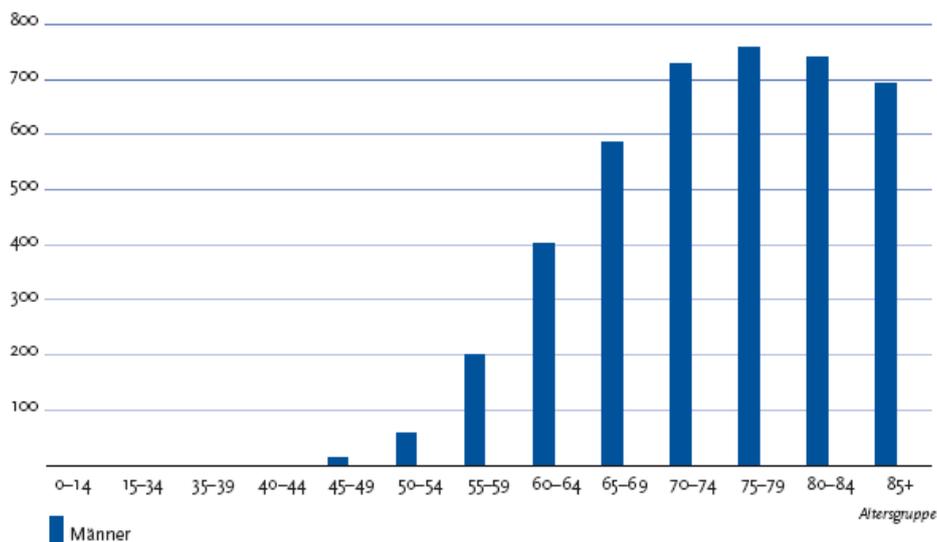


Abb. 4 Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland. Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen [1]

Insbesondere das oft hohe Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung in Kombination mit der hohen Variabilität des Progressionsverhaltens des Prostatakarzinoms führt zu Schwierigkeiten bei der Bewertung der Frage, mit welcher Intensität sich Patienten im höheren Alter einer konsequenten Diagnostik oder Therapie unterziehen sollten.

2.2.2 Hormonelle Faktoren

Als allgemein erwiesen gilt die Tatsache, dass Hormone auf unterschiedliche Weise in die Regulation des Zellzyklus, der Proliferation, der Apoptose oder auch die Metastasierung von Tumorzellen einwirken. Bislang wurde bezüglich des Prostatakarzinoms ein Testosteron- bzw. Dihydrotestosteronabhängiges Tumorwachstum angenommen, was sich nicht zuletzt auf die Beobachtung stützte, dass präpubertär kastrierte Männer kein Prostatakarzinom entwickeln. Zwar konnte eine Wachstumsbeschleunigung von Prostatakarzinomzellen unter dem Einfluss von Testosteron nachgewiesen werden, trotz zahlreicher retro- und prospektiv randomisierter Studien konnte jedoch keine Erhöhung des Prostatakarzinomrisikos durch Anwesenheit von Testosteron, seinem Metabolit Dihydrotestosteron oder gar unterschiedlich hohen Spiegeln dieser Hormone nachgewiesen werden [7]. In einer kürzlich publizierten Studie, bei der im prospektiv randomisierten Ansatz Finasterid, ein 5- α -Reduktasehemmer (blockiert die Konversion des Testosteron in das metabolisch wirksamere Dihydrotestosteron) auf seine präventive Wirkung untersucht wurde, ergaben sich ebenfalls Hinweise, welche auf die Hormonabhängigkeit der Karzinogenese deuten. Im Finasterid-Arm zeigte sich nach 7 Jahren eine Reduktion der Karzinomprävalenz um 25 % [8-10]. Allerdings fanden sich wiederum signifikant häufiger aggressivere Tumore in der Finasterid-Gruppe, was eine direkte klinische Interpretation erschwert. Angesichts der uneinheitlichen Datenlage kann derzeit keine sichere Aussage über die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinomrisikos getroffen werden.

2.2.3 Genetische Prädisposition

Ein familiär gehäuftes Auftreten von Prostatakarzinom-Fällen wurde seit je her beobachtet. Bei einem betroffenen direkten Angehörigen (Vater oder Bruder) ist das individuelle Erkrankungsrisiko um das 2,2-fache, bei zwei erkrankten Angehörigen um das 4,9-fache und bei drei Verwandten bereits um das 10,9-fache erhöht. Das Risiko ist dabei abhängig vom Verwandtschaftsgrad und ist höher bei Verwandten I. Grades (Vater oder Bruder) gegenüber Verwandten II. Grades (Onkel, Cousin, Großvater) [11-13].

Die chromosomale Untersuchung familiärer Prostatakarzinome führte zur Identifizierung von 4 genetischen Mutationen, die für eine Prädisposition zu

Prostatakarzinom mit hoher Penetranz verantwortlich sind und darum als "major susceptibility genes" bezeichnet werden. Drei dieser Genloci befinden sich auf Chromosom 1 in den Regionen 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP) und 1p36 (CAPB). Das 4. Gen liegt auf dem X-Chromosom in der Region Xq27-28. Zudem werden potentielle Effekte von "minor susceptibility genes" (prädisponierende Gene mit sehr niedriger Penetranz) diskutiert [14-16].

2.2.4 Rasse und ethnische Zugehörigkeit

Weltweit werden bei afrikanisch stämmigen höhere Inzidenzraten für das Prostatakarzinom erhoben. Im amerikanischen Raum liegt die Prostatakarzinom-Inzidenz bei der afroamerikanischen Population mit 255,5 / 100.000 pro Jahr um das 1,6-fache höher als in der kaukasischen Bevölkerung, die Prostatakarzinomspezifische Mortalität afrikanisch stämmiger Männer übersteigt die der Kaukasier sogar um das 2,4-fache (Abb. 5) [17]

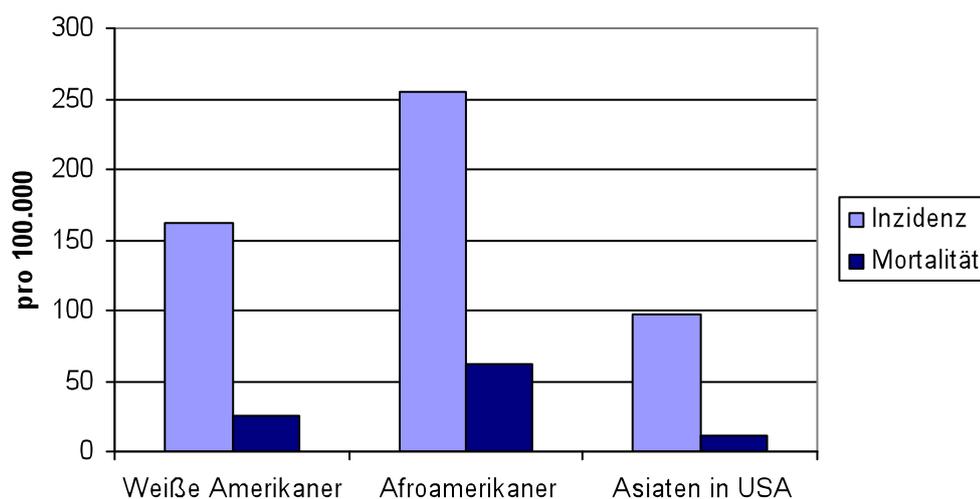


Abb. 5: Altersadjustierte prostatakarzinomspezifische Inzidenz und Mortalität afrikanisch stämmiger sowie kaukasischer Patienten und in USA lebenden Asiaten in den Vereinigten Staaten im Zeitraum 2000–2004 [17]

Neben sozioökonomischen Ursachen wie dem limitierten Zugang afrikanisch stämmiger Männer zu leistungsfähigen Gesundheitssystemen werden auch unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten diskutiert. Biologische Risikofaktoren wie z.B. kurze „CAG Wiederholungen“ auf dem

Androgenrezeptor-Gen der Prostatazelle [18, 19] tragen möglicherweise ebenfalls zur höheren Karzinominzidenz afrikanisch stämmiger Männer bei.

2.2.5 Ernährung

Als eine der Begründungen für interkulturelle und rassische Unterschiede in den Prostatakarzinomprävalenzraten wurden die Ernährungsgewohnheiten untersucht. Wie auch für zahlreiche andere Tumorentitäten konnte in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms bei ballaststoffarmer und fettreicher Ernährung eruiert werden, wie sie oftmals in den westlichen, nordamerikanischen und nordeuropäischen Kulturkreisen angetroffen wird [20-22]. Die in ostasiatischen Ländern vorherrschende, auf Getreide, Gemüse und Sojaprodukten basierende Ernährung könnte eine mögliche Erklärung für die dort beobachtete niedrige Karzinominzidenz sein; insbesondere da die in Sojaproteinen enthaltenen Phytoöstrogene (Isoflavonoide, Lignane) die 5- α -Reduktase zu hemmen vermögen und somit den Dihydrotestosteron-Spiegel senken [23, 24]. Zahlreiche andere Nahrungsmittel und darin enthaltene Wirkstoffe, meist Antioxidantien, werden derzeit hinsichtlich ihrer karzinomprotektiven Wirkung untersucht.

2.2.6 Lokale entzündliche Prozesse

In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nichtandrogen-sensitive von einer androgen-sensitiven Phase bei der Entstehung unterschieden. In der ersten, nichtandrogen-sensitiven Phase werden bestimmte Mutationen sowie O₂-Radikale und Karzinogene für die Entstehung einer proliferativen inflammatorischen Atrophie verantwortlich gemacht. Ein wesentlicher Faktor hierbei sind chronische Entzündungsreaktionen. Zusätzliche epigenetische Inaktivierungen von bestimmten Genen führen dann zu einer prostatichen intraepithelialen Neoplasie. Ab diesem Schritt wird die Entwicklung des Prostatakarzinoms als androgen-sensitiv bezeichnet [25]. Diese Theorie stützt die Hypothese, nach der sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis mit dem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung ursächlich verknüpft sind. Die Odds-Ratio für jegliche Geschlechtskrankheit in Assoziation mit einem Prostatakarzinom beträgt 1,48 und die einer Prostatitis 1,6 [26, 27].

2.2.7 Prävention

Zur Prävention des Prostatakarzinoms wurden in den letzten Jahren zahlreiche prospektive und retrospektive Studien insbesondere hinsichtlich Ernährungsfaktoren oder Nahrungsergänzungsmitteln unternommen. Nachdem erste Berichte zur supportiven Einnahme von Vitamin C oder Selen optimistisch stimmten, konnten in genaueren Analysen keine positiven Effekte auf die Inzidenzraten des Prostatakarzinoms festgestellt werden. Studien mussten zum Teil abgebrochen werden, da durch Einnahme von synthetisch hergestellten Nahrungsergänzungsmitteln Gesundheitsschäden auftraten [28].

Erste Analysen zur Inzidenz des Prostatakarzinoms unter Einnahme von 5-Alpha-Reduktaseinhibitoren wiesen eine Reduktion der Karzinomprävalenz um bis zu 24,8 % auf [29-32]. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit dieser Studien ist, gerade bei einem Karzinom mit langem natürlichem Verlauf wie dem Prostatakarzinom, bislang sicher nicht ausreichend. Zudem wurde ein erhöhter Anteil an mäßig und gering differenzierten Karzinomen (Gleason-Score 7,8,9) unter Finasterid-Einnahme beobachtet [31]. Nicht zuletzt aufgrund der bislang unzureichenden Datenlage sowie den nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen auf die Sexualfunktion kann eine präventive Einnahme derzeit keinesfalls empfohlen werden.

2.3 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Anfang der 1980er Jahre wurde das PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingeführt. In der Folge war in epidemiologischen Erhebungen in den USA ein Sprung der Prostatakarzinominzidenz um 100% zu beobachten. Gefolgt wurde dies von einem moderaten Abfall der prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 4,3 % jährlich seit 1991. Da ein ähnlicher Trend auch in den weit weniger Screening-intensiven europäischen Staaten zu verzeichnen ist, bleibt die Interpretation unklar. Es zeichnet sich jedoch eine vergleichsweise stärker ausgeprägte Senkung der ursachenspezifischen Mortalität in den Screening-Regionen ab.

Daten einer randomisierten Screening-Studie wurden aus Quebec berichtet. Hier zeigte sich im Arm der Screening-Patienten eine 62%ige Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität [33]. Neben dem PSA-Effekt werden auch

verbesserte Therapiemodalitäten lokal fortgeschrittener und vor allem metastasierter Tumore diskutiert, die ebenfalls das ursachenspezifische Überleben verbessern. Zur weiteren Klärung der Effektivität des PSA-Screenings werden aktuell zwei große randomisierte Studien in Europa (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) sowie den Vereinigten Staaten (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer, PLCO trial) durchgeführt. Erste Ergebnisse wurden im Jahr 2009 veröffentlicht. In der ERSPC-Studie wurde eine Senkung der Prostatakarzinom mortalität um 20 % für die PSA-Screeninggruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen. Dies entspricht rechnerisch einer Senkung des individuellen Risikos für einen Mann, am Prostatakarzinom zu versterben von etwa 3 % (ohne PSA-Screening), auf 2,4 % (mit PSA-Screening). Zuverlässige Angaben, ob der seit Einzug der PSA-Messung festgestellte Rückgang der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit mit der regionalen Screening-Intensität zusammenhängt, werden ab 2010 erwartet.

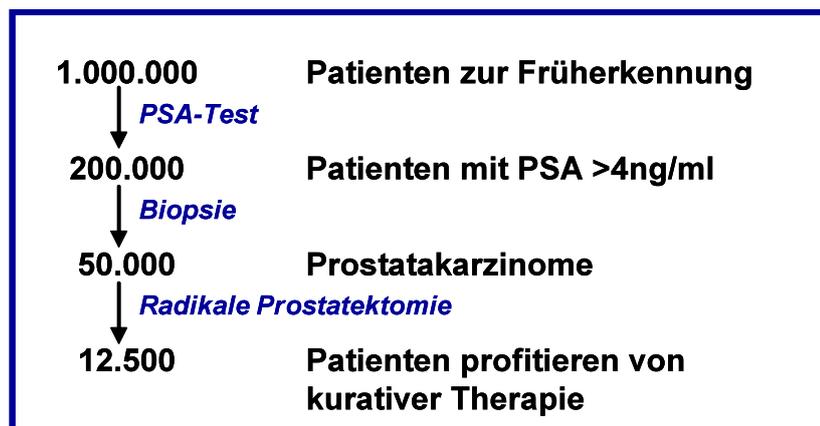


Abb. 6 Aktuelle Effektivität der Screeninguntersuchungen in Deutschland nach *Uroonkologie Edition 4.*, Verlag Springer Berlin Heidelberg, 2007

2.3.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA) zur Früherkennung

Unter den Tumormarkern des Prostatakarzinoms (PCa) hat das PSA die größte klinische Bedeutung. Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease, die im Zytoplasma von epithelialen Zellen der Prostata nachgewiesen werden kann. Die Expression von PSA wird genetisch gesteuert und von Testosteron/Dihydrotestosteron stimuliert [34]. Die Hauptfunktion besteht in der

Verflüssigung des Ejakulats. Wird die Gewebeschanke zwischen den Drüsenlumina und dem Gefäßsystem durchbrochen (Biopsie, Zystoskopie, transurethrale Resektion (TUR), Prostatitis, Prostatakarzinom, Prostatamassage oder Orgasmus), steigt der Serumwert des PSA.

Das PSA ist kein karzinomspezifischer, sondern ein organspezifischer Marker. Somit werden erhöhte Werte auch durch gutartige Prostatavergrößerungen oder Entzündungen verursacht, was einen signifikanten Mangel an Spezifität mit sich bringt. Zudem bleibt anzumerken, dass gemessene PSA-Werte deutlich in Abhängigkeit des verwendeten Assays variieren können. Grundsätzlich ist zu empfehlen, dass Verlaufskontrollen im selben Labor unter Verwendung desselben Assays durchgeführt werden.

Dennoch hat das PSA eine Früherkennung im eigentlichen Sinn erst möglich gemacht. Sein Einsatz in Screening- und Früherkennungsprogrammen hat zu einer bedeutenden Veränderung des klinischen Verlaufs des Prostatakarzinoms geführt. Neuentdeckte Prostatakarzinome werden in deutlich früheren pathologischen Stadien entdeckt und weisen somit eine günstigere Prognose auf. Im Patientengut der Urologischen Klinik der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf fanden sich unter den im Jahre 2006 radikal prostatektomierten Patienten 82 % mit einem gut bis mittel differenzierten Tumor, 78 % mit einem PSA-Wert < 10 mg/dl und 77 % mit nicht palpablen Tumoren. Dieser Trend wird international ebenfalls beobachtet und als so genannte „Stadienmigration“ bezeichnet [35, 36]. Dennoch weist der PSA-Wert einige Limitationen auf. Das so genannte diagnostische „PSA-Dilemma“ (hohe Sensitivität bei geringer Spezifität) wurde eindrucksvoll durch den „Prostate Cancer Prevention Trial“ (PCPT) bestätigt. Dieser zeigt, dass der PSA-Wert ein Risiko-Kontinuum widerspiegelt. Ein PSA-Schwellenwert kann somit die Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht wirklich ausschließen [10]. Trotz der erfreulichen Entwicklung einer verbesserten Früherkennung sank die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität nur relativ moderat um jährlich ca. 4,3 % seit 1991. Da dieser Trend auch in den weit weniger Screening-intensiven europäischen Staaten zu verzeichnen ist, bleibt die Interpretation unklar.

Trotz dieser Diskussionen um den „richtigen“ Gebrauch des PSA-Werts wird derzeit pragmatischerweise zur Früherkennung ein PSA-Schwellenwert von

4,0ng/ml bei unauffälligem Tastbefund empfohlen [37]. Dieser Schwellenwert hat sich in der Klinik bewährt und spiegelt das Verhältnis zwischen gerechtfertigten und unnötigen Biopsien wider. Zusätzlich kann, wie oben ausgeführt, im Falle einer positiven Biopsie die Erkrankung in einem noch lokalisierten, kurablem Stadium angetroffen werden.

PSA-Derivate zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

Um die Spezifität des PSA-Werts zu verbessern wurden, in Ermangelung anderer, zuverlässiger Biomarker, Abkömmlinge und Modifikationen des PSAs erdacht:

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit: Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit erfasst den PSA-Anstieg pro Zeit [38]. Klinisch wurde bei einem PSA-Anstieg $> 0.75\text{ng/ml/Jahr}$ eine Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 95 % für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms beschrieben [38]. Nachteile, die zur Verzerrung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit führen können, sind analytische Fehler (vor allem Wechsel des Immunoassays zwischen den Messungen), die normale intra-individuelle Variation der PSA Konzentration, sowie kurzfristige z.B. entzündlich bedingte PSA-Anstiege.

Altersspezifische PSA-Normwerte: Der etablierte obere Normwert liegt derzeit bei 4,0ng/ml. Dies kompensiert jedoch nicht den Anstieg des Prostatavolumens mit zunehmendem Alter. In einer Screening-Population wurden altersspezifische Normwerte mit dem etablierten 4,0ng/ml Schwellenwert verglichen. Es zeigte sich ein Anstieg der PCa-Detektion in Patienten < 59 Jahren um 8 %; in Patienten > 60 Jahren eine Abnahme unnötiger Biopsien um 21 %. [39].

Das freie PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

Der größte Teil des Prostataspezifischen Antigens im Blut liegt in einem stabilen Verhältnis mit Antiproteasen vor (55-95 %). Nur etwa 5-45 % lassen sich als freies PSA nachweisen [40]. Bei gutartigen Veränderungen der Prostata findet sich ein höheres Verhältnis aus freiem zu gebundenem PSA als

bei Karzinomen [41]. Durch die Messung des freien und des Gesamt-PSAs wird dieses Verhältnis errechnet und somit die Spezifität des PSA verbessert [42, 43]. Mehrere Studien [44, 45] konnten zeigen, dass ein Schwellenwert des %fPSA zwischen 14 % und 25 % zu einer 19-64 %igen Ersparnis unnötiger Biopsien führt bei einer Sensitivität von 71-95 %. Die für die FDA-Zulassung in den USA im PSA-Bereich 4-10ng/ml entscheidende Studie zeigte bei einer Sensitivität von 95 % eine Reduktion der unnötigen Biopsien um 20 % gegenüber der alleinigen Anwendung des PSA.

Auch im PSA-Bereich <4ng/ml kann fPSA als Entscheidungshilfe herangezogen werden. Ein Schwellenwert von 27 %fPSA entdeckt 90 % aller Karzinome im PSA-Bereich 2,6–4ng/ml und reduziert unnötige Biopsien um 18 %.

Zusammenfassend erhöht %fPSA bei einem Schwellenwert zwischen 15-25 % die Spezifität der Karzinomdetektion und wird derzeit als relevante Entscheidungshilfe im PSA-Bereich < 4ng/ml sowie zur Indikationsstellung der Re-Biopsie nach einmalig negativer Biopsie hinzugezogen.

2.3.2 Neue Biomarker

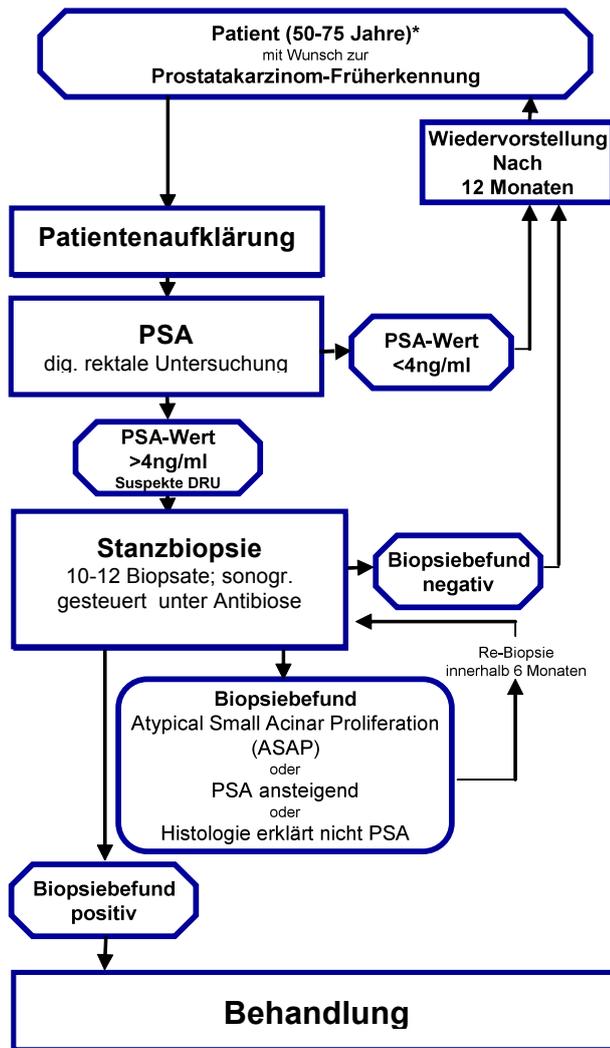
Neben dem etablierten PSA-Wert befinden sich derzeit mehrere alternative Biomarker zur Früherkennung des Prostatakarzinoms in der Erprobung. Mit dem ProgenSA™PCA3-Test steht erstmals ein spezifischer molekulargenetischer Test zur Verfügung, bei dem Prostatazellen aus einer Urinprobe analysiert werden. PCA3 ist ein Gen, das ausschließlich in Prostatagewebe exprimiert wird. Wenn Prostatazellen entarten, wird PCA3 überexprimiert. Prostatakarzinomzellen synthetisieren dabei 60-100fach mehr PCA3-mRNA als normales Prostatagewebe. Als Ergebnis erhält man einen PCA3-Score, der, unter Berücksichtigung der Krankengeschichte, als Biomarker für eine Biopsieentscheidung Verwendung findet. Je höher dieser Score ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine positive Biopsie. Der PCA3-Score ist im Gegensatz zum PSA vom Prostatavolumen unabhängig, scheint aber mit der Größe des Karzinoms zu korrelieren.

2.3.3 Digital rektale Untersuchung (DRU) zur Früherkennung

Die DRU gilt als Basisdiagnostikum zur Detektion des Prostatakarzinoms, obwohl ihr Aussagewert limitiert und untersucherabhängig ist. Die DRU ist stets nach der Blutentnahme für den PSA-Wert durchzuführen, um ein Verfälschen der Werte durch Manipulation am Organ zu verhindern. Bei der Untersuchung wird die Prostatagröße sowie die Konsistenz, Oberflächenbeschaffenheit, Druckschmerz und das Vorhandensein von tumorverdächtigen Verhärtungen oder asymmetrischen Indurationen beurteilt. Sind knotige Areale, Indurationen oder andere oberflächliche Unebenheiten zu ertasten, gilt der Tastbefund als positiv. Die Spezifität und Sensitivität der Untersuchung sind für organbegrenzte Karzinome gering, da der weitaus größere Anteil (ca. 60-70 %) aller palpatorisch diagnostizierten Prostatakarzinome bereits ein extraprostatitisches Wachstum aufweist [46]. Zudem erfasst die DRU lediglich die Rektum nahe periphere Zone der Prostata. Tumore der lateralen peripheren Zone oder der Transitionalzone werden nicht durch die DRU erfasst.

2.3.4 Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Früherkennung

Zur Erkennung von Detailveränderungen der Prostata ist die hochauflösende, transrektale Sonographie (TRUS) notwendig. Als typisches, malignitätsverdächtiges Zeichen gelten echoarme oder echoinhomogene Bezirke in der peripheren Zone der Prostata. Diese enthalten in 20-30 % der Fälle maligne Zellen. Mehrere Studien zeigten in der Vergangenheit jedoch die Unfähigkeit des TRUS, lokalisierte Prostatakarzinome zu identifizieren [47, 48]. Der TRUS gilt der Sensitivität der DRU als überlegen, weist aber eine niedrigere Sensitivität als PSA und DRU kombiniert auf. Somit weist der TRUS sowohl eine niedrige Spezifität als auch einen niedrigen positiv-prädiktiven Wert auf und ist daher nicht als Früherkennungsmethode der ersten Wahl anzusehen. Insgesamt werden aktuell die Befunde des PSA-Tests, der DRU und der TRUS in einem Diagnosealgorithmus zur Früherkennung des Prostatakarzinoms kombiniert (Abb. 7).



* Bei familiärer Belastung ab 45 Jahren

Abb. 7 Diagnosealgorithmus beim Prostatakarzinom in Anlehnung an Uroonkologie Edition 4., Verlag Springer Berlin Heidelberg, 2007

2.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms

2.4.1 Die TRUS-basierte Prostatabiopsie

Im Jahre 1989 wurde die systematische, Ultraschall gesteuerte Sextantenbiopsie, bei der man sich auf sechs Gewebeproben beschränkte, von Hodge eingeführt [48]. Dieses Biopsieschema wurde zunächst als diagnostischer Goldstandard angenommen, obwohl der positive Vorhersagewert mit 20-30 % schon bald als gering eingestuft wurde. Den größten Mangel dieser Technik stellte die Vernachlässigung der peripheren

Zone der Prostata dar, in welcher die meisten Karzinome ihren Ursprung finden [49]. Im weiteren Verlauf wurden zahlreiche unterschiedliche Biopsieschemata mit entsprechend unterschiedlichen Sensitivitätsraten bezüglich der Karzinomdetektion entwickelt. Mit zunehmender Erhöhung der Biopsiezahl und fortschreitender Einbeziehung der peripheren Zone stieg die Detektionsrate kontinuierlich an. Der heutige Biopsiestandard umfasst dabei mindestens 10-12 Biopsien der peripheren Zone im apikalen, mittleren und basalen Bereich beider Prostatalappen [50] (Abb. 8) und erweist um 20-30 % höhere Detektionsraten als die ursprüngliche Sextantenbiopsie. Signifikante Komplikationen, die einer stationären Behandlung bedürfen, etwa Blutungen oder die Prostatitis, kommen trotz der erhöhten Biopsiezahl in erfahrenen Händen nur in weniger als 1 % vor.

Erbringt bei persistentem Karzinomverdacht auch eine zweite 10-12-fach Biopsie keinen Karzinomnachweis, so kann eine so genannte Sättigungsbiopsie angeschlossen werden. Hierbei werden zwischen 20 und 30 Biopsien entnommen. Diese Methode ist ebenfalls auf ambulanter Basis möglich und entdeckt in bis zu 50 % aller vorher als tumorfrei klassifizierten Patienten ein Prostatakarzinom [51] (Abb. 8).

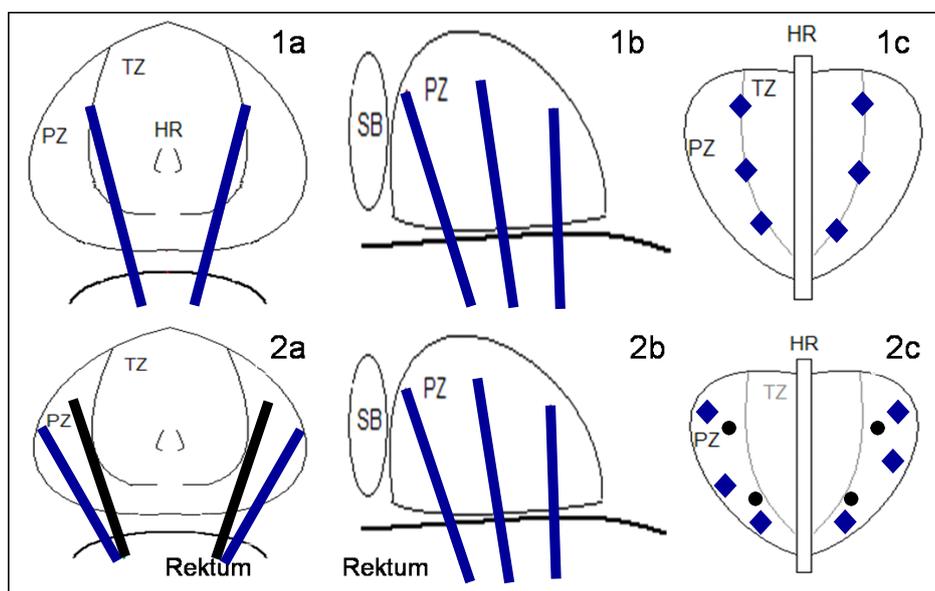


Abb. 8: Biopsieschema der Sextanten- (1a-c) sowie 10-fach Prostatabiopsie (2a-c) TZ = Transitionalzone; PZ = Periphere Zone; SB = Samenblase; HR = Harnröhre

2.5 Lokalisation des Prostatakarzinoms

Zwei Drittel der Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone, ein Viertel in der Übergangszone, der so genannten Transitionalzone. Nur ein geringer Prozentsatz entsteht in der zentralen Zone der Drüse. Die dadurch bedingte späte Kompression der Urethra erklärt die geringe Symptomatik zu Beginn der Krankheit. Nach jüngeren Erkenntnissen haben die meisten Malignome die Tendenz multifokal und unabhängig voneinander zu wachsen [52].

2.6 Pathologie des Prostatakarzinoms

Mostofi et al. [53] unterscheiden vier Kategorien des Prostatakarzinoms:

1. Das manifeste, periphere Karzinom ist durch den rektalen Tastbefund klinisch zu diagnostizieren und wird durch die Stanzbiopsie gesichert. Ein „suspekter Prostatatastbefund“ kombiniert mit einem Serumwert für das PSA > 10ng/ml sind bereits ein sicherer Hinweis für die Diagnose.

2. Das inzidente Prostatakarzinom wird zufällig vom Pathologen im transurethralen Resektionspräparat nach operativer Therapie einer Prostatahyperplasie (BPH) festgestellt und ist meist ein zentral gelegener Tumor.

3. Das okkulte Karzinom bleibt als Primärtumor klinisch unentdeckt. Diagnostiziert wird es erst nach Entdeckung von Metastasen, bewiesen durch den enzymhistochemischen Nachweis von PSA in diesen Metastasen.

4. Das latente Prostatakarzinom ist zu Lebzeiten des Patienten klinisch nicht manifest geworden; es wird erst durch die Obduktion verifiziert.

Der Begriff des insignifikanten Prostatakarzinoms findet in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die Fachliteratur und sagt aus, dass der an einem

solchen Karzinom erkrankte Patient zu Lebzeiten keine Symptome der Krankheit gezeigt hat und an einer anderen Ursache verstorben ist.

2.6.1 Stadieneinteilung nach dem TNM-System (UICC 2002)

T Lokale Ausdehnung des Primärtumors

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
- T1a	Tumor: histologisch in 5 % des Resektionsgewebes
- T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch in 5 % des Resektionsgewebes
- T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert
T2	Primärtumor beschränkt auf Prostata
- T2a	Tumor befällt ≤ 50 % eines Seitenlappens
- T2b	Tumor befällt > 50 % eines Seitenlappens
- T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3	Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
- T3a	Extrakapsulärer Tumor
- T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Primärtumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

N Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall

M Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen
- M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
- M1b	Knochenmetastasen
- M1c	Andere Manifestationen

V (Gefäßinvasion); L (Lymphangioinvasion); R (Residualtumorgewebe); c (klinische Klassifikation); p (Klassifikation durch den Pathologen)

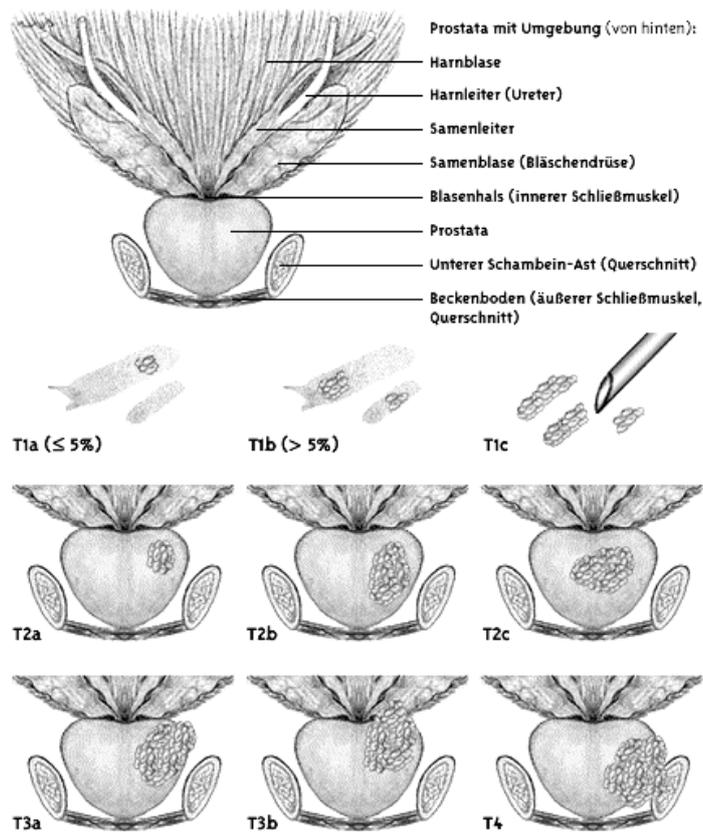


Abb. 9 Nach TNM Classification of Malignant Tumors, 6th Edition [54]

2.6.2 Histologisches Grading nach Gleason

Histologisch sind über 90 % der Prostatakarzinome konventionelle azinäre Adenokarzinome. Hauptsächlich wird das histologische Grading nach Gleason verwendet, welches sich ausschließlich auf das Wachstumsmuster stützt ohne zytologische Details zu berücksichtigen. Es ist international am weitesten verbreitet. Beim Gleason-Schema werden 5 Wachstumsmuster von Gleason-Grad 1 (sehr gut differenziert) bis Gleason-Grad 5 (sehr niedrig differenziert) unterschieden. Die Reproduzierbarkeit der Klassifikation dieser Wachstumsmuster wird durch eine detaillierte Beschreibung garantiert. Das Gleason-System berücksichtigt weiterhin die im Prostatakarzinom sehr oft auftretende Heterogenität der Differenzierung, indem aus den Graden des bezüglich der Fläche größten (primären) und zweitgrößten (sekundären) Wachstumsmusters ein Score gebildet wird (z. B. 3+4=7). Bei nur einem Wachstumsmuster wird dieses doppelt gewertet (z. B. 3+3=6). Auf diese Weise sind beim Gleason-Score Bewertungsziffern von 2 (1+1) bis 10 (5+5) möglich.

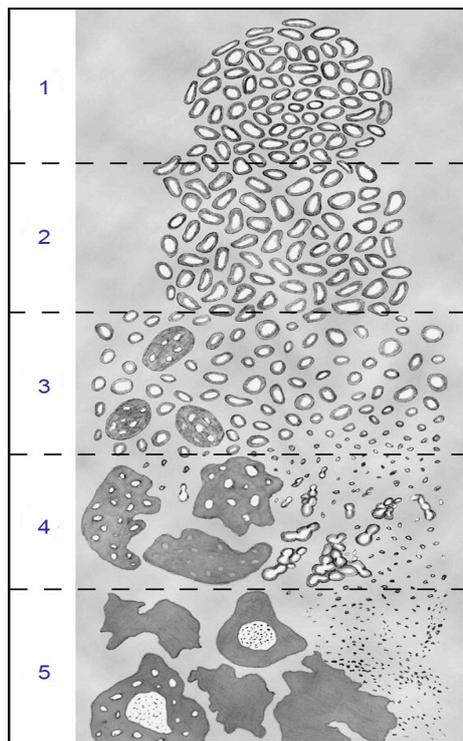


Abb. 10 Mikroskopisches Bild der histopathologischen Einteilung nach Gleason [55]

2.7 Symptomatik, Verlauf, Progression, Metastasierung

2.7.1 Symptomatik

Die oben genannten Früherkennungsmaßnahmen für asymptomatische Männer ab dem 50. Lebensjahr, bei familiärer Belastung ab dem 45. Lebensjahr, scheinen insbesondere daher sinnvoll, da das Prostatakarzinom in seinen frühen Stadien keine typischen Symptome verursacht. Erst mit zunehmender Größe und fortschreitendem infiltrativem Wachstum, z.B. in den Blasenboden, können Symptome wie Miktionsbeschwerden, Harnverhaltungen oder, sehr selten, Makrohämaturie auftreten. Unter Umständen kann sich die Infiltration entlang des Trigonum vesicae ausbreiten und zu einer Verlegung der Ureterostien mit konsekutiver Harnstauungssituation führen. Auch im Rahmen einer lymphogenen Metastasierung kann es durch extrinsische Ureterkompression zu Harnabflussstörungen kommen. Typisch für eine ossäre Metastasierung mit Befall der Sakralwirbel können ischialgieforme Beschwerden oder später auch generelle Knochenschmerzen sein. Schließlich

kann im Endstadium die Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks zu Gewichtsverlust und Tumoranämie führen. Bei symptomatisch gewordenen Patienten liegt die Rate der nicht heilbaren Karzinome (organüberschreitend oder metastasiert) zwischen 60 % und 97,4 %.

2.7.2 Natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms

Angesichts des oft langsamen Tumorprogresses sowie der hohen Karzinomprävalenz ab der 5. Lebensdekade und der jedoch deutlich niedrigeren Rate an Patienten, welche nachweislich am Prostatakarzinom versterben, stellt sich die Frage, welche Patienten einer aktiven Therapie zugeführt werden müssen und welche auch ohne Behandlung hinsichtlich des Prostatakarzinoms asymptomatisch bleiben und andere Todesursachen haben. Insbesondere durch die hohe Sensitivität des PSA-Testes und der zunehmenden Screeningdichte kommt hier die Frage nach einer etwaigen Überdiagnostik und -Therapie auf.

In mehreren Langzeit-Beobachtungsstudien, wie der Baltimore Longitudinal Study of aging (BLSA) oder der Örebro-Studie aus Schweden, konnten vorsichtige Rückschlüsse auf den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms gezogen werden. Johansson et al. berichten über den Krankheitsverlauf von 223 Patienten mit frühem Tumorstadium ohne kurative Therapie in Schweden [56]. In den ersten 15 Jahren konnte hier ein überwiegend indolenter Krankheitsverlauf beobachtet werden. Erstaunlich war jedoch die Beobachtung, dass sich im weiteren Verlauf (> 15 Jahre nach Diagnose) ein Anstieg der Tumorprogressionsrate (55 % auf 64 %), Metastasierungshäufigkeit (23 % auf 49 %) sowie der karzinomspezifischen Sterblichkeit (21 % auf 45 %) eintrat. Betrachtet man die vor 25 Jahren eingeschlossenen Patienten dieser Studie, so fällt auf, dass über 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 70 Jahre waren; über 70 % der Tumoren wurden zufällig, z.B. im Rahmen der operativen Therapie der gutartigen Prostatavergrößerung entdeckt. All dies sind Kriterien für Erkrankungen, welche nach heutigen Bewertungsmaßstäben nicht durch definitive Therapie, sondern eher durch abwartende Strategie behandelt werden würden. Somit ist die Übertragbarkeit dieser Beobachtungen auf heutige, frühzeitig über das PSA entdeckte Tumore erschwert. In einer ähnlichen US-amerikanischen Untersuchung beobachteten Albertsen und

Kollegen 767 Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 15 Jahren ohne kurative Therapie [57] (Abb. 11).

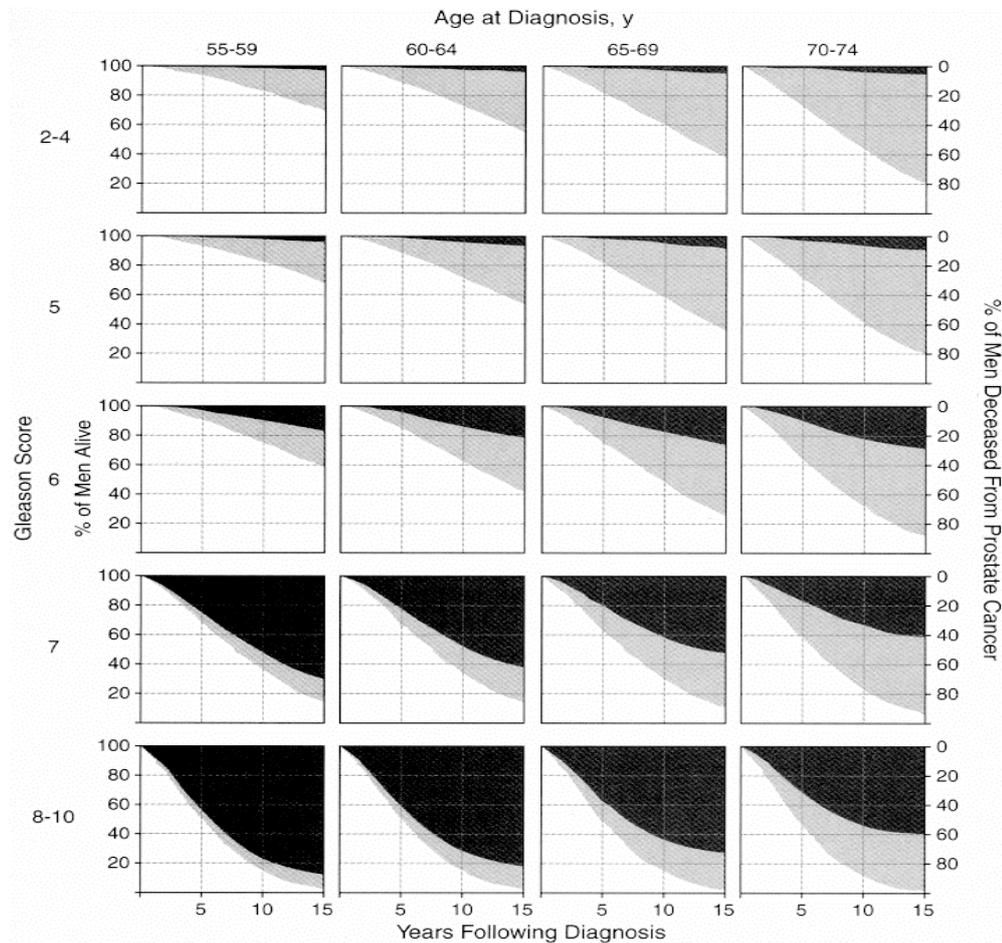


Abb. 11 Darstellung des Überlebens (weiß), der kumulativen prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit (schwarz) sowie der Sterblichkeit anderer Ursachen (grau) in einen Zeitraum von 15 Jahren, stratifiziert nach Alter und Gleason-Grad des Tumors aus einer populationsbasierten Studie in Connecticut in den 1970er Jahren [58].

Besonders deutlich wird hier der dramatische Anstieg der karzinomspezifischen Mortalität auf bis zu 87% beim Nachweis einer schlechten Tumordifferenzierung im Biopsiematerial (Gleason-Score ≥ 7) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Aus den Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf unbehandelter Patienten lässt sich erkennen, dass besonders jüngere

Patienten mit einer Lebenserwartung >10 Jahre sowie Patienten mit aggressiven Tumoren (Gleason-Score ≥ 7) von einer Früherkennung und rechtzeitigen Lokalthherapie profitieren.

2.7.3 Lokale Progression

Das Prostatakarzinom entsteht zu etwa 70 % in der peripheren Zone. Von einer lokalen Progression spricht man bei einer Ausdehnung des Karzinoms über die Prostatakapsel hinweg. Da dieser Übertritt auch prognostische Relevanz hat, findet sie Eingang in die TNM-Klassifikation (Stadium T3) [59]. Ein Kapseldurchbruch erfolgt überwiegend entlang von Nerven und Gefäßscheiden, und tritt besonders im Bereich des Apex sowie der Prostatabasis auf. Im Falle eines weiteren Fortschreitens werden Samenblasen (Stadium T3b) und der Blasenboden (T4) infiltriert. Mit weiterem Voranschreiten der lokalen Tumorprogression kann es in weit fortgeschrittenen Stadien zur Infiltration des Rektums kommen.

2.7.4 Lymphogene und hämatogene Metastasierung

Zum primären lymphogenen Metastisierungsmuster zählt der Befall obturatorischer Lymphknoten sowie der Lymphknotenstationen entlang der Vena iliaca interna. Erst im späteren Verlauf treten extrapelvine und retroperitoneale Lymphknotenmetastasen auf.

Prädilektionsstelle für hämatogene Fernmetastasierung ist das Skelettsystem, wobei 85 % der an Prostatakarzinom verstorbenen Patienten Skelettmetastasen aufweisen. Mit abnehmender Häufigkeit werden die Lendenwirbelsäule, die Femuren, der Beckengürtel sowie Brustwirbelsäule und Rippen befallen. Die ossären Metastasen haben dabei meist einen osteoplastischen Charakter (90 %). Als Ursache der häufigen ossären Filiarisierung wird die Besonderheit des venösen Abflusses über den Sakralvenenplexus, der mit den praevertebralen Venen anastomosiert, postuliert. Im Spätstadium ist eine Filiarisierung in praktisch alle Organe möglich, bevorzugt sind Leber und Lunge befallen.

2.8 Staging des Prostatakarzinoms

Um die lokale Tumorsituation zu beurteilen, werden beim Prostatakarzinom die rektale Tastuntersuchung, ergänzt durch die PSA-Bestimmung und die Prostatabiopsie (Zahl und Lokalisation der positiven Befunde, Anteil der Tumorinvasion in den Biopsiezylindern, Gleason-Score), herangezogen [60]. Zudem existieren verschiedene Algorithmen zur Vorhersage des postoperativen Tumorstadiums basierend auf präoperativ verfügbaren Parametern. Partin et al. (1997, 2001) entwickelten als erste breit akzeptierte Nomogramme basierend auf dem präoperativen PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium und dem Biopsie-Gleason-Score. Inzwischen existieren zahlreiche weitere Nomogramme, welche, zum Teil angepasst an verschiedenen Populationen, Vorhersagen zur Tumorausbreitung liefern. Besonders bei den heute überwiegend in günstigeren Stadien neu diagnostizierten Prostatakarzinomen mit eher niedrigen PSA-Werten ($< 10\text{-}20\text{ng/ml}$), günstigerem Differenzierungsgrad (Gleason-Grad $\leq 3+3$) und klinischem Stadium T1c oder T2a werden durch bildgebende Verfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Informationen erhalten, die Nomogramme nicht genauso gut oder besser liefern. Somit kann in diesen Fällen durch zusätzliche bildgebende Verfahren kaum ein diagnostischer Gewinn erreicht werden. Falsch-positive oder falsch-negative Befunde sind häufig. Dies führt zu einer falschen Stadienvorhersage, ggf. weiterer unnötiger Diagnostik und unter Umständen zu inadäquater Therapie [60]. Mit höheren PSA-Werten sowie ungünstigerer Tumordifferenzierung steigt jedoch das Risiko eines lokal fortgeschrittenen Tumors sowie einer ossären und/oder lymphogenen Regional- und/oder Fernmetastasierung. In diesen Fällen sind bildgebende Verfahren zum Staging vor Planung der in Frage kommenden Therapieregime sinnvoll und notwendig.

2.8.1 Bildgebende Verfahren zur Stadienvorhersage

Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS), Elastographie

Die transrektale Ultraschalluntersuchung hat große Bedeutung für die Durchführung einer gezielten Prostatabiopsie. Zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums ist sie jedoch nur bedingt geeignet. Sie ist relativ untersucherabhängig und liefert nur wenige verwertbare Informationen

über die rektale Tastuntersuchung hinaus [60]. Vielversprechend scheint hier ein neueres Verfahren, bei dem die TRUS-Untersuchung mit einer Echtzeit Elastographie kombiniert wird. In diesem Verfahren werden Härtegrade innerhalb der Prostata dargestellt. Da Prostatakarzinomherde in der Regel eine höhere Dichte und einen höheren Härtegrad als gesundes Prostatagewebe aufweisen, verspricht man sich höhere Detektionsraten bzw. eine genauere und treffsicherere Biopsieführung. In einer 2008 veröffentlichten Studie an 439 Patienten konnten Sensitivitäts- und Spezifitätsraten für die Prostatakarzinomdetektion von 75,4 % bzw. 76,6 % erreicht werden [61].

Magnetresonanztomographie (MRT)

In den aktuellen Leitlinien (2008) der European Association of Urology (EAU) wird die Beurteilung des lokalen Tumorstadiums mittels MRT als mögliche Option genannt [62]. Die Spezifität dieser Untersuchung ist hoch, bei jedoch nur mäßiger Sensitivität [63]. Durch technische Verbesserungen könnten hier zukünftig eventuell bessere Detektionsraten erreicht werden [63, 64]. Eine MRT-Untersuchung der Prostata sollte nur durchgeführt werden, wenn ein klinisch relevantes Risiko einer Organüberschreitung besteht und aus einem entsprechenden Befund therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden sollen [62].

Ganzkörper Skelettszintigraphie

Die Standardmethode zum Nachweis einer Knochenmetastasierung ist die Skelettszintigraphie. Da bei frühen Karzinomstadien ein Knochenbefall selten ist, wird die Durchführung einer Skelettszintigraphie erst bei Patienten mit mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren und einem PSA-Wert >20 ng/ml empfohlen [62]. Bei der Abklärung verdächtiger szintigraphischer Befunde ist das MRT dem konventionellen Röntgen überlegen [65].

Computertomographie (CT)

Die Computertomographie hat zur Vorhersage des pathologischen Stadiums keine Bedeutung. Insbesondere aufgrund nicht ausreichender

Kontrastierung innerhalb der Prostata zwischen Karzinomherden und tumorfreien Prostataarealen ist die Abgrenzung von pathologisch organbegrenzten von kapselüberschreitenden oder samenblaseninfiltrierenden Prostatakarzinomen ungenau; hier ist die CT der MRT oder der TRUS unterlegen. Die CT kann zur Evaluierung des Lymphknotenstatus angewandt werden, wenn klinisch Hochrisikopatienten für Lymphknotenmetastasen vorliegen oder die Infiltration periprostatischer Strukturen (Levator ani, Harnblase, Rektum) befürchtet werden muss. Auch hier ist die MRT der CT aufgrund höherer Genauigkeit aber vorzuziehen.

2.9 Therapie des Prostatakarzinoms

Inzwischen stehen zur Behandlung des Prostatakarzinoms diverse Möglichkeiten zur Verfügung. Neben der operativen Therapie finden für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms strahlentherapeutische Optionen wie die permanente Seed-Implantation, die High-dose-rate- (HDR) Brachytherapie im Afterloading-Verfahren aber auch die perkutane Bestrahlung Anwendung. Auch die Radiatio gilt als kurativer Ansatz und konnte in Bezug auf die Rezidivfreiheit den operativen Verfahren äquivalente Ergebnisse erzielen. Im Nebenwirkungsspektrum unterscheiden sich die Verfahren jedoch deutlich. Zusätzlich zu den lokal aktiven Behandlungsformen bestehen die Möglichkeit des abwartenden Managements und die Hormonentzugstherapie. Somit steht dem betroffenen Patienten heute bei Diagnose ein breites therapeutisches Angebot zur Verfügung.

Im Falle bereits primär lokal fortgeschrittener oder metastasierter Tumoren kann mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden formal keine Heilung erreicht werden. Der weitere Tumorprogress kann jedoch durch multimodale Therapiekonzepte verlangsamt und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden.

2.9.1 Operative Therapie

Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie beinhaltet neben der Entfernung der Prostata auch die Entfernung der Samenbläschen sowie der Ampullen der Ductus deferentes. Meist wird hierbei ein retropubischer, extraperitonealer Zugang bevorzugt, da über die hierzu durchgeführte mediane Unterbauchlaparatomie simultan eine pelvine Lymphadenektomie mit durchgeführt werden kann. Nach subtiler Freilegung der Prostata und Durchtrennung des ventralen Venenplexus wird die Prostata am Apex unter maximaler Schonung des M. sphinkter urethrae externus von der Urethra abgesetzt. Im Weiteren folgt das Ablösen der Prostata vom Blasen Hals sowie die Anlage einer Anastomose zwischen Blase und Urethra [66]. Bei der historisch zuerst durchgeführten, jedoch nur noch in wenigen Zentren praktizierten perinealen Radikaloperation erfolgt die Freilegung und Entfernung der Prostata über einen Dammschnitt in Steinschnittlagerung [67]. Zum simultanen Lymphknotenstaging kann dieser Eingriff mit einer laparoskopischen Lymphadenektomie kombiniert werden.

Auch wenn die radikale Prostatektomie im kurativen Ansatz auf das lokalisierte Prostatakarzinom beschränkt ist, wird sie in Sonderfällen, wie z.B. bei besonders jungen Patienten, zunehmend auch als palliatives Konzept, nicht zuletzt zur Vermeidung lokaler Komplikationen, im Kontext mit einer Hormontherapie gewählt. Ein operatives Vorgehen sollte allgemeinen Empfehlungen zufolge der Patientengruppe mit einer Mindestlebenserwartung von > 10 Jahren vorbehalten bleiben, da mit zunehmendem Alter beziehungsweise relevanter Komorbidität das Risiko an diesen und nicht an den Folgen des Prostatakarzinoms zu versterben drastisch zunimmt [58].

Kategorie	10-Jahres-Gesamt- überleben	95-%-Konfidenz- Intervall
ASA 1	100 %	
ASA 2	81 %	67-90 %
ASA 3	69 % ^a	29-89 %
NYHA 0	86 %	74-92 %
NYHA 1	68 % ^b	32-88 %
NYHA 2+	65 % ^a	19-89 %
CCS 0	83 %	71-91 %
CCS 1	90 %	79-96 %
CCS 2+	70 %	34-89 %
Charlson-Score 0	86 %	72-93 %
Charlson-Score 1	85 %	69-94 %
Charlson-Score 2+	64 %	27-86 %

^a Nach 9 Jahren, ^b Nach 8 Jahren

ASA: Klassifikation des körperlichen Status der American Society of Anesthesiologists

NYHA: Klassifikation der Herzinsuffizienz der New York Heart Association

CCS: Klassifikation der Angina pectoris der Canadian Cardiovascular Society

Tab. 1 10-Jahres-Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie mit 95-%-Konfidenzintervallen bei Patienten der Altersgruppe von 65,0-69,9 Jahren (n=414), unterteilt nach verschiedenen Komorbiditätsklassifikationen, aktualisiert nach Fröhner et al. (2005). In der Gesamtstichprobe (n=1302) lag das mittlere Follow-up der überlebenden Patienten bei 5,5 Jahren aus Uroonkologie Edition 4., Verlag Springer Berlin Heidelberg, 2007

Pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der Prostatektomie

Liegt bei dem zu operierenden Patienten ein PSA-Wert < 10ng/ml und eine Gleasonsumme der Biopsien < 7 vor, ist ein lymphogene Metastasierung unwahrscheinlich [68]. Bei Patienten mit höheren PSA- und Gleasonwerten, welche im kurativen Ansatz einer radikalen Prostatektomie zugeführt werden, wird die simultane Durchführung einer lokoregionären Lymphadenektomie empfohlen. Die Lymphadenektomie wird hierbei als Diagnostikum angesehen. Im Falle

von tumorpositiven Lymphknoten (N+) ist meist von einem systemischen Progress des Prostatakarzinoms auszugehen. Nichtsdestotrotz konnten bei Patienten nach radikaler Prostatektomie mit Nachweis von positiven Lymphknoten durch die Einleitung einer simultanen Hormontherapie karzinomspezifische 10-jahres Überlebensraten von 80 % erreicht werden [69].

Bislang gibt es keine einheitlichen Richtlinien, wann und in welchem Ausmaß eine Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte. In den meisten Kliniken wird eine sogenannte „Standard“-Lymphadenektomie durchgeführt, welche die Dissektion der Fossa obturatoria zwischen A. iliaca externa und A. obturatoria beinhaltet. Über die Durchführung einer „ausgedehnten“ Lymphadenektomie unter Einbeziehung der Lymphknotenstationen entlang der A. iliaca interna, A. iliaca externa A. iliaca communis sowie der präsakralen Lymphabflusswege wird derzeit kontrovers diskutiert [70]. Ob eine ausgedehnte Lymphadenektomie bei Lymphknotenbefall auch einen Überlebensvorteil betroffener Patienten mit sich bringt, ist derzeit nicht eindeutig belegt [71].

Nervschonende radikale Prostatektomie

Neben dem onkologischen Langzeitergebnis ist für den Patienten nach der postoperativen Rekonvaleszenz unmittelbar die Lebensqualität von größtem Interesse. Große soziale Einschränkungen erleben Patienten mit postoperativer Belastungsharninkontinenz. Ebenso kann der Verlust der Erektionsfähigkeit zu unmittelbaren psychischen und familiären Problemen führen. Nachdem in anatomischen Studien der frühen 1980er Jahre ein dorsolateral der Prostata gelegenes Gefäß-Nervenbündel identifiziert und eine Operationstechnik entwickelt werden konnte, die dessen Erhaltung erlaubt [72], wird bei selektionierten Patienten mit geringem Risiko eines extrakapsulären Prostatakarzinomwachstums ein nervschonendes operatives Vorgehen angestrebt. Die in genanntem Gefäß-Nervenbündel verlaufenden Nervenfasern ziehen zum Apex der Prostata und weiter zu den Schwellkörpern. Sie sind in entscheidendem Maße für die penile Erektion verantwortlich. In den letzten Jahren wurden die Operationsverfahren zunehmend verfeinert und weiterentwickelt, was

zu besseren postoperativen Potenz- und Kontinenzraten geführt hat [73, 74]. In mehreren prospektiven Erhebungen konnte die Effizienz der nervschonenden Operationstechnik dargelegt werden [75, 76].

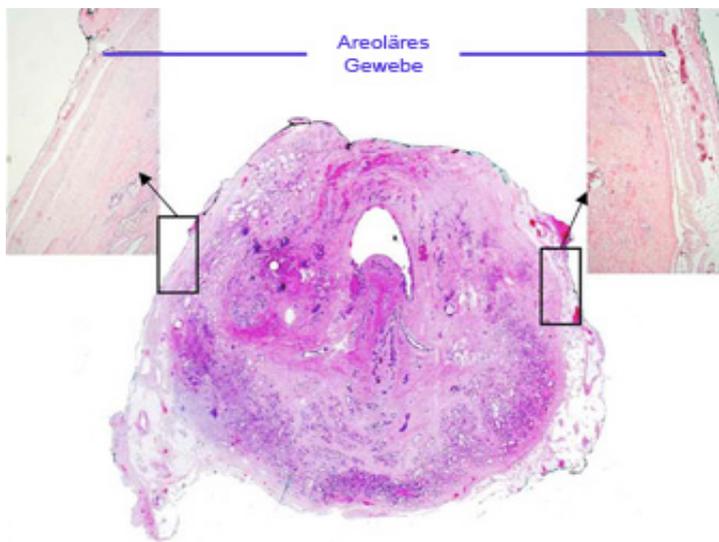
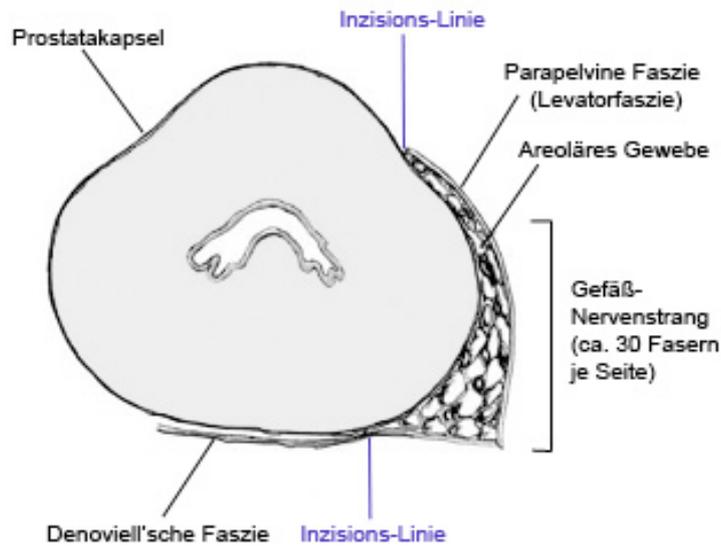


Abb. 12 Zwischen der parapelvinen Faszie und der Prostatakapsel befindet sich das sog. areoläre Gewebe, welches Fett, Bindegewebe, Venen und Lymphgefäße enthält. Zudem befinden sich in dieser Schicht durchschnittlich 30 Nervenfasern auf jeder Seite [77].

Befragt man Patienten ein Jahr nach beidseitig nerverhaltender radikaler Prostatektomie und fasst Männer mit und ohne Einnahme von erektionsfördernden Medikamenten (PDE-5-Inhibitoren) zusammen, so berichten zwischen 86 und 90 % über erektile Funktion. Wurde nur eine unilaterale Nervschonung durchgeführt, reduzieren sich diese Zahlen auf ca. 76 %. Ohne Erektionsfördernde Medikamente sind ca. 56-68 % der Männer nach bilateraler und ca. 30-47 % nach unilateraler Nervschonung potent und benötigen auch keine sonstigen Hilfsmittel. Erwartungsgemäß sind die funktionellen Ergebnisse vom Patientenalter, der präoperativ bestehenden Potenzsituation sowie der Erfahrung des Operateurs abhängig [78]. Die selben Parameter sollten auch bei der Selektion von Patienten zum nerverhaltenden Vorgehen berücksichtigt werden.

Neben dem potenzerhaltenden Effekt scheint die nervschonende Operationsvariante auch positiven Einfluss auf die postoperative Kontinenz zu haben. Dabei stellt sich in der Literatur die postoperative Kontinenz signifikant besser dar als ohne Nervschonung [79, 80]. Je nach Instrument der Kontinenzevaluation (Fragebogen, Patienteninterview, standardisierte Evaluationsbögen), OP-Technik sowie Alter der operierten Patienten liegt die ermittelte postoperative Kontinenz nach einem Jahr zwischen 80 und 96 % [79, 81, 82].

Da sich das Prostatakarzinom mit fortschreitender Entdifferenzierung und zunehmendem Wachstum häufig entlang der Perineuralscheiden ausbreitet, besteht bei extrakapsulär wachsenden Tumoren und nerverhaltender Operationstechnik potentiell ein erhöhtes Risiko positiver Absetzungsränder und damit eine anzunehmende Verschlechterung der onkologischen Situation hinsichtlich Tumorrezidiv, bzw. -Progress und eventuell des karzinomspezifischen Überlebens [83, 84]. Daher wird die Durchführung der Nerverhaltung aktuell nur bei Patienten mit klinischem Stadium T1c, einem Gleasonscore <7 und einem PSA-Wert <10ng/ml empfohlen [62]. Genauere Einschätzungen des Risikos eines extrakapsulären Wachstums bieten die empfohlenen Partin-Tabellen bzw. die Hamburger CART-Analyse [85] sowie ein Regressionsmodell aus der

gleichen Arbeitsgruppe [86]. Zudem bieten sie den Vorteil der Risikoabschätzung pro Prostataseite. Als zusätzliche Absicherung zur Vermeidung eines positiven Absetzungsrandes in Zusammenhang mit der Nerverhaltung werden intraoperative Schnellschnittuntersuchungen des lateralen Aspektes der Prostata empfohlen [87]. Bei mikroskopisch nachweisbarem Kontakt des Tumors mit der Prostatakapsel wird dann intraoperativ der Entschluss zur sekundären Entfernung des Nervenstranges gefasst.

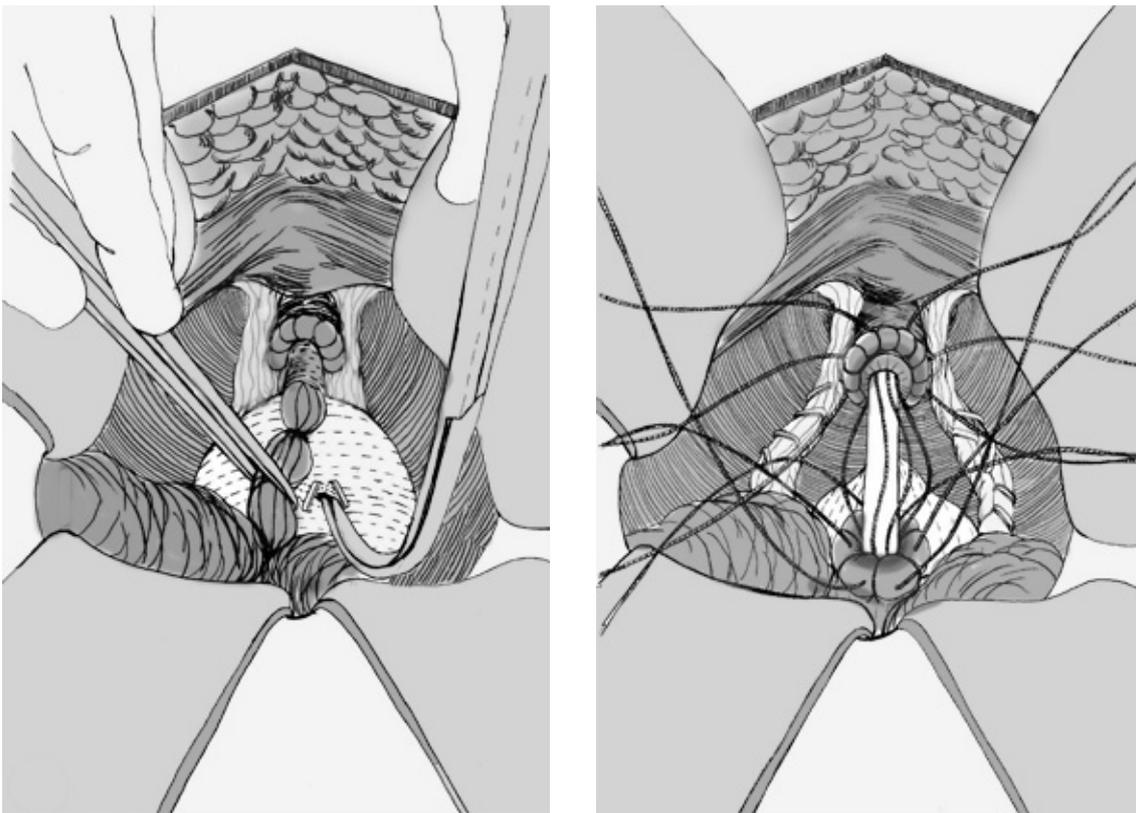


Abb.13 Operationssitus im Rahmen der radikalen retropubischen Prostatektomie nach bilateraler Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels: **a** vor Entnahme der Prostata; **b** nach Entnahme der Prostata; Ansicht von cranial [77]

Planung der Nerverhaltung

Da der Gefäß-Nervenstrang der chirurgischen Prostatakapsel und somit der peripheren Zone der Prostata als Hauptmanifestationsort des Prostatakarzinoms unmittelbar anliegt und häufig ein perineurales Ausbreitungsmuster beim Prostatakarzinom beobachtet wird, liegt die

Befürchtung nahe, dass es bei der nerverhaltenden Prostatektomie eher zur unvollständigen Karzinomresektionen kommen kann als bei vollständiger Mitentfernung des gefäß- und nervführenden periprostatichen Gewebes. Wünschenswert wäre aus diesem Grund die exakte Vorhersehbarkeit der Karzinomausdehnung und einer möglichen Kapselüberschreitung. Da es diesbezüglich keine alleinigen zuverlässigen Diagnostikmöglichkeiten zum Beispiel mittels Bildgebung gibt, haben sich statistische Vorhersagemodelle und Nomogramme in der Urologie etabliert, die unter Berücksichtigung verschiedener zur Verfügung stehender Parameter die Wahrscheinlichkeit eines kapselüberschreitenden Wachstums ermitteln. Die mit diesen Nomogrammen errechnete prozentuale Wahrscheinlichkeit eines extrakapsulären Tumorwachstums bildet die Grundlage zur Entscheidung über die zu wählende Operationstechnik.

Bei Patienten mit diskrepanten Befunden zwischen Biopsie- und Tastbefund oder unzureichender Beschreibung der Biopsie-Entnahmeorte bzw. unvollständiger pathologischer Angaben dienten als zweite Säule in der vorliegenden Studie am präoperativen Tag weit laterale entnommene Re-Biopsien. Fanden sich hier Karzinomanteile mit führender Gleason-4-Differenzierung wurde auf der entsprechenden Seite von einer Nerverhaltung abgesehen. Im Falle tumorfreier Re-Biopsien wurde auf der entsprechenden Seite nerverhaltend operiert. In nicht eindeutigen Fällen oder bei intraoperativ auffälligem Tastbefund wurde die Entscheidung über einen Nerverhalt anhand intraoperativer Schnellschnitte getroffen.

Nomogramme und Regressionsmodelle

Zur Planung der Nerverhaltung wurde bei den in dieser Studie ausgewerteten Patienten das in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf von Steuber et al. entwickelte Nomogramm zur seitengetrenten Vorhersage von extraprostatichem Tumorwachstum [88] verwendet. Das Nomogramm wurde an 1.118 Patienten, welche sich einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen haben, validiert, wobei die untersuchten 2.236 Prostatahälften jeweils separat

ausgewertet wurden. Als Prädiktoren wurden das klinische Stadium, der vor Therapiebeginn bestimmte PSA-Wert, die Gleason-Summe der Biopsate, der prozentuale Anteil der positiven Stanzylinder sowie der tumorbefallene Anteil einer jeweiligen Stanzbiopsie herangezogen. Insgesamt ergab sich eine seitenspezifische Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Prostatakarzinoms von 84 %.

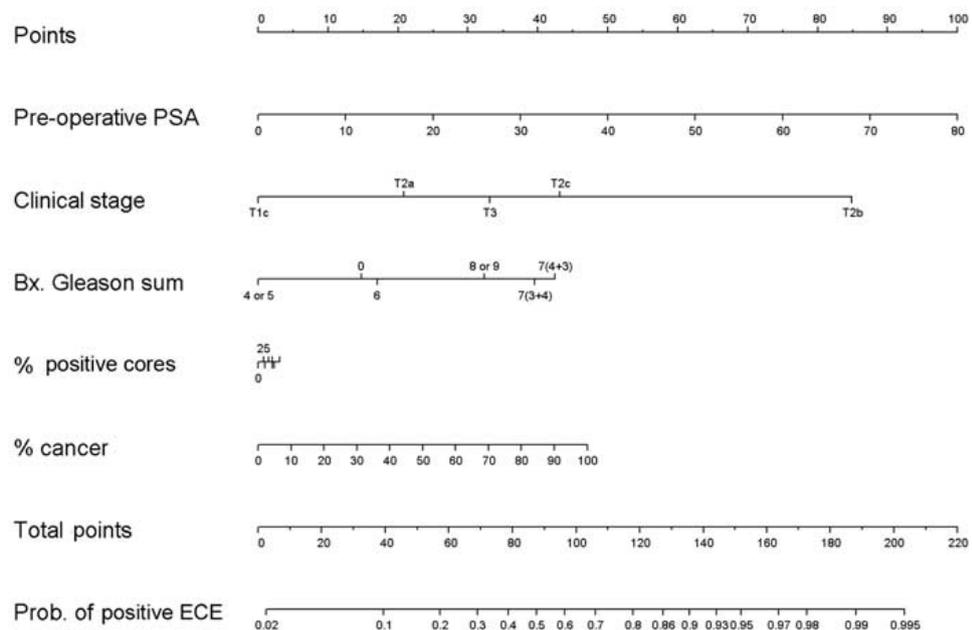


Abb. 14 Nomogramm zur Vorhersage des seitengetrenten Risikos für das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Prostatakarzinoms nach Steuber et al. [86]. Anwendung: Aufsuchen des für den jeweiligen Patienten zutreffenden PSA-Wertes auf der PSA-Achse. Zeichnen einer senkrechten Linie bis zur Punkte Achse und Notieren der Punktzahl. Diesen Prozess für zwei weitere Prädiktoren wiederholen und die Punkte summieren. Anschließend Aufsuchen der errechneten Summe auf der Gesamtpunkt-Achse und Ablesen des darunterliegenden prozentualen Risikos für das Vorliegen eines kapselüberschreitenden Karzinoms

Schnellschnitte

Wie oben erwähnt basierte die Entscheidung über die Nerverhaltung auch auf intraoperativ entnommenen Schnellschnitten. Hierbei wurde nach primär beidseitig nerverhaltender Prostatektomie das Prostatektomiepräparat farbmarkiert und die laterodorsal den Gefäßnervenbündeln anliegende Konvexität der Prostata als Schnellschnittpräparat zur pathologischen Begutachtung versandt (Abb. 15). Im Falle tumorfreier Absetzungsränder wurden die Gefäßnervenstränge in situ belassen. Andernfalls erfolgte die sekundäre Resektion des Gefäßnervenstranges auf der entsprechenden Seite.

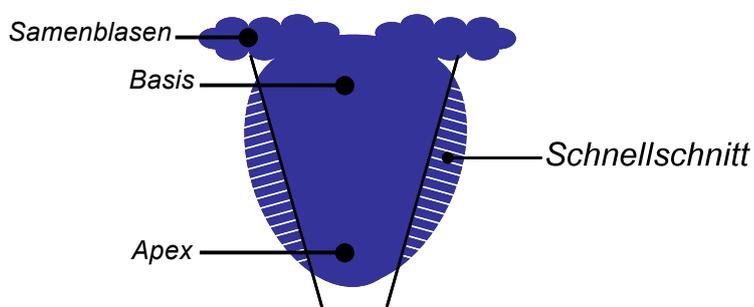


Abb. 15 Schematische Darstellung der intraoperativen Schnellschnitt-Entnahme

Laparoskopische Prostatektomie

Auch konventionell laparoskopisch und roboterassistiert (DaVinci) lassen sich allen Vermutungen zur Folge onkologisch gute Operationsergebnisse erzielen [89]. Da es sich noch um relativ junge Verfahren mit dementsprechend kürzerer Nachbeobachtungszeit handelt, stehen Studien zur endgültigen Beurteilung der funktionellen und onkologischen Ergebnisse noch aus. Mit geringen Komplikationsraten und einem sehr geringen Blutverlust können die laparoskopischen Verfahren als sicher eingestuft werden [90, 91]. Nachteilig erscheinen die relativ langen Lernkurven mit längerer Operationszeit insbesondere bei der transperitonealen Technik sowie

die höheren Kosten der Ausstattung. Dementsprechend bleiben diese Verfahren häufig größeren Zentren vorbehalten.

2.9.2 Strahlentherapie

Nicht nur operativ sondern auch radioonkologisch stehen mit modernen Techniken kurative Therapieoptionen zur Verfügung. Zu nennen sind hier besonders die dreidimensional (3D-) geplante konformale Radiotherapie, die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), die High-dose-rate- (HDR) sowie die Low-dose-rate- (LDR) Brachytherapie. Allen Verfahren gemeinsam ist die Möglichkeit einer Dosisescalation am Zielorgan Prostata unter möglichst großer Schonung des umliegenden Gewebes zur Vermeidung von Nebenwirkungen.

Perkutane Strahlentherapie

Bei der 3D-geplanten konformalen Strahlentherapie wird bei dem Patienten ein kompletter CT-Datensatz des Beckens zur individuellen Berechnung der Zielvolumina der Prostata sowie der gesunden Organe zugrunde gelegt. Dies ermöglicht die fraktionierte Applikation höherer Strahlendosen (bis zu 78Gy) mit großer Präzision [92]. Bei der IMRT wird durch eine Dosismodifikation innerhalb der einzelnen Bestrahlungsfelder eine weitere Verbesserung der Dosisleistung erreicht. Da die Berechnung der und Durchführung der IMRT sehr aufwendig ist, ist ihr Einsatz auf wenige Zentren in der Bundesrepublik beschränkt.

Brachytherapie

Die Strategie der Brachytherapie umfasst das Erreichen hoher Strahlendosen durch interstitielle Strahlenquellen, welche entweder durch die temporäre ¹⁹²Iridium-Afterloadingtherapie [93] sowie permanente ¹²⁵Jod oder ¹⁰³Palladium-Seedimplantation (LDR-Brachytherapie) erfolgen kann. Diese Brachytherapien können wiederum entweder als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung durchgeführt werden [92].

Nebenwirkungen und Komplikationen der Strahlentherapie

Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie beinhalten überwiegend komplett reversible Symptome wie Miktionsbeschwerden und Diarrhoen bedingt durch entzündliche Reaktionen der Harnblase und des Darmes. Chronische Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie wie chronische Zystitis, Urethrastrikturen, Proktitis und Darmulzerationen werden nach der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in Grad 1-4 unterteilt. Die Häufigkeit mittelgradiger oder schwerer Komplikationen (Grad 3 und 4) variiert je nach Strahlenverfahren und Art der Evaluation und wird in der Literatur zwischen 6 und 10 % angegeben [94]. Über eine radiogene erektile Dysfunktion berichten ca. 45-65 % der strahlentherapeutisch behandelten Patienten [95]. Ein posttherapeutischer Harnverhalt durch Blutung oder Ödem stellt eine besondere Form der Komplikation der Brachytherapie dar. Ein großes Prostatavolumen sowie obstruktive Miktionsbeschwerden stellen daher relative Kontraindikationen zur Durchführung einer Brachytherapie dar. Patienten mit einer prätherapeutischen TUR-P sind für das Auftreten von Urethrastrikturen prädestiniert [92].

2.9.3 Abwartendes Management des Prostatakarzinoms

Zahlreiche Studien lassen einen häufig indolenten Krankheitsverlauf gut differenzierter Tumoren erahnen [96]. Daher haben sich zwei abwartende Strategien entwickelt, welche das Ziel der Vermeidung von invasiven oder belastenden Therapien bei klinisch vermutlich insignifikanten Tumoren haben.

Beim „watchful-waiting“ (WW) wird das Prostatakarzinom durch PSA-Tests und körperliche Untersuchung regelmäßig kontrolliert. Bei biochemisch nachgewiesenem Progress der Erkrankung wird eine Hormonentzugstherapie eingeleitet. Dadurch wird der Krankheitsverlauf verzögert, eine Heilung wird jedoch zu keinem Zeitpunkt der Therapie angestrebt.

Hiervon unterscheidet sich die Therapie der „active surveillance“ (AS) grundsätzlich. Bei diesem Konzept wird versucht durch forcierten Einsatz der zur Verfügung stehenden Früherkennungsmaßnahmen klinisch insignifikante Prostatakarzinome zu identifizieren. Patienten mit einer niedrigen Tumorlast sollen erst bei Krankheitsprogress kurativ behandelt werden.

Entscheidend für das abwartende Management ist eine entsprechende Patientenselektion. Diesbezüglich gibt es zahlreiche Studien mit unterschiedlichen Kriterien zur Einstufung des Progressionsrisikos der einzelnen Tumoren. Aktuell gängige Kriterien sind eine Gleason-Summe von maximal 6, ohne Gleason-4 oder -5-Differenzierung, ein PSA-Wert kleiner 10ng/ml sowie ein klinisches Stadium T1 oder T2a. Häufig diskutiert wird auch der Einschluss zusätzlicher Kriterien wie der PSA-Dichte (diese sollte $< 0,15$ sein), einem Befall von weniger als 33 % der entnommenen Biopsien. Ebenfalls in der Diskussion steht der Einfluss eines Tumorbefalls von mehr als 50 % einer jeweiligen Biopsien sowie die PSA-Kinetik.

2.9.4 Antihormonelle Therapie des Prostatakarzinoms

Bekanntermaßen leistet das Hormon Testosteron bzw. seine aktivierte Form, Dihydrotestosteron, einen nicht unerheblichen Beitrag zur Regulation der Zellproliferation [97]. Bereits 1949 konnte durch Huggins und Hodges nachgewiesen werden, dass die Wachstumsrate von Prostatakarzinomen durch Androgenentzug beeinflussbar ist [98, 99]. Ende der 1960er Jahre wurde in einer Placebo- kontrolliert durchgeführten Studie der Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACUR) der Nutzen der Androgendeprivation an tausenden Patienten eindrucksvoll objektiviert [100]. Seither hat sich die antiandrogene Therapie als Palliativtherapie des systemischen Prostatakarzinoms etabliert und wird zudem als neo-adjuvante- und/oder adjuvante Ergänzung zu lokalen Behandlungsformen in klinischen Studien untersucht. Zahlreiche Substanzgruppen und Einzelsubstanzen sind seither entwickelt worden. Verschieden Applikationsformen sowie -Sequenzen, -Kombinationen und der beste Zeitpunkt zur Initiierung einer antihormonellen Therapie sind aktuell Gegenstand der Forschung.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus zur Prostatektomie an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf oder die zugehörige Martiniklinik als spezialisiertes Zentrum in den Jahren 1992 bis 2007 überwiesenen Patienten. Nach entsprechenden Voruntersuchungen hinsichtlich des Operationsrisikos, Aufklärung und Überprüfung der Operationsindikation wurden die Patienten einer radikalen retropubischen Prostatektomie zugeführt.

Analysiert wurden in dieser retrospektiven Studie exklusiv Prostatakarzinom-Patienten, die nach Durchführung einer radikalen Prostatektomie im endgültigen Prostatektomiepräparat ein histologisch gesichertes extrakapsuläres Karzinomwachstum aufwiesen.

Unmittelbar perioperativ wurden die Prostatektomiepräparate durch den jeweiligen Operateur beziehungsweise den Assistenten subtil farbmarkiert und zur histologischen Begutachtung in das pathologische Institut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf versandt. Nach kompletter histologischer Aufarbeitung in drei Millimeter Großflächenschnitten entsprechend dem Stanford-Protokoll [101] wurde neben der Standard-TNM-Klassifikation [54] und dem Gleasongrading [55] auch tertiäre Gleasondifferenzierungen, der maximale Tumordurchmesser, Lymph- und Blutgefäßinvasion sowie besonders differenziert der Status der Absetzungsebenen begutachtet.

Insgesamt erfolgte bei 1.561 Patienten der Nachweis eines extrakapsulären Prostatakarzinomwachstums. Diese Patientendaten wurden der weiteren retrospektiven Auswertung zugeführt.

Die schriftliche Einverständniserklärung zur statistischen Datenauswertung gaben die Patienten jeweils bei der stationären Aufnahme ab.

3.1.1 Erster Studienendpunkt – Biochemisches Rezidiv

Nach radikaler Prostatektomie im kurativen Ansatz erwartet man ungefähr ab dem 21. bis 30. postoperativen Tag einen Abfall des PSA-Wertes unterhalb der Nachweisgrenze [102]. Ein Wiederanstieg des PSA-Wertes deutet auf ein Rezidiv des Prostatakarzinoms, sei es lokal oder systemisch, hin. Es liegen unterschiedliche Definitionen vor, ab welchem PSA-Wert man von einem biochemischen Rezidiv spricht und dementsprechend ggf. eine weiterführende Therapie einleitet. Gängig ist die Annahme eines biochemischen Rezidivs ab einem Wert von 0,2 ng/ml und weiter steigenden PSA-Werten in der Folge. Es gibt jedoch auch Anlass zu der Annahme, dass bereits geringere Werte, welche in so genannten ultrasensitiven Testverfahren erhoben werden, Frühzeichen eines Rezidivs sein können [103]. In der vorliegenden Arbeit wurde ein biochemisches Rezidiv ab einem PSA-Wert > 0,1ng/ml und steigenden Werten angenommen.

3.1.2 Zweiter Studienendpunkt – Funktionelle Ergebnisse

Unter dem funktionellen Aspekt nach radikaler retropubischer Prostatektomie werden Harnkontinenz und Potentia coeundi zusammengefasst. Als kontinent gelten Patienten, bei denen es zu keinem unwillkürlichen Harnverlust kommt; als potent gelten diejenigen Männer mit für die Penetration im Rahmen des Geschlechtsverkehrs ausreichender Erektion. In dieser Studie wurde die Kontinenz anhand benötigter Vorlagen ermittelt. Patienten ohne Bedarf an Vorlagen, bzw. diejenigen, welche lediglich zur Sicherheit bis maximal eine Vorlage pro 24 Stunden benutzen, wurden als kontinent gewertet. Die Potenz wurde mit dem standardisierten und international validierten Fragebogen „International Index of Erectile Function (IIEF)“ in der 5-items Version ermittelt. In item 2 dieses Fragebogens wird abgefragt, ob die Erektion für eine Penetration der Partnerin ausreichend ist. Wurde dies bejaht, wurden die Männer in dieser Studie als potent gewertet.

3.2 Erhebung der Patienten- und Nachbeobachtungsdaten

Die Erhebung der ausgewerteten Patientendaten stützt sich im Wesentlichen auf das in der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf etablierte und zur Dokumentation von Forschungsdaten zugelassene Datenbanksystem „UrolData“, basierend auf dem FileMaker®-System. In dieser Datenbank werden sämtliche Patientencharakteristika, Untersuchungsbefunde, operative Daten, histologische Befunde sowie Nachbeobachtungsdaten digital erfasst und stehen der wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung.

Die präoperativen Daten sowie extern erhobenen Untersuchungsbefunde wurden im Rahmen der Erstvorstellung prospektiv in die Datenbank eingespeist. Die operativen Daten, wie gewählte Operationstechnik, Blutverlust, Schnellschnittergebnisse sowie ggf. die Befunde der am präoperativen Tag durchgeführten Re-Biopsien wurden durch den Operateur erfasst. Nach Eingang des endgültigen histologischen Befundes wurden diese durch die behandelnden Stationsärzte beziehungsweise durch Dokumentationsassistenten ebenfalls in die Datenbank eingegeben.

Die Nachbeobachtungsdaten wurden mit standardisierten Fragebögen drei und zwölf Monate nach radikaler retropubischer Prostatektomie abgefragt. Es wurden hierfür international validierte Fragebögen zur Kontinenz (International Continence Society [ICS]), zur Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life QoL C30) sowie zur erektilen Funktion (International Index of Erectile Function [IIEF]) verwendet. Zudem wurden klinikintern standardisierte Fragen zur Menge der verwendeten Vorlagen gestellt. Fehlende oder ergänzende Daten und Informationen wurden in telefonischen Interviews mit den Patienten selbst oder aber, nach entsprechender Zustimmung durch den Patienten, bei den jeweils behandelnden Urologen erfragt.

Zur Definition der Endpunkte siehe 3.1.1 bzw. 3.1.2.

3.3 Statistische Auswertung und Methoden

Neben deskriptiven Analysen zum Vergleich der Gruppen zwischen Nerverhaltung und nicht Nerverhaltung wurden die Methode nach Kaplan Meier [104] sowie multivariable Cox'sche-Regressionsmodelle [105] zur statistischen Auswertung benutzt. Anhand des logistischen Regressionsmodells nach Cox ist man in der Lage neben den statistischen Signifikanzen, welche die Identifikation von Risikofaktoren zulässt, die Hazard-Ratio zu ermitteln, welche wiederum die Wichtung des jeweiligen Risikofaktors ausdrückt.

Das Signifikanz-Niveau wurde bei einem p-Wert von 0,05 angesetzt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software „SPSS Statistics“ in der Version 17.0 der Firma SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, sowie „S-Plus“ in der Version 8.0 der Firma TIBECO Software Inc., Palo Alto, California, USA und JMP 8.01 der Firma SAS, Cary, USA.

4 ERGEBNISSE

4.1 Endpunkt 1 – Onkologisches Ergebnis

Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 30 Monaten, Median 19 Monate. Als Endpunkt der Nachbeobachtung hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses wurde das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (Definition siehe 3.1.1) angenommen. Die Nachbeobachtungszeit lag somit bei minimal 0 und maximal 177 Monaten nach radikaler retropubischer Prostatektomie.

4.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 63 Jahren, der Median ebenfalls. Der jüngste eingeschlossene Patient hatte ein Alter von 42, der älteste von 79 Jahren.

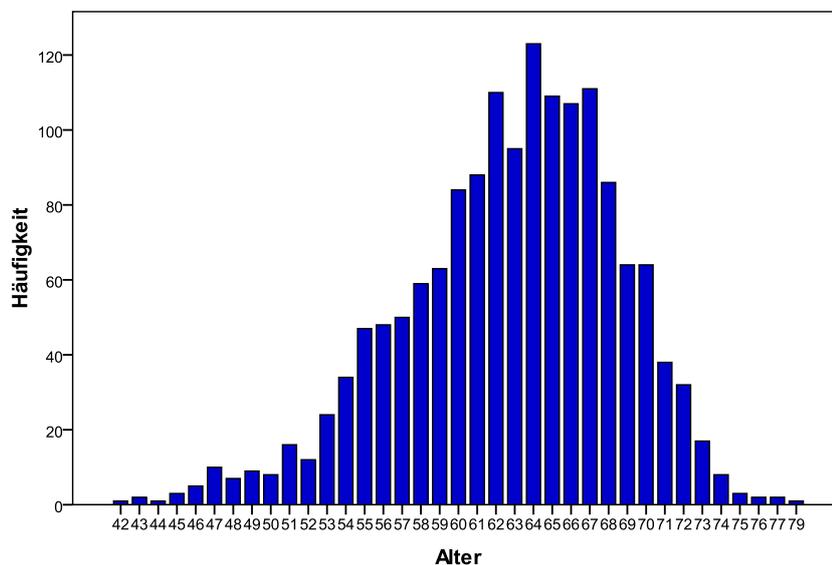


Abb. 16 Altersverteilung der Patienten im untersuchten Kollektiv

4.1.2 PSA-Werte

Die präoperativ bestimmten PSA-Werte lagen im Minimum bei 1,2ng/ml, im Maximum bei 51,3ng/ml. Der mediane PSA-Wert wurde mit 8,72ng/ml bestimmt.

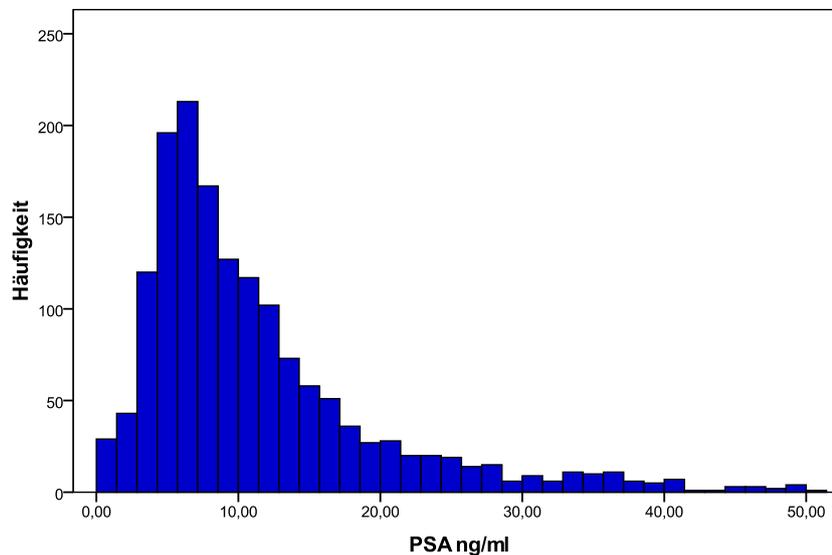


Abb. 17 PSA-Verteilung der Patienten im untersuchten Kollektiv

4.1.3 Präoperative Biopsien und Gleason-Score

Als gewichtigstes Kriterium zur Planung der Nerverhaltung wurde der Karzinombefall in den Prostatabiopsien herangezogen. Bei inkompletten Angaben externer Histologie-Befunde, insbesondere bei fehlender Lokalisationsangabe, diskrepanten Ergebnissen zwischen histologischem, klinischem und laborchemischem Befund oder fehlenden pathologischen Angaben hinsichtlich Gleason-Score oder Befall der einzelnen Stanzzyylinder, wurde die Prostatabiopsie am Tag vor geplanter Operation wiederholt. Hierbei wurden sechsfach Biopsien weit lateral entnommen. Diese sogenannten Cito-Biopsien wurden bei 223 Patienten (14,3%) erforderlich. Reguläre und präoperative Biopsien zusammengefasst, wurden im Mittel 6,95 (6-28) Biopsiezyylinder entnommen.

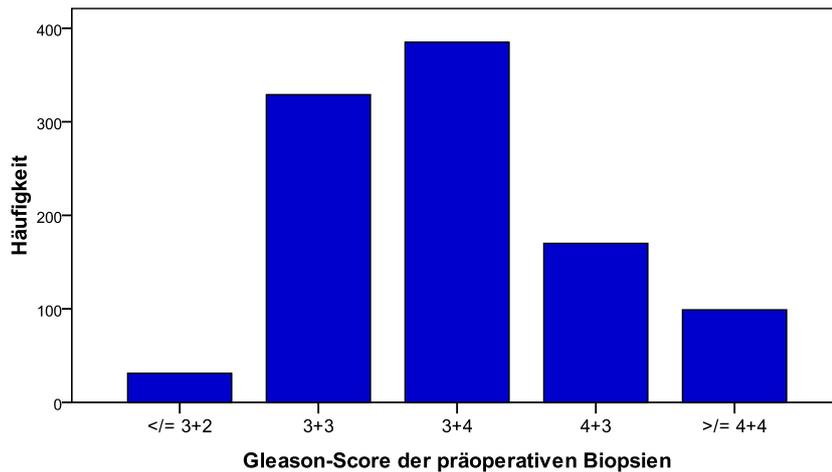


Abb. 18 Gleason-Score der präoperativen Biopsien

4.1.4 Durchgeführte Operationstechnik

Als Selektionskriterium für die ausgewerteten Patientendaten wurde der Nachweis eines kapselüberschreitenden Prostatakarzinoms herangezogen. Dieses wurde histologisch bei allen 1.561 Patienten gesichert. Dabei wiesen 1.117 Patienten (71,6 %) eine unilaterale Kapselpenetration des Karzinoms auf, bei 444 Patienten (28,4 %) lag eine bilaterale Kapselüberschreitung vor.

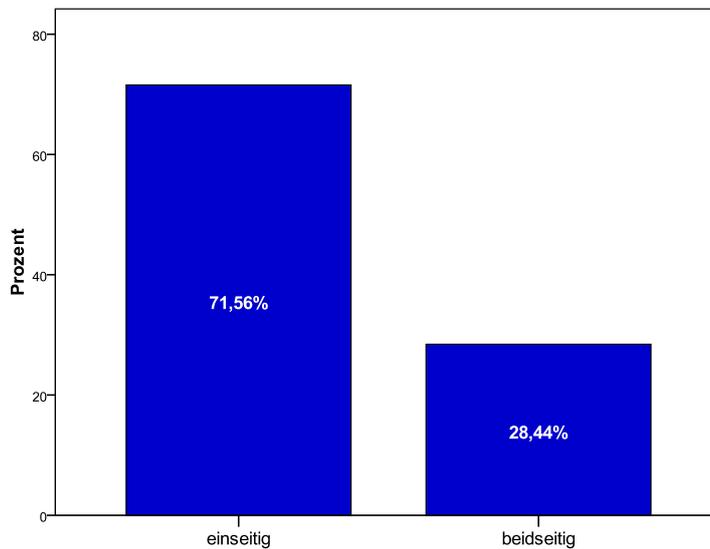


Abb. 19 pT3 Verteilung (%) von einseitiger bzw. beidseitiger Kapselüberschreitung durch das Prostatakarzinom

Unter Berücksichtigung der oben genannten Entscheidungskriterien zur Nerverhaltung konnten 975 (62,5 %) nerverhaltend (einseitig oder beidseits) operiert werden. Bei 586 Patienten (37,5 %) ließ die lokale Tumorsituation keine Nerverhaltung zu.

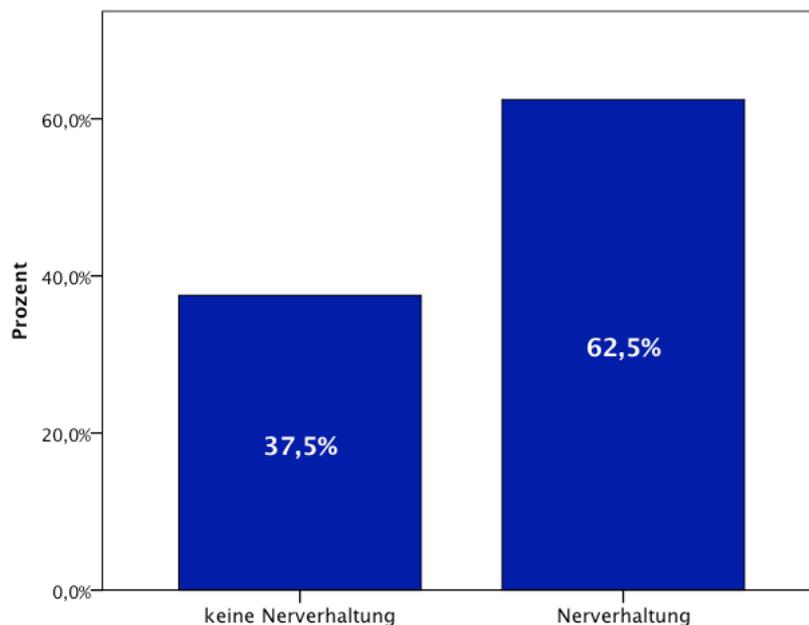


Abb. 20 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Operationstechniken

4.1.5 Histologische Befunde

In der pathologischen Befundung der Prostataktomiepräparate ergab sich in 50 Fällen (3,2 %) ein Gleason-Score $\leq 3+2$. Der Gleason-Score 3+3 wurde in 134 Präparaten (8,6 %) diagnostiziert. Die häufigste Differenzierung betrug mit 883 Fällen (56,6 %) der Gleason-Score 3+4. Prognostisch ungünstigere Differenzierungen fanden sich mit Gleason-Score 4+3 bei 400 Patienten (25,6 %) sowie Gleason-Score $\geq 4+4$ bei 94 Patienten (6 %).

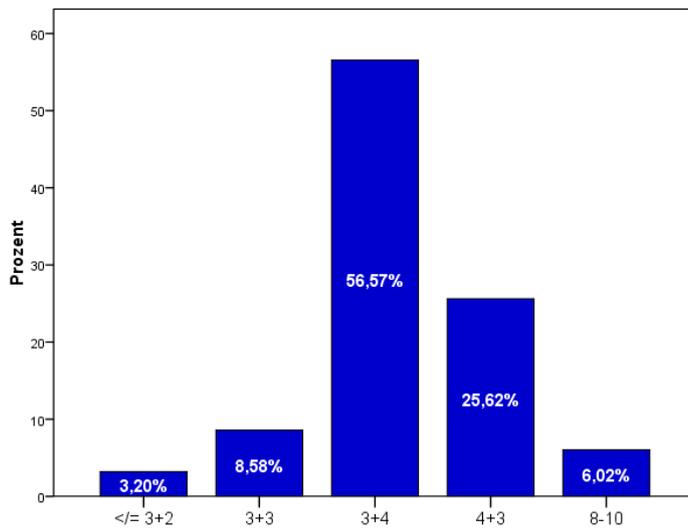


Abb. 21 Prozentuale Verteilung der Gleason-Scores in den endgültigen Prostatektomiepräparaten

Neben der Gleasondifferenzierung und der Kapselüberschreitung wurde besonderes Augenmerk auf die chirurgischen Absetzungsränder gelegt. Um eine möglichst exakte Beurteilung zu erzielen, wurden die Präparate unmittelbar postoperativ durch den Operateur bzw. den Assistenten seitengetrent farbmarkiert. Artifizielle Verletzungen der Prostatakapsel wurden selektiv markiert. Im untersuchten Patientenkollektiv lagen bei 1.010 der Präparate (64,7 %) tumorfreie chirurgische Absetzungsränder vor. Bei 407 Präparaten (26,1 %) wurde ein unifokal positiver Absetzungsrand gesichert. In 144 Fällen (9,2 %) lag ein beidseitig positiver chirurgischer Absetzungsrand vor.

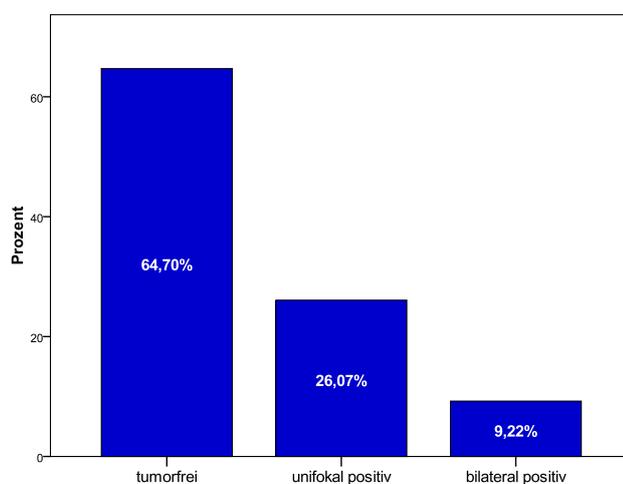


Abb. 22 Chirurgische Absetzungsränder im endgültigen histologischen Präparat

Als weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines biochemischen Tumorrezidivs wurde eine Samenblaseninfiltration des Prostatakarzinoms angenommen. Diese fand sich bei 518 der Patienten (33,2 %).

Eine Lymphadenektomie wurde nur bei 1.107 (70,9 %) der Patienten durchgeführt. 162 der lymphadenektomierten Patienten (10,4 %) wiesen dabei Lymphknotenmetastasen auf. Da nicht alle Patienten mit kapselüberschreitendem Prostatakarzinom lymphadenektomiert wurden, fand dieses Kriterium keinen Eingang in die statistische Auswertung.

4.1.6 Biochemisch rezidivfreies Überleben

Nach o.g. Kriterien erfuhren insgesamt 501 der 1.561 Patienten (32,1 %) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums ein biochemisches Rezidiv. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei 30 Monaten (Minimum: 0 Monate, Maximum 177 Monate). 33 % der Rezidive trat innerhalb der ersten drei Monate nach radikaler Prostatektomie auf.

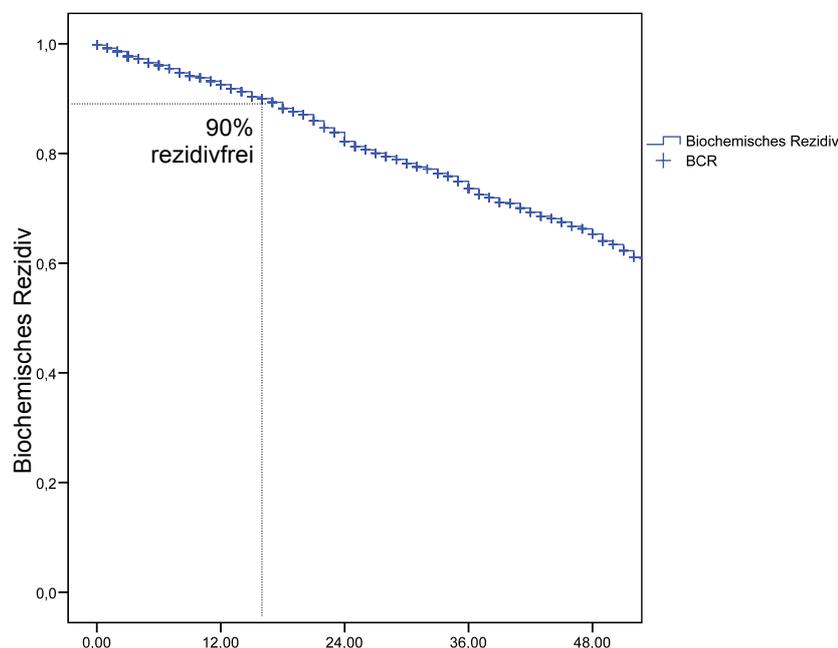


Abb. 23 Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei einem mittleren Follow-up von 30 Monaten (Median 19 Monate)

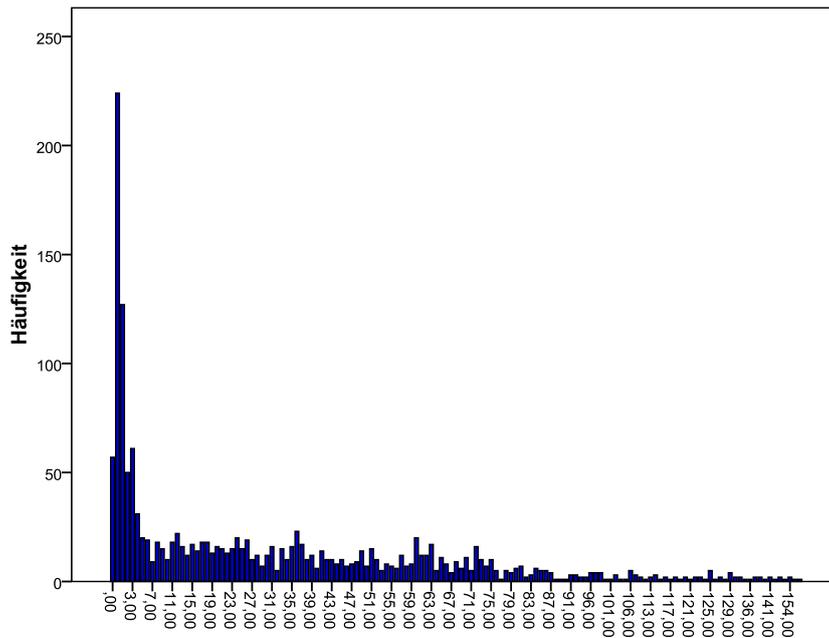


Abb. 24 Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs (PSA >0,1 ng/ml und steigend) nach radikaler Prostatektomie in Monaten

4.1.7 Biochemisch rezidivfreies Überleben stratifiziert nach OP-Technik

Im Folgenden wurde das biochemisch rezidivfreie Überleben stratifiziert nach den durchgeführten Operationstechniken mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Dabei sollte ein möglicherweise erhöhtes Rezidivrisiko bei nerverhaltenden Operationen aufgedeckt werden. Wie in 4.1.4 dargestellt, erhielten 586 Patienten (37,5 %) keine, 582 (37,28 %) eine einseitige und 393 (25,2 %) der Patienten eine beidseitig nerverhaltende Prostatektomie. Bei einem 95%igen Konfidenzintervall stellte sich im untersuchten Patientenkollektiv und bei mittlerer Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen dar (p-Wert 0,998).

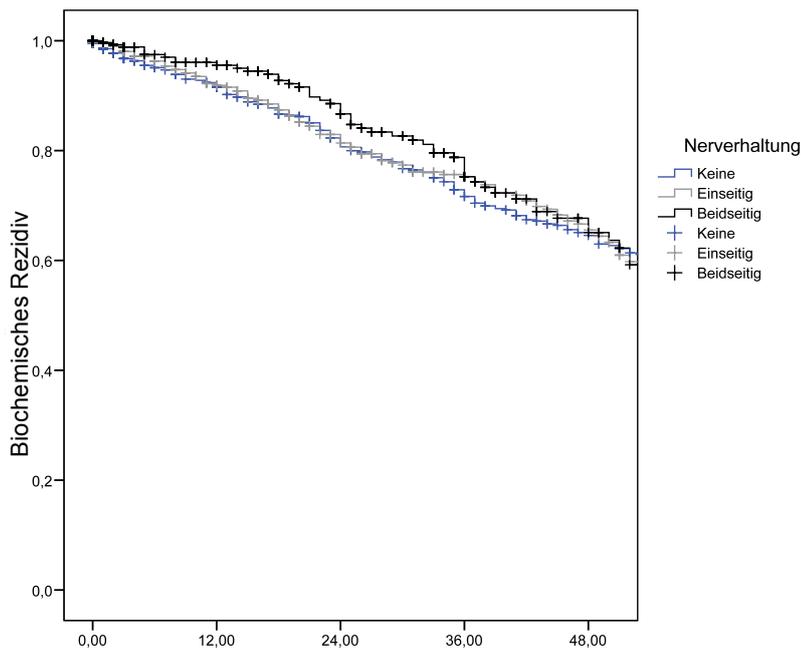


Abb. 25 Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des biochemisch rezidivfreien Überlebens bei einem mittleren Follow-up von 30 Monaten (Median 19 Monate) stratifiziert nach durchgeführtem Operationsverfahren

4.1.8 Multivariable Cox'sche Risikoanalyse für das Auftreten eines BCR

Zur weiteren Differenzierung wurde mittels multivariabler Cox'scher Regressionsanalyse der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf das Risiko ein biochemisches Rezidiv zu erleiden untersucht. Dabei wurde im Einzelnen überprüft, ob und in welchem Umfang der PSA-Wert, das Patientenalter, das Operationsjahr und damit die operative Erfahrung des Zentrums im Allgemeinen, die unterschiedlichen Gleason-Differenzierungen, der Status der chirurgischen Absetzungsränder, eine Tumordinfiltration der Samenblasen und die Nerverhaltungsstrategie positive bzw. negative Auswirkungen auf das Auftreten eines solchen biochemischen Rezidivs haben. Im Vergleich zum PSA-Wert zeigte sich für das Operationsjahr ein minimal erhöhtes relatives Risiko von 1,2 (p -Wert $<0,001$). Für eine Gleason-Differenzierung 3+3 im Vergleich zu $\leq 3+2$ im endgültigen histologischen Befund zeigte sich eine Erhöhung des relativen Risikos auf 1,9, allerdings mit einem nur grenzwertigen

Signifikanzniveau p-Wert 0,3. Bei der Gleason-Differenzierung 3+4 im Vergleich zu $\leq 3+2$ ergab sich eine Steigerung des relativen Risikos auf 4,4 bei einem p-Wert von 0,004. Erwartungsgemäß steigerte sich das relative Risiko für das Erleiden eines biochemischen Rezidivs mit zunehmend ungünstigeren Gleason-Differenzierungen. So ergab sich jeweils im Vergleich zur Gleason-Differenzierung $\leq 3+2$ bei Gleason-Score 4+3 ein relatives Risiko von 7,9 (p-Wert $< 0,001$) und bei Gleason-Score $> 4+3$ ein relatives Risiko von 11,3 (p-Wert $< 0,001$).

Ein Tumorbefall der chirurgischen Absetzungsränder oder eine Tumordinfiltration der Samenblasen war mit einer Erhöhung des relativen Risikos auf das 1,5-fache (p-Wert $< 0,001$) vergesellschaftet.

Während all die oben genannten Prädiktoren als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs identifiziert bzw. bestätigt werden konnten, stellte sich statistisch kein Zusammenhang zwischen durchgeführter Operationstechnik und Auftreten eines biochemischen Rezidivs dar. Im Vergleich der einseitig gegen nicht-nerverhaltend operierten Patienten errechnete sich ein relatives Risiko von 1,0 bei einem p-Wert von 0,9. Die beidseits neroverhaltend operierten Patienten erlitten mit einem relativen Risiko von 0,9 bei einem p-Wert von 0,7 ebenfalls nicht signifikant häufiger ein biochemisches Rezidiv.

Multivables Cox-Regressionsmodell		
Variable	RR	p-Wert
PSA	1,0	< 0,001
Operationsjahr	1,2	< 0,001
Gleason-Score	-	< 0,001
3+3 vs. \leq 3+2	1,9	0,3
3+4 vs. \leq 3+2	4,4	0,004
4+3 vs. \leq 3+2	7,9	< 0,001
> 4+3 vs. \leq 3+2	11,3	< 0,001
SMS: positiv vs. negativ	1,5	< 0,001
SVI: positiv vs. negativ	1,5	< 0,001
Nerverhaltung	-	0,9
einseitig vs. keine	1,0	0,9
beidseitig vs. keine	0,9	0,7

Tab. 2 Ergebnisse der multivariablen Cox'schen Regressionsanalyse für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie der unterschiedlichen Prädiktoren

4.2 Endpunkt 2 – Funktionelle Ergebnisse

Hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses ergab sich ein abweichender Nachbeobachtungszeitraum. Dieser lag im Mittel bei 49, im Median bei 50 Monaten. Keinen Eingang in die Auswertung der funktionellen Ergebnisse fanden all jene Patienten, welche sich im weiteren Verlauf nach radikaler Prostatektomie einer Form der Radiotherapie unterzogen. Zudem mussten einige Patienten ausgeschlossen werden, welche zwar die Fragen nach biochemischem Rezidiv und weiterer Behandlung, nicht jedoch die Fragen nach Harninkontinenz und Potenz beantwortet hatten. So standen der statistischen Auswertung insgesamt 797 Patienten zur Verfügung. 153 dieser Patienten (19,2%) waren nicht nerverhaltend, 644 (80,8%) zumindest einseitig nerverhaltend operiert worden.

4.2.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 68 Jahren, der Median bei 69 Jahren. Der jüngste eingeschlossene Patient hatte ein Alter von 46, der älteste von 83 Jahren.

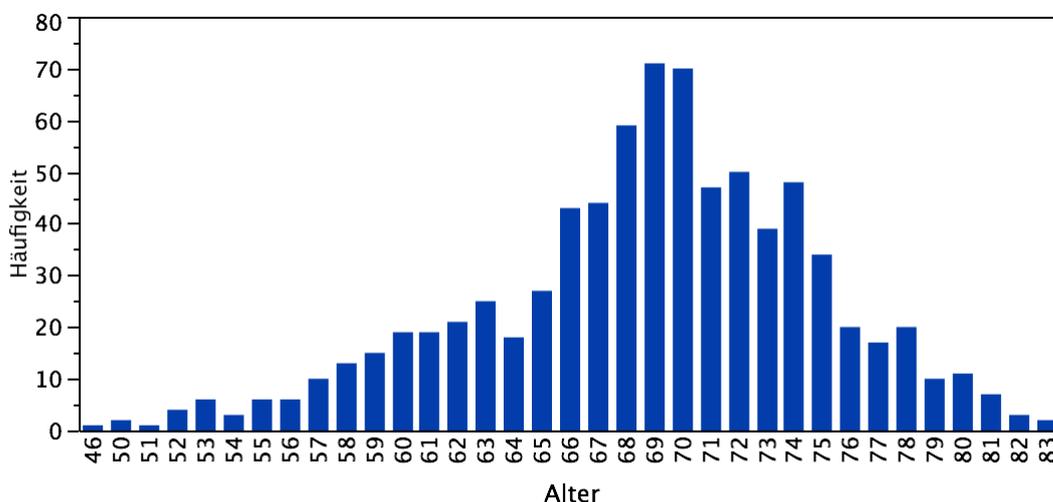


Abb. 26 Altersverteilung der Patienten im untersuchten Kollektiv

4.2.2 Body-Mass-Index

Im Mittel lag der Body-Mass-Index, also das Körpergewicht bezogen auf die Körpergröße, bei 26,5, im Median bei 30. 957 Patienten (61%) hatten einen Body-Mass-Index von 25 und größer und waren damit nach geltender Definition übergewichtig.

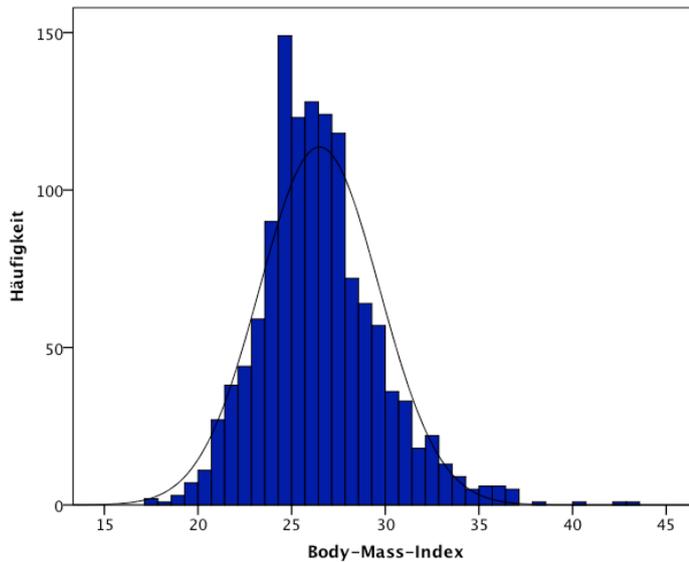


Abb. 27 Körpergewichtsverteilung bezogen auf die Körpergröße im untersuchten Patientenkollektiv ($\text{Body-Mass-Index [BMI]} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$)

4.2.3 Durchgeführte Operationstechnik

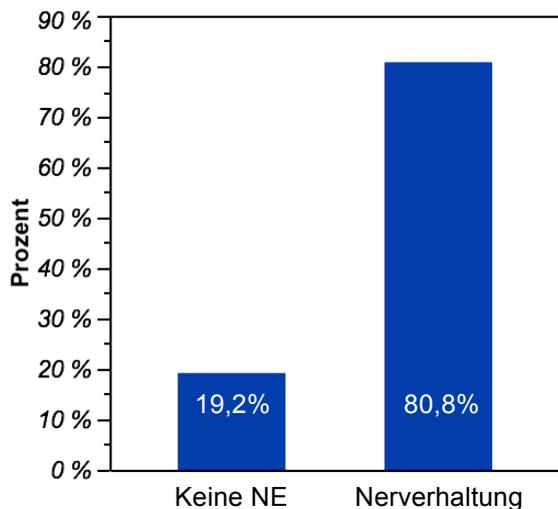


Abb. 28 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Operationstechniken

4.2.4 Funktionelle Ergebnisse stratifiziert nach Operationstechnik

In der Gruppe der nicht nerverhaltend operierten Patienten wurde in 96 % der Fälle (n=147) keine oder maximal eine Vorlage zur Sicherheit benötigt. Lediglich 5 % (n=6) Patienten dieser Gruppe benötigten zwei oder mehr Vorlagen. In der Gruppe der Patienten, welche mindestens einseitig nerverhaltend operiert werden konnten, zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied. 95 % (n=610) Patienten benötigten keine oder maximal eine Vorlage, etwa 5 % (n=34) benötigten 2 oder mehr Vorlagen (p=0,47).

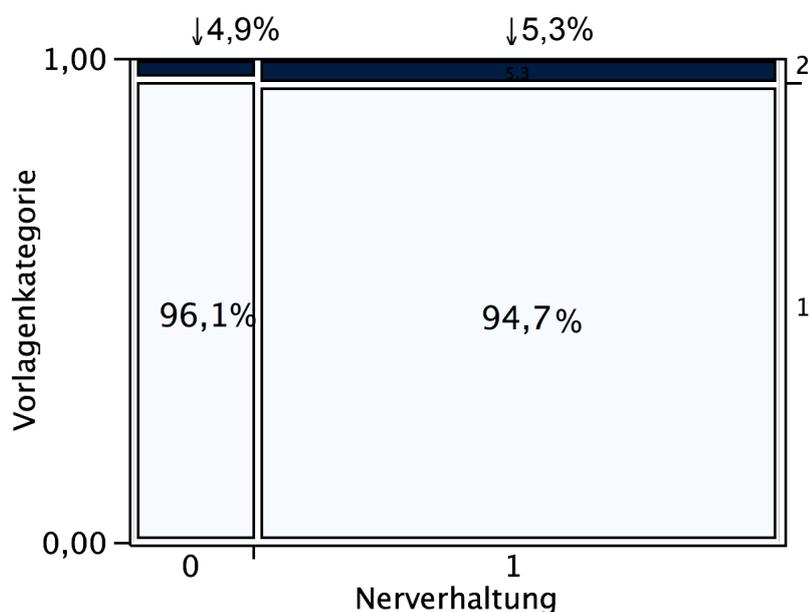


Abb. 29 Mosaikdiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der nicht- bzw. mindestens einseitig nerverhaltend operierten Patienten (Nerverhaltung 0/1) auf die gewählten Kontinenzkategorien (Vorlagenkategorie 1 = 0 bis max. 1 Vorlage pro 24h; Vorlagenkategorie 2 = 2 oder mehr Vorlagen pro 24h)

Somit kann für das untersuchte Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen nerverhaltender Operationstechnik und zu befürchtender Harninkontinenz nachgewiesen werden. In beiden Gruppen ist die Rate kontinenter Patienten mit > 95 % exzellent.

Aufgrund nur unzureichender Beantwortung der IIEF-Fragebögen, welche zur standardisierten Erfassung der postoperativen erektilen Situation eingesetzt

wurden, sowie dem notwendigen Ausschluss aller Patienten, welche im Verlauf nach radikaler Prostatektomie eine Radiatio oder Hormontherapie erhalten hatten, war die Fallzahl insgesamt zu gering, um eine zuverlässige Aussage hinsichtlich der Potenzunterschiede der einzelnen Patientengruppen zu treffen. Da jedoch kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der lokalen Tumorsituation, also dem T-Stadium, und der postoperativen erektilen Funktion anzunehmen ist, dürften sich die hier zu erwartenden Zahlen mit den aus der Literatur vorbeschriebenen postoperativen Potenzdaten, je nach durchgeführter Operationstechnik, decken. Wie in Kapitel 2.9.1 beschrieben, berichten ca. ein Jahr nach bilateral nerverhaltender radikaler Prostatektomie zwischen 86 und 90 % der Befragten Patienten über erektile Funktion (Patienten mit und ohne Einnahme von PDE-5-Inhibitoren zusammengefasst). Wurde nur eine unilaterale Nervschonung durchgeführt, reduzieren sich diese Zahlen auf ca. 76 %. Ohne Erektionsfördernde Medikamente sind ca. 56-68 % der Männer nach bilateraler und ca. 30-47 % nach unilateraler Nervschonung potent und benötigen auch keine sonstigen Hilfsmittel. Diese Daten aus der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf und der Martiniklinik [77] wurden anhand der jeweils durchgeführten Operationstechnik und unabhängig vom letzten Tumorstadium erhoben. In der Gruppe der bilateral nerverhaltend operierten Patienten befinden sich demnach auch Patienten mit histologisch gesichertem pT3-Stadium. Der positive Einfluss der Nerverhaltung auf die Potenzsituation darf somit auch für das Patientenkollektiv dieser Untersuchung angenommen werden.

5 DISKUSSION

Bis heute wird die Nerverhaltung insbesondere bei Patienten mit einem extrakapsulären Karzinomwachstum kontrovers diskutiert. Es stellt sich die Frage, bei welchen Patienten, bis zu welchem Tumorstadium und unter welchen Sicherheitsaspekten die Nerverhaltung durchgeführt werden darf, ohne die onkologischen Ergebnisse zu verschlechtern. Angesichts der anatomischen Nähe zur Prostatakapsel sowie dem bekannten perineuralen Ausbreitungsmuster des Prostatakarzinoms ist dies eine entscheidende Frage. Bislang wird die radikale Prostatektomie als Therapie im kurativen Ansatz nur für das lokalisierte Prostatakarzinom also in den klinischen Stadien T1 – T2, Nx – N0, M0 empfohlen [62, 106]. Im Stadium T4 sowie in allen Fällen mit Befall von Lymphknoten oder Fernmetastasierung hat die Prostatektomie höchstens einen palliativen Stellenwert.

Kontrovers diskutiert wird insbesondere das Stadium T3, also jene Fälle, in denen eine Überschreitung der Prostatakapsel bzw. eine Infiltration der Samenblasen besteht. In den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) wird ein T3-Stadium als Kontraindikation für eine nerverhaltende Operation gewertet [62]. In der 2009 veröffentlichten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie hingegen findet sich diesbezüglich keine klare Vorgabe; Patienten mit diesen lokal fortgeschrittenen Befunden müssen über ein gegebenenfalls multimodales Vorgehen, also etwa eine an die Operation anzuschließende Radiatio oder hormonelle Therapie informiert werden und sollen über das einzugehende Risiko einer R1-Resektion zugunsten einer Nerverhaltung mitentscheiden [107]. Problematisch in diesem Zusammenhang ist jedoch weiterhin die prä- und perioperative Diskriminierung zwischen den einzelnen Stadien. In Ermangelung zuverlässiger bildgebender Verfahren lässt sich das Risiko einer Kapselpenetration bzw. einer lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung nur im Zusammenspiel unterschiedlicher Prädiktoren mit Hilfe von Nomogrammen oder anderen Vorhersagemodellen errechnen. Eine sichere Aussage kann erst postoperativ getroffen werden. Andererseits bergen sowohl die verschiedenen Vorhersagemodelle als auch besonders bildgebende Verfahren die 20-30%ige Gefahr eines Overstagings [108], also der Annahme eines höheren als tatsächlich vorliegenden

Tumorstadiums in sich. Daher werden immer wieder Patienten nicht oder nicht-nerverhaltend prostatektomiert, obwohl dies im Nachhinein möglich gewesen wäre.

Während Palisaar et al. für das pT2-Prostatakarzinom zeigen konnten, dass eine neroverhaltende Operationstechnik keinen negativen Einfluss auf das Auftreten biochemischer Rezidive und damit das onkologische Ergebnis hat [109], wurde bislang keine entsprechende Studie für das T3-Prostatakarzinom vorgelegt.

Zu klären war in der vorliegenden Arbeit erstens der Einfluss einer neroverhaltenden Operationstechnik auf das onkologische Ergebnis sowie zweitens, ob sich eine neroverhaltende Operationstechnik positiv auf die funktionellen Ergebnisse (d.h. Potenz und/oder Kontinenz) auswirkt.

Onkologisches Ergebnis

Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie wurde in zahlreichen Studien untersucht. Porter et al. berichteten über 84 % biochemische Rezidivfreiheit (PSA < 0,1ng/ml), 5 Jahre nach radikaler Prostatektomie [110] in einem Patientenkollektiv von 787 Patienten. Allerdings wurden hier Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zusammengefasst. In weiteren Untersuchungen wurden exzellente onkologische Ergebnisse für die radikale Prostatektomie beim lokalisierten Prostatakarzinom mit biochemischer Rezidivfreiheit von 84 bis 88 % nach fünf Jahren berichtet [106, 111]. In einer Studie an 176 Patienten mit klinischem Stadium T3 berichtete Carver et al. über ein deutlich reduziertes 5-Jahres biochemisch rezidivfreies Überleben von 48 % nach radikaler Prostatektomie [112], während Ward et al. nach fünf Jahren über ein biochemisch rezidivfreies Überleben (PSA < 0,4 ng/ml) von 85 % berichten [113]; in dieser Studie hatten jedoch über 50 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor eine adjuvante Hormontherapie erhalten und ein biochemisches Rezidiv wurde erst ab einem PSA von > 0,4 ng/ml angenommen. In der vorliegenden Arbeit waren nach 5 Jahren 78 % der Patienten rezidivfrei, bei Annahme eines Rezidivs ab einem PSA von > 0,1 ng/ml und pathologisch gesichertem Stadium T3. Die uneinheitliche Datenlage erschwert die Einordnung der eigenen Ergebnisse, zumal bisher

keine Untersuchungen zum biochemisch rezidivfreien Überleben bei nerverhaltend operierten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom vorliegen.

Im Vergleich der Häufigkeit und der postoperativen Zeitspanne bis zum Auftreten biochemischer Rezidive stratifiziert nach durchgeführter bilateraler, unilateraler oder nicht-nerverhaltender radikaler retropubischer Prostatektomie, zeigten sich in der vorliegenden retrospektiven Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies konnte sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch im multivariablen Cox'schen Regressionsmodell gezeigt werden, wo sich die Nerverhaltung nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs darstellte. Angesichts der durchgeführten Analysen kann somit schlussgefolgert werden, dass eine Nerverhaltung auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom durchgeführt werden kann. Festzuhalten bleibt jedoch, dass gleichwertige onkologische Ergebnisse zwischen nicht-nerverhaltend und nerverhaltend operierten Patienten nur dann erreicht werden können, wenn eine präzise Indikationsstellung zur Nerverhaltung unter Berücksichtigung sämtlicher zur Verfügung stehender Parameter erfolgt. Nur unter Anwendung aller Möglichkeiten zur Sicherung einer vollständigen Resektion (Nomogramm zur Vorhersage eines extrakapsulären Prostatakarzinoms, ggf. Re-Biopsie und intraoperative Schnellschnitte) kann in den Händen des erfahrenen Operateurs eine Nerverhaltung bei kapselüberschreitendem Karzinomwachstum ohne erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv durchgeführt werden.

Abzuwarten bleibt, ob sich dieser Sachverhalt auch unter einer längeren Nachbeobachtungszeit und im prospektiven Ansatz bestätigt. Da, wie durch Walz et al. in einer aktuellen Studie gezeigt werden konnte, ca. 2/3 der biochemischen Rezidive nach radikaler Prostatektomie unabhängig vom Tumorstadium innerhalb der ersten 2 Jahre nach radikaler Prostatektomie auftreten [114], ist nach weiterem Follow-up über die vorliegenden 30 Monate hinaus jedoch eher keine signifikante Änderung zu erwarten.

Funktionelles Ergebnis

Während der klare Zusammenhang zwischen der Erhaltung des periprostatichen neurovaskulären Bündels auf die Erektionsfähigkeit als erwiesen gilt, was zuletzt durch Briganti et al. 2009 [115] und Budäus et al. [116] gezeigt werden konnte, wird der Einfluss auf die Kontinenz uneinheitlich diskutiert. Erstmals beschrieben wurde die Verknüpfung zwischen Nerverhaltung und Kontinenz in einer retrospektiven Arbeit von Eastham 1996 [82]. Bestätigt wurde sie in einer prospektiven Studie von Wei et al. 2000 [117], in welcher an 482 Patienten eine Verbesserung der Kontinenz um etwa 10 % erreicht werden konnte. So berichteten in dieser Studie ca. 25 % der Patienten 24 Monate nach nerverhaltender radikaler retropubischer Prostatektomie über unwillkürlichen Urinverlust, während 35 % der nicht-nerverhaltend operierten Patienten Urinverlust beklagten. Wurde die Inkontinenz jedoch nach Verwendung von Vorlagen definiert, waren im selben Patientengut 1,5 % bzw. 5,3 % der nerverhaltend bzw. nicht-nerverhaltend operierten Patienten inkontinent, was mit einem p-Wert von 0,66 keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellte. Besonders der Ergebnisunterschied zwischen den unterschiedlichen Definitionen der Inkontinenz verdeutlicht die Anfälligkeit der Auswertung auf das subjektive Empfinden der Patienten. Zudem scheinen Inkontinenzraten von 25 % in der Gruppe der nerverhaltend operierten Patienten mit den heute zu erzielenden funktionellen Ergebnissen nicht mehr konkurrenzfähig. In einer Studie zur Nerverhaltung bei perinealer Prostatektomie zeigten Kübler et al. an 265 Patienten, dass nerverhaltend operierte Patienten im Vergleich zu nicht-nerverhaltend operierten Patienten von einem schnelleren Wiedererlangen der Kontinenz (4,9 vs. 6,1 Monate) profitieren [118]. In nahezu allen Studien zu funktionellen Ergebnissen nach Prostatektomie wurde das zunehmende Risiko einer postoperativen Inkontinenz mit steigendem Patientenalter bestätigt. Aufgrund der geringen Fallzahl und des mittleren Patientenalters von 60,4 Jahren, scheint die Studie von Kübler et al. mit dem in dieser Arbeit vorliegenden Patientenkollektiv nicht vergleichbar.

In einer detaillierten Analyse zeigte Budäus et al. an 1.150 konsekutiven Fällen aktuell Kontinenzraten von 93 % bzw. 97 % bei einseitig bzw. beidseits

nerverhaltend prostatektomierten Patienten. Die starke Abhängigkeit vom Patientenalter wurde ebenfalls bestätigt. So waren nur 84 % der einseitig nerverhaltend Operierten Patienten > 70 Jahre ein Jahr nach Prostatektomie kontinent [116].

Für das hier vorliegende Patientenkollektiv zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses nach radikaler retropubischer Prostatektomie zwischen den einzelnen Patientengruppen. Sowohl in der Gruppe der nicht-nerverhaltend operierten Patienten, als auch in der Patientengruppe, bei welcher mindestens eine einseitige Nerverhaltung durchgeführt worden war, wurde eine Kontinenzrate um 95% erhoben. Dass der in der Gruppe der nerverhaltend operierten Patienten Kontinenz-protective Effekt im vorliegenden Patientenkollektiv nicht nachzuweisen war, kann unterschiedliche Ursachen haben.

Zum Ersten stand trotz des initial große Patientenkollektivs von 1.561 Fällen zur Auswertung der funktionellen Ergebnisse nur eine deutlich geringere Fallzahl von 797 zur Verfügung. Auch handelt es sich im Gegensatz zum von Budäus et al. untersuchten Kollektiv in der vorliegenden Untersuchung nicht um konsequente Fälle, sondern um eine retrospektive Auswertung eines selektionierten Patientenguts. In der Gruppe der nicht-nerverhaltend operierten Patienten konnten lediglich 153 Fälle ausgewertet werden, diese stehen 643 Patienten in der Gruppe der nerverhaltend operierten Patienten gegenüber. Die Fallzahl insbesondere in der ersten Gruppe ist für einen aussagekräftigen statistischen Vergleich limitiert. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit außerdem um eine retrospektive Studie handelt, ist auch ein Recall bias, also eine Verzerrung durch unvollständige oder retrospektiv andere Gewichtung der erinnerten Symptome, nicht zu vernachlässigen [119-121].

Zweitens muss einschränkend erwähnt werden, dass die Kontinenzverhältnisse zwar standardisiert abgefragt wurden, dies geschah jedoch nicht ausschließlich mit international validierten Fragebögen. So obliegt z.B. die Frage nach der Anzahl der benötigten Vorlagen einem starken subjektiven Einfluss; interindividuelle Unterschiede zur Frage, wann eine Vorlage gewechselt werden

muss, konnten durch den Nachsorgebogen nicht berücksichtigt werden. Viele Patienten gaben an, eine Vorlage zur Sicherheit zu tragen. Ob diese jedoch wirklich benötigt wird und in welchem Umfang damit ein Urinverlust gleichzusetzen ist, konnte nicht objektiv erfasst werden.

Weiterhin wurde die Kontinenzsituation vor radikaler retropubischer Prostatektomie nicht erfasst. Die Datenlage zur Prävalenz der männlichen Inkontinenz in der Normalbevölkerung und deren Definition ist uneinheitlich. In den einzelnen Studien wird eine Spannweite zwischen 1-39 % berichtet [122].

Bekannte Risikofaktoren wie Patientenalter [123] oder Adipositas hatten im Vergleich der Patientengruppen in der vorliegenden Studie zwar keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das funktionelle Ergebnis, jedoch betrug das mittlere Alter der nicht-nerverhaltend operierten Patienten 63,3 Jahre (Median 64), die nerverhaltend operierten Patienten waren hingegen im Mittel 1 Jahr jünger (62,18; Median 63 Jahre). Dies könnte zu einem im Verhältnis besseren funktionellen Ergebnis der nerverhaltend operierten Patienten beitragen.

Nach aktueller Datenlage weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, neurologische Grunderkrankungen, Infektionen, Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Medikamenteneinnahme und vorangegangene transurethrale Eingriffe [122-124] wurden hingegen nicht vollständig erfasst. Inwiefern dies auf die vorliegende Arbeit Einfluss nimmt, kann retrospektiv nicht beantwortet werden.

Interessanterweise liegen bei einem mittleren Patientenalter von 68 Jahren (Median 69 Jahre) mit einer ca. 95%igen Kontinenzrate nach radikaler retropubischer Prostatektomie sowohl in der Gruppe der nerverhaltend als auch der nicht-nerverhaltend operierten Patienten überdurchschnittlich gute funktionelle Ergebnisse vor. Dieses kann somit nicht allein auf die nerverhaltende Operationstechnik zurückgeführt werden. Vielmehr muss die an den ausgewerteten Institutionen standardisierte und durch erfahrene Operateure stetig qualitätskontrollierte Operationstechnik als größter Faktor der Kontinenz-Protektion gewertet werden.

Von Beginn der Präparation an wird auf eine maximale Schonung des Sphinkters geachtet. So wird die Durchtrennung der Müller'schen Bänder, eine Fortsetzung der ventralen Faszie des Rhabdosphinkters, vermieden, um die ventrale Fixation des Sphinkters zu erhalten, was als Widerlager und zur Verhinderung eines Abgleitens aus dem Beckenbodengefüge nach kaudal von Nöten ist. Um die maximale Sphinkterlänge zu bewahren, wird mit der Präparation der Harnröhre am Apex der Prostata begonnen, von wo aus alle Anteile des zirkulären Sphinkters vom Apex der Prostata abgeschoben werden. Anschließend werden die zum Inneren der Prostata ziehenden Fasern aus dem Apex herausgelöst. Durch diese Maßnahmen kann der größte Teil des funktionellen Schließmuskels erhalten werden. Auch bei der anschließenden Anastomosierung wird auf die größtmögliche Schonung des Sphinktergewebes geachtet. Die Anastomosennähte greifen lediglich einen kleinen Anteil der Urethra und werden zur Stabilisierung, ähnlich dem von Rocco et al. beschriebenen Verfahren [125], an der Denonvilliers'schen Faszie, im Beckenboden bzw. am zuvor durchtrennten dorsalen Venenplexus fixiert. So kann eine spannungsfreie Anastomosierung ohne Funktionseinbußen am Sphinkter erreicht werden. Auf eine Koagulation von Blutungen im Sphinkterbereich wird gänzlich verzichtet. All diese Maßnahmen führen, unabhängig von der durch eine zusätzliche Schonung des neurovaskulären Bündels angenommene darüber hinausgehende Verbesserung der Kontinenzsituation, zu einer maximalen Schonung des Schließmuskelapparats und zum Erhalt des Beckenbodengefüges, was die überdurchschnittlichen funktionellen Ergebnisse, auch in der Gruppe der nicht-nerverhaltend operierten Patienten, erklärt.

Mit einer Kontinenzrate von 96 % selbst in der Gruppe der nicht-nerverhaltend operierten Patienten kann das funktionell exzellente Ergebnis der über die Jahre vollzogenen Anpassung der Operationstechnik an die anatomischen Gegebenheiten auch am in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv nachvollzogen und bestätigt werden.

Schlussfolgerung

Schließlich lässt sich anhand der vorliegenden Datenlage schlussfolgern, dass die nerverhaltende Prostatektomie, entgegen der bisher gängigen Praxis in den Händen des erfahrenen Operateurs und unter optimaler Patientenselektion auch bei kapselüberschreitendem Prostatakarzinom onkologisch sicher durchgeführt werden kann. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs im Vergleich zu nicht-nerverhaltend operierten Patienten ist unter diesen Voraussetzungen nicht zu befürchten. In welchem Umfang die Nerverhaltung im Rahmen der Prostatektomie bei pT3-Tumoren die funktionellen Ergebnisse günstig beeinflusst, muss in anzuschließenden prospektiven Studien mit größerer Fallzahl, längerem Nachbeobachtungszeitraum und unter möglichst objektiver Erfassung von Kontinenz und Potenz erfolgen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde an 1.561 Patienten mit histologisch gesichertem extrakapsulärem Prostatakarzinom (Stadium pT3) die Auswirkung einer nicht- bzw. einseitig oder beidseits nerverhaltenden Operationstechnik im Rahmen der indizierten radikalen Prostatektomie auf die onkologischen und funktionellen Langzeitergebnisse untersucht. Bei einem mittleren Follow-up von 30 Monaten (Median 19 Monate) zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs nach Prostatektomie in den unterschiedlich operierten Patientengruppen ($p=0,002$). In der zudem durchgeführten multivariablen Cox'schen Analyse konnte die Nerverhaltung als Risikofaktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs im Vergleich zu etablierten Risikofaktoren wie PSA, Gleason-Score, positiver chirurgischer Absetzungsrand und Infiltration der Samenblasen ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Gültigkeit dieser Auswertung ist selbstverständlich unmittelbar von der prä- bzw. intraoperativen Patientenselektion abhängig, da risikoadaptiert nach der jeweiligen Tumorsituation die Entscheidung über das zu wählende Operationsverfahren getroffen werden muss. Somit lässt sich schlussfolgern, dass im streng selektionierten Patientengut die nerverhaltende Prostatektomie entgegen der bisher gängigen Praxis in den Händen des erfahrenen Operateurs auch bei kapselüberschreitendem Prostatakarzinom sicher durchgeführt werden kann. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs im Vergleich zu nicht-nerverhaltend operierten Patienten im Stadium T3 ist unter diesen Voraussetzungen nicht zu befürchten; diesen Patienten müssen die Vorteile einer nerverhaltenden Prostatektomie nicht vorenthalten werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends*. Vol. 6. überarbeitete Auflage. 2008: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
2. Sakr, W.A., et al., *High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases*. In Vivo, 1994. 8(3): p. 439-43
3. Becker, N. and S. Holzmeier, *Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2006; Altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100 000*. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, 2006
4. *Globocan-Schätzung, RKI-Schätzungen für Deutschland*. 2002 und 2004
5. 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
6. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. CA Cancer J Clin, 2006. 56(2): p. 106-30
7. Morgentaler, A., *Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth*. European Urology, 2006. 50(5): p. 935-939
8. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. 350(22): p. 2239-46
9. Higgins, B. and I.M. Thompson, *The Prostate Cancer Prevention Trial: current status*. J Urol, 2004. 171(2 Pt 2): p. S15-7; discussion S8
10. Thompson, I.M., et al., *Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(8): p. 529-34

11. Hayes, R.B., et al., *Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer*. Int J Cancer, 1995. 60(3): p. 361-4
12. Whittemore, A.S., et al., *Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada*. Am J Epidemiol, 1995. 141(8): p. 732-40
13. Steinberg, G.D., et al., *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. 17(4): p. 337-47
14. Xu, J., *Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics*. Am J Hum Genet, 2000. 66(3): p. 945-57
15. Gibbs, M., et al., *A genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest*. Am J Hum Genet, 2000. 67(1): p. 100-9
16. Xu, J., et al., *Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome*. Nat Genet, 1998. 20(2): p. 175-9
17. Jemal, A., et al., *Cancer Statistics, 2008*. A Cancer Journal for Clinicians, 2008. 58(2): p. 71-96
18. Edwards, A., et al., *Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups*. Genomics, 1992. 12(2): p. 241-53
19. Irvine, R.A., et al., *The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer*. Cancer Res, 1995. 55(9): p. 1937-40
20. Armstrong, B. and R. Doll, *Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices*. Int J Cancer, 1975. 15(4): p. 617-31

21. Rose, D.P., A.P. Boyar, and E.L. Wynder, *International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption*. *Cancer*, 1986. 58(11): p. 2363-71
22. Kushi, L. and E. Giovannucci, *Dietary fat and cancer*. *Am J Med*, 2002. 113 Suppl 9B: p. 63S-70S
23. Kolonel, L.N., et al., *Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. 9(8): p. 795-804
24. Morrissey, C. and R.W. Watson, *Phytoestrogens and prostate cancer*. *Curr Drug Targets*, 2003. 4(3): p. 231-41
25. Nelson, W.G., *Prostate cancer prevention*. *Current Opinion in Urology*, 2007. 17(3): p. 157-167
26. Dennis, L.K. and D.V. Dawson, *Meta-Analysis of Measures of Sexual Activity and Prostate Cancer*. *Epidemiology*, 2002. 13(1): p. 72-79
27. Leslie, K.D., F.L. Charles, and C.T. James, *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. *Urology*, 2002. 60(1): p. 78-83
28. 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
29. Wilt, T.J., et al., *Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007091, 2008
30. Kramer, B.S., et al., *Use of 5- α -Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(9): p. 1502-1516
31. Thompson, I.M., et al., *The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer*. *N Engl J Med*, 2003. 349(3): p. 215-224

32. Thompson, I.M., et al., *Finasteride Decreases the Risk of Prostatic Intraepithelial Neoplasia*. The Journal of Urology, 2007. 178(1): p. 107-110
33. Labrie, F., et al., *Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial*. Prostate, 1999. 38(2): p. 83-91
34. Hiltz, H., *Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance*. Der Urologe A, 1995. 34(4): p. 275-282
35. Noldus, J., et al., *Stage migration in clinically localized prostate cancer*. Eur Urol, 2000. 38(1): p. 74-8
36. Galper, S.L., et al., *Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality*. J Urol, 2006. 175(3 Pt 1): p. 907-12
37. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. N Engl J Med, 1991. 324(17): p. 1156-61
38. Carter, H.B. and J.D. Pearson, *PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept*. Urol Clin North Am, 1993. 20(4): p. 665-70
39. Partin, A.W., et al., *Standard versus age-specific prostate-specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis*. J Urol, 1996. 155: p. 1336
40. Lilja, H., et al., *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. Clin Chem, 1991. 37(9): p. 1618-25
41. Stenman, U.H., et al., *A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer*. Cancer Res, 1991. 51(1): p. 222-6

42. Luderer, A.A., et al., *Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen*. *Urology*, 1995. 46(2): p. 187-94
43. Christensson, A., et al., *Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. *J Urol*, 1993. 150(1): p. 100-5
44. Christensson, A., et al., *Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. *The Journal of Urology*, 1993. 150(1): p. 100-5
45. Prestigiacomo, A.F. and T.A. Stamey, *Clinical usefulness of free and complexed PSA*. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 1995. 221: p. 32-4
46. Chodak, G.W. and H.W. Schoenberg, *Early detection of prostate cancer by routine screening*. *Jama*, 1984. 252(23): p. 3261-4
47. Ellis, W.J., et al., *Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography*. *The Journal of Urology*, 1994. 152(5 Pt 1): p. 1520-5
48. Flanigan, R.C., et al., *Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer*. *The Journal of Urology*, 1994. 152: p. 1506-1509
49. Raja, J., et al., *Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer*. *Clinical Radiology*, 2006. 61(2): p. 142-153
50. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate*. *J Urol*, 1989. 142(1): p. 71-4; discussion 74-5
51. Walz, J., et al., *High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series*. *Eur Urol*, 2006. 50(3): p. 498-505

52. Cheng, L., et al., *Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens*. *Modern Pathology*, 2005. 18(8): p. 1022-1026
53. Fathollah, K.M., J.D. Charles, and A.S. Isabell, *Pathology of carcinoma of the prostate*. *Cancer*, 1992. 70(S1): p. 235-253
54. Sobin, L.H. and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition*. 2002: John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
55. Epstein, J.I., et al., *Update on the Gleason Grading System for Prostate Cancer: Results of an International Consensus Conference of Urologic Pathologists*. *Advances in Anatomic Pathology*, 2006. 13(1): p. 57-59
56. Johansson, J.E., et al., *Natural history of early, localized prostate cancer*. *The Journal of the American Medical Association*, 2004. 291(22): p. 2713-9
57. Albertsen, P.C., et al., *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. *Jama*, 1998. 280(11): p. 975-80
58. Albertsen, P.C., et al., *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. *The Journal of the American Medical Association*, 1998. 280(11): p. 975-80
59. Fleming, I., Cooper, J., and Henson, D., *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. Philadelphia, PA: Lippincott,, 1997
60. Aus, G., et al., *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. *European Urology*, 2005. 48(4): p. 546-551
61. Salomon, G., et al., *Evaluation of Prostate Cancer Detection with Ultrasound Real-Time Elastography: A Comparison with Step Section Pathological Analysis after Radical Prostatectomy*. *European Urology*, 2008. 54(6): p. 1354-1362

62. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. European Urology, 2008. 53(1): p. 68-80
63. Hersh, M.R., E.L. Knapp, and J. Choi, *Newer imaging modalities to assess tumor in the prostate*. Cancer Control, 2004. 11(6): p. 5
64. Hricak, H., *New horizons in genitourinary oncologic imaging*. Abdominal Imaging, 2006. 31(2): p. 182-187
65. Tombal, B., et al., *Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases*. The Prostate, 2005. 65(2): p. 178-187
66. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol, 2006. 49(1): p. 38-48
67. Deming, C.L., *A new operating table for perineal prostatic surgery*. J Urol, 1951. 65(3): p. 490-3
68. 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*. British Journal of Urology International, 2006. 98(4): p. 788-793
69. Ghavamian, R., et al., *Radical retropubic Prostatectomy plus Orchiectomy versus Orchiectomy alone for pTxN+ Prostate Cancer: A Matched Comparison*. The Journal of Urology, 1999. 161(4): p. 1223-1228
70. 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
71. Bhatta-Dhar, N., et al., *No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer*. Urology, 2004. 63(3): p. 528-31

72. Walsh, P.C., H. Lepor, and J.C. Eggleston, *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations*. *The Prostate*, 1983. 4(5): p. 473-485
73. Gerber, G.S., et al., *Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer*. *The Journal of the American Medical Association*, 1996. 276(8): p. 615-9
74. Bigg, S.W., L.R. Kavoussi, and W.J. Catalona, *Role of nerve-sparing radical prostatectomy for clinical stage B2 prostate cancer*. *The Journal of Urology*, 1990. 144(6): p. 1420-4
75. Noldus, J., et al., *[Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Results of a patient survey]*. *Urologe A*, 2001. 40(2): p. 102-6
76. Catalona, W.J., et al., *Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies*. *J Urol*, 1999. 162(2): p. 433-8
77. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. *European Urology*, 2006. 49(1): p. 38-48
78. Chun, F.K., et al., *Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients*. *BJU Int*, 2006. 98(6): p. 1204-9
79. Noldus, J., et al., *Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Results of a patient survey*. *Der Urologe A*, 2001. 40(2): p. 102-6
80. Michl, U., et al., *Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy*. *Der Urologe A*, 2003. 42(9): p. 1196-202
81. Walsh, P.C., *Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate*. *The Journal of Urology*, 2000. 163(6): p. 1802-7
82. Eastham, J.A., et al., *Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy*. *The Journal of Urology*, 1996. 156(5): p. 1707-13

83. Freedland, S.J., et al., *Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database*. The Journal of Urology, 2003. 169(6): p. 2142-6
84. Ohori, M., et al., *Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens*. The Journal of Urology, 1995. 154(5): p. 1818-24
85. Graefen, M., et al., *A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy*. J Urol, 2001. 165(3): p. 857-63
86. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. J Urol, 2006. 175(3 Pt 1): p. 939-44; discussion 944
87. Eichelberg, C., et al., *Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy*. Eur Urol, 2006. 49(6): p. 1011-6; discussion 1016-8
88. Steuber, T., et al., *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. The Journal of Urology, 2006. 175(3 Pt 1): p. 939-44; discussion 944
89. Guillonneau, B., et al., *Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute*. The Journal of Urology, 2003. 169(4): p. 1261-6
90. Turk, I., et al., *[Laparoscopic radical prostatectomy. Experiences with 145 interventions]*. Urologe A, 2001. 40(3): p. 199-206
91. Menon, M., et al., *Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience*. Urology, 2002. 60(5): p. 864-8
92. Schwarz, R., *[Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results]*. Urologe A, 2003. 42(9): p. 1212-20

93. Roach, M., 3rd, et al., *Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications for designing clinical trials*. J Urol, 2006. 176(6 Pt 2): p. S16-20
94. Ataman, F., et al., *Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863*. Eur J Cancer, 2004. 40(11): p. 1674-81
95. Robinson, J.W., S. Moritz, and T. Fung, *Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 54(4): p. 1063-8
96. Yatani, R., et al., *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*. International Journal of Cancer, 1982. 29(6): p. 611-616
97. Silver, R.I., et al., *Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease*. J Urol, 1994. 152(2 Pt 1): p. 433-7
98. Huggins, C., *Endocrine substances in the treatment of cancers*. The Journal of the American Medical Association, 1949. 141(11): p. 750-4
99. Huggins, C. and C.V. Hodges, *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. A Cancer Journal for Clinicians, 1972. 22(4): p. 232-40
100. Byar, D.P. and D.K. Corle, *Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies*. NCI Monogr, 1988(7): p. 165-70
101. Schmid, H.-P., et al., *Systematische Methoden zur partiellen Gewebeuntersuchung von radikalen Prostatektomiepräparaten. Der Stellenwert des Tumolvolumens*. Aktuelle Urologie, 1993. 24: p. 7
102. Stamey, T., et al., *Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients*. The Journal of Urology, 1989. 141(5): p. 7

103. Haese, A., et al., *Ultrasensitive Detection of Prostate Specific Antigen in the Followup of 422 Patients after radical Prostatectomy*. The Journal of Urology, 1999. 161(4): p. 1206-1211
104. Kaplan, L., Meier, P., *Nonparametric estimation from incomplete observations*. Journal of the American Statistical Association, 1958(53): p. 457-481
105. Cox, D., *Regression Models and life tables*. Journal of the Royal Statistical Society, 1972. 34: p. 187-220
106. Han, M., et al., *Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2001. 166(2): p. 416-9
107. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2009
108. Soulié, M., et al., *La chirurgie du cancer de la prostate au stade localement avancé. Revue du comité de cancérologie de l'AFU (sous-comité « Prostate »)*. Progrès en Urologie, 2008. 18(13): p. 1031-1037
109. Palisaar, R.J., et al., *Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure*. Eur Urol, 2005. 47(2): p. 176-84
110. Porter, C.R., et al., *25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series*. J Urol, 2006. 176(2): p. 569-74
111. Chun, F.K., et al., *Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer*. The World Journal of Urology, 2006. 24(3): p. 273-80
112. Carver, B.S., et al., *Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer*. J Urol, 2006. 176(2): p. 564-8

113. Ward, J.F., et al., *Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome*. BJU Int, 2005. 95(6): p. 751-6
114. Walz, J., et al., *Nomogram Predicting the Probability of Early Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer*. The Journal of Urology, 2009. 181(2): p. 601-608
115. Briganti, A., et al., *Prediction of sexual function after radical prostatectomy*. Cancer, 2009. 115(13 Suppl): p. 3150-9
116. Budaus, L., et al., *Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy*. Eur Urol, 2009. 56(2): p. 317-24
117. Wei, J.T., et al., *Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy*. J Urol, 2000. 164(3 Pt 1): p. 744-8
118. Kubler, H.R., et al., *Impact of nerve sparing technique on patient self-assessed outcomes after radical perineal prostatectomy*. J Urol, 2007. 178(2): p. 488-92; discussion 492
119. Aseltine, R.H., Jr., et al., *Comparing prospective and retrospective measures of treatment outcomes*. Med Care, 1995. 33(4 Suppl): p. AS67-76
120. Herrmann, D., *Reporting current, past, and changed health status. What we know about distortion*. Med Care, 1995. 33(4 Suppl): p. AS89-94
121. Norman, G.R., P. Stratford, and G. Regehr, *Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach*. J Clin Epidemiol, 1997. 50(8): p. 869-79
122. Offermans, M.P., et al., *Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in nursing home residents: a systematic review*. Neurourol Urodyn, 2009. 28(4): p. 288-94
123. Dubeau, C.E., *The aging lower urinary tract*. J Urol, 2006. 175(3 Pt 2): p. S11-5

124. Walz, J., et al., *Lower urinary tract symptoms affect one-third of men in a prostate cancer screening population*. J Endourol, 2008. 22(2): p. 369-76
125. Rocco, F., et al., *Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter*. Eur Urol, 2007. 52(2): p. 376-83

8 BENUTZTE ABKÜRZUNGEN UND FREMDWÖRTER

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area under the curve
Aufl.	Auflage
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	beziehungsweise
CART	Classification and Regression Tree
ca.	circa
cm ³	Kubik-Zentimeter
cPSA	Komplex-gebundenes PSA
CT	Computertomographie
cTNM	klinische Stadieneinteilung nach dem TNM-System
d.h.	das heißt
DRU	Digital rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
Follow-up	Nachbeobachtungszeitraum
fPSA	freie Form des Prostata spezifischen Antigens
%fPSA	Anteil an freiem PSA in Prozent
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
h	Stunde
HDR	high-dosis-rate
ICS	International Continence Society
IIEF	International Index of Erectile Function
LDR	low-dosis-rate
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms

M.	Musculus
ml	Milliliter
mRNA	Messenger RNA
MRT	Magnetresonanz Tomographie
N.	Nervus
NE	Nerverhalt
n	Anzahl
ng	Nanogramm
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
pTNM	pathologische Stadieneinteilung nach dem TNM-System
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group (Arbeitskreis Radioonkologie)
ROC	Receiver operating characteristics Analyse
s.o.	siehe oben
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Lymphknoten, (Fern-)Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
USA	United States of America
V.	Vena
vs.	versus (gegen)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

9 DANKSAGUNG

Allen voran gilt mein besonderer und verbindlichster Dank Herrn PD Dr. K.H. Felix Chun (Jongji), der mich nicht nur während dieser Arbeit aufopferungsvoll betreut, sondern zu jeder Zeit motiviert und angespornt hat.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Markus Graefen, der Klarheit in gedankliche Irrgänge gebracht und mir zum Thema dieser Arbeit verholpen hat.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Hartwig Huland, der mich in die außergewöhnliche urologische Familie des UKE aufgenommen hat und uns allen stets ein Vorbild sein wird.

Gewidmet ist diese Arbeit Herrn Prof. Dr. Ferdinand Eisenberger. Als väterlicher Freund begleitete er mich von Kindesbeinen an. Sein Elan begründete meinen medizinischen und urologischen Weg.

Dank, der nicht in Worte zu fassen ist, gilt

Meinen Eltern

Meiner Großmutter

Meiner gesamten Familie (mit allen Erweiterungen)

Ding Wang

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.



Johannes Bub