

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie

Direktorin

Prof. Dr. med. Margit Fisch

Martini-Klinik am UKE GmbH

Privates Prostatakarzinomzentrum in Hamburg

Direktoren

Prof. Dr. med. Hartwig Huland

Prof. Dr. med. Markus Graefen

Prof. Dr. med. Hans Heinzer

**Langzeitdaten bezüglich des biochemisch rezidivfreien sowie des karzinomspezifischen
Überlebens und des Gesamtüberlebens von Patienten mit klinisch lokalisiertem
Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie in der PSA-Ära**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Manuela Wanner aus Augsburg

Hamburg 2012

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.10.2012

Veröffentlicht mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. M. Graefen

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. F. Chun

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. med. A. Block

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Die Prostata	3
1.1.1	Anatomie.....	3
1.1.2	Einteilung, Funktion und hormoneller Einfluss.....	4
1.2	Das Prostatakarzinom.....	5
1.2.1	Maligne Erkrankungen des Mannes.....	5
1.2.2	Risikofaktoren für das PCA	7
1.2.3	Früherkennung des PCA	11
1.2.3.1	Screening und Früherkennung.....	11
1.2.3.2	Digital-rektale Untersuchung.....	11
1.2.3.3	Prostata-spezifisches Antigen	11
1.2.3.4	Transrektaler Ultraschall	12
1.2.3.5	Stanzbiopsie der Prostata.....	12
1.2.4	Diagnostik	13
1.2.4.1	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	13
1.2.4.2	Blut- und Laborscreening	13
1.2.4.3	Bildgebung.....	14
1.2.4.4	Histopathologische Sicherung	14
1.2.5	Allgemeine Pathologie des PCA.....	14
1.2.6	Stadieneinteilung des PCA.....	15
1.2.6.1	TNM-Klassifikation des PCA.....	15
1.2.6.2	Histologische Einteilung.....	16
1.2.7	Therapie des lokal begrenzten PCA.....	17
1.2.7.1	Watchful Waiting und Active Surveillance.....	18
1.2.7.2	Strahlentherapie	18
1.2.7.3	Operative Therapie	20
1.2.8	Nachsorge nach radikaler Prostatektomie.....	21
1.2.9	Ziel der Arbeit.....	22
2.	Patientengut und Methodik.....	23
2.1	Datenmaterial und Patientengut	23
2.2	Die radikale retropubische Prostatektomie und Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats	24

2.3	Statistische Methodik	24
3.	Ergebnisse	26
3.1	Deskriptive Beschreibung der präoperativen Faktoren und der histo-pathologischen Ergebnisse	26
3.2	Deskriptive Überlebensdaten nach radikaler Prostatektomie.....	28
3.2.1	BCR-freies Überleben.....	28
3.2.2	Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben.....	30
3.3	Statistische Evaluation von Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR sowie des karzinomspezifischen Überlebens nach radikaler Prostatektomie	32
3.3.1	BCR-freies Überleben nach radikaler Prostatektomie	32
3.3.2	Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie	34
4.	Diskussion.....	37
5.	Zusammenfassung.....	42
6.	Literaturverzeichnis	43
7.	Abbildungsverzeichnis.....	47
8.	Tabellenverzeichnis	48
9.	Abkürzungen.....	49
10.	Danksagung.....	50
11.	Lebenslauf.....	51
12.	Eidesstattliche Erklärung	52

1. Einleitung

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat die Inzidenz des Prostatakarzinoms (PCA) in der westlichen Welt deutlich zugenommen und ist nunmehr weltweit eines der häufigsten Malignome des Mannes [1]. In Deutschland steht es mittlerweile auf Platz eins der Krebsneuerkrankungen beim Mann. Gründe hierfür sind unter anderem die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung, da die Wahrscheinlichkeit an einem PCA zu erkranken mit höherem Lebensalter deutlich zunimmt. Eine weitere Ursache findet sich in der heute verfügbaren verbesserten Früherkennung. Dies ist unter anderem der Entdeckung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) zu Beginn der 1980er Jahre zu verdanken. Seit dessen Implementierung in den klinischen Alltag steht ein geeigneter Tumormarker zur Früherkennung der Erkrankung zur Verfügung. Obgleich das PCA in Deutschland beim Mann die häufigste maligne epitheliale Erkrankung ist, liegt die tumorspezifische Mortalität des PCA lediglich an dritter Stelle [1]. Neben einem meist relativ langsamen Krankheitsverlauf (natural history) des PCA ist dies unter anderem auch auf die frühzeitige Entdeckung des Tumors in einem organbegrenzten Stadium durch Einsatz des PSA-Wertes und der entsprechend häufig möglichen kurativen Therapie zurückzuführen. Der Goldstandard in der Therapie des lokal begrenzten PCA ist neben der Bestrahlung die radikale Prostatektomie, das heißt, die chirurgische Entfernung der gesamten Prostata, sofern der Gesundheitszustand des Patienten diesen Eingriff zulässt und eine statistische Mindestüberlebenszeit von 10 Jahren nach dem Eingriff zu erwarten ist. Neben der operativen Entfernung der Prostata stehen noch weitere Therapieformen zur Verfügung. Diese werden ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt. Das Hauptaugenmerk ist allerdings auf die radikale Prostatektomie gerichtet, da die in dieser Arbeit untersuchten Patienten dieser Behandlungsform unterzogen wurden. Zwar kann mittels radikaler Prostatektomie bei der Mehrzahl der organbegrenzten Tumoren eine dauerhafte Heilung erzielt werden, jedoch erleidet ein gewisser Prozentsatz an Patienten im weiteren Verlauf einen erneuten PSA-Anstieg, welcher ab einem bestimmten Grenzwert als Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) gewertet werden muss. Dieses so genannte biochemische Rezidiv (BCR) kann unter anderem durch eine schlechte Tumordifferenzierung und/oder einen positiven, also tumorbefallenen, chirurgischen Absetzungsrand bedingt sein. Im Falle eines BCR herrscht in der urologischen Fachwelt gegenwärtig Uneinigkeit über den optimalen weiteren Behandlungsplan des Patienten. Dies ist auf das meist langsame Tumorwachstum zurückzuführen. Um eine Überlegenheit der einen oder anderen Therapieform sicher beweisen zu

können, ist in der Regel ein Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren vonnöten. Nur wenige Studien verfügen (bisher) über ein entsprechendes Beobachtungsintervall. Weiterhin ist im Falle eines BCR bisher noch kein optimaler PSA-Grenzwert (Cut off) definiert, ab welchem eine additive Therapie erfolgen sollte oder doch eher ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt ist.

Ziel dieser Arbeit soll ein lückenloses follow-up sämtlicher Patienten sein, die sich im Zeitraum von 1992 bis 1997 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Durch anschließende statistische Analysen der Daten sollen Aussagen bezüglich der Progressionswahrscheinlichkeit, des tumor-spezifischen Überlebens sowie des Gesamtüberlebens getroffen werden.

1.1 Die Prostata

Einleitend werden zunächst Anatomie, Funktion und hormonelle Regulation der Prostata dargestellt.

1.1.1 Anatomie

Die Prostata, zu Deutsch Vorsteherdrüse, ist ein Teil der inneren männlichen Geschlechtsorgane. Sie ist ein muskel- und bindegewebsreicher Drüsenkörper, der bis zur Geschlechtsreife etwa Kastaniengröße mit einem Gewicht von ca. 20 g erreicht.

Mit ihrer Basis liegt die Prostata dem Blasengrund an und ihre nach unten gerichtete Spitze (Apex) erreicht das Diaphragma urogenitale sowie den externen Schließmuskel. Dabei umgreift sie ringförmig den ersten Abschnitt der Harnröhre (s. Abb.1). Ventral ist sie über das Ligamentum puboprostaticum an der Symphyse fixiert. Dorsal liegt sie, getrennt durch die Denonvilliersche Faszie, der Ampulle des Rektums an. Umhüllt wird die Prostata von einer derben, bindegewebigen Kapsel (Capsula prostatae), die wiederum unter der Fascia prostatae liegt. Ventral der Prostata befindet sich der so genannte Plexus Santorini. Über diesen Venenplexus erfolgt der venöse Abstrom zu den Venae iliaca internae. Arteriell wird die Prostata beidseits durch die Arteria prostatica, die aus Ästen der Arteria vesicalis inferior hervorgeht sowie der Arteria rectalis media versorgt. Der Lymphabfluss erfolgt vorwiegend über die regionären Beckenlymphknoten. Die Innervation erfolgt sympathisch über den Plexus prostaticus aus dem Plexus hypogastricus inferior und parasymphatisch über die Nervi splanchnici pelvici aus dem Sakralmark. Als Teil des Plexus prostaticus verlaufen die Nervi cavernosi, welche für die Erektionsfähigkeit vonnöten sind, auf der Prostatakapsel und bilden zusammen mit der Arteria prostatica die dorsolateralen Gefäß-Nerven-Bündel.

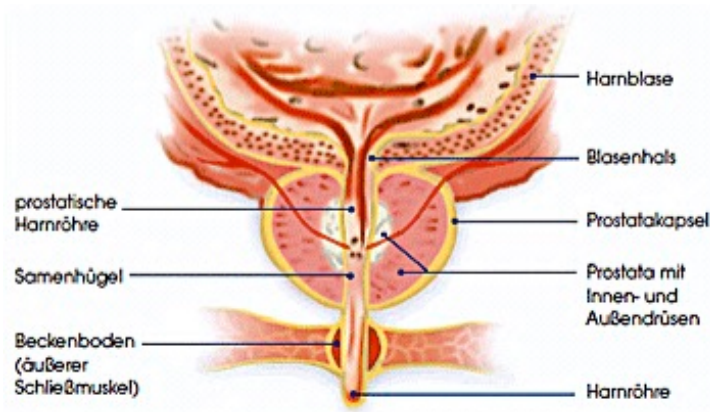


Abbildung 1: Die Anatomie und Lage der Prostata im kleinen Becken [2]

1.1.2 Einteilung, Funktion und hormoneller Einfluss

Anatomisch kann die Prostata in drei Lappen unterteilt werden. Einen rechten und linken Seitenlappen sowie einen unterschiedlich stark ausgebildeten Mittellappen, welcher die Harnröhre umschließt.

Allerdings hat sich inzwischen die Gliederung nach embryologischen, pathologischen und topographischen Aspekten durchgesetzt. Nach McNeal erfolgte 1988 eine zonale Unterteilung in eine anteriore Zone, eine zentrale Zone, eine Übergangszone und eine periphere Zone ([3], Tab.1, Abb.2).

Tabelle 1: Zonale Unterteilung der Prostata nach McNeal

=>Anteriore Zone	- Fibromuskuläres Gewebe ohne glanduläre Strukturen
=> Zentrale Zone	- 25% des Prostata volumens - Enthält die Ducti ejakulatorii - Entstehungsort von entzündlichen Prozessen
=> Übergangszone = Transitionalzone = T-Zone	- 5-10% des Prostata volumens - Bestehend aus zwei Seitenlappen - Zusammen mit den periurethralen Drüsen Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie (BPH)
=> Periphere Zone = P-Zone	- 70% des Prostata volumens - Postero-inferiorer Anteil der Prostata - Zum Großteil Entstehungsort des Prostatakarzinoms

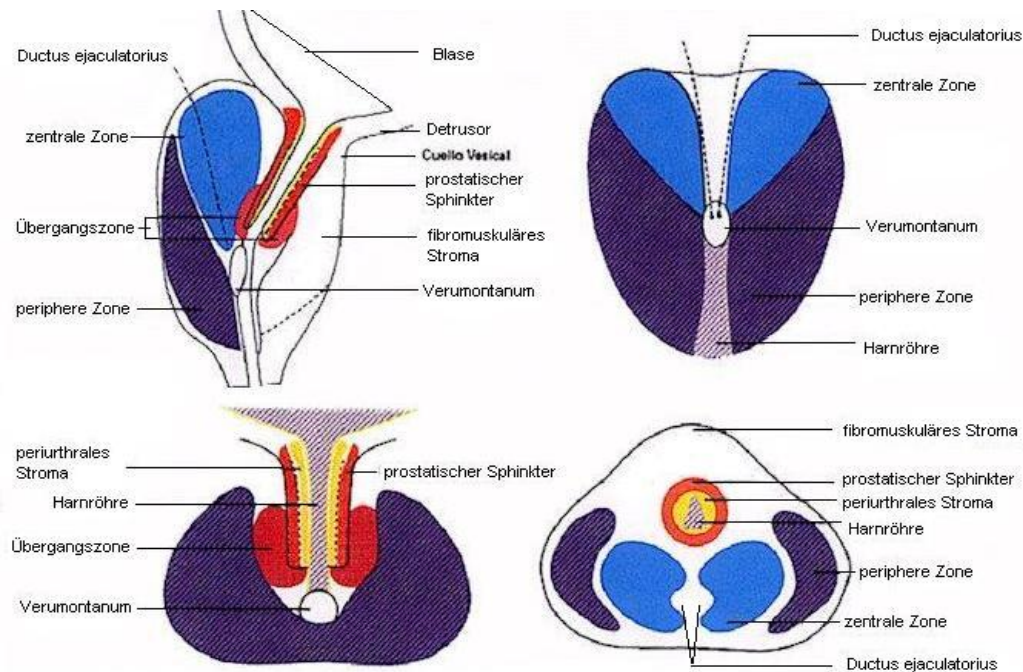


Abbildung 2: Schematische Darstellung des zonalen Aufbaus der Prostata nach McNeal [4]

Die physiologische Funktion der Prostata liegt in der Produktion eines dünnflüssigen, milchigen und sauren Sekrets (pH 6,4-6,8), welches 15-30% des Ejakulats ausmacht. Dieses Sekret enthält unter anderem Spermin, das für die Motilität der Spermien nötig ist, Spermidin, Prostaglandine zur Uterusstimulation, Zink, Zitronensäure, Immunglobuline, Phosphatasen und Proteasen zur Verflüssigung des Spermas.

Die Prostata wird durch verschiedene Hormone beeinflusst. Für die physiologische Entwicklung ist das männliche Androgen Testosteron unabdinglich. Dieses wird zu 90-95% in den Leydigschen Zellen des Hodens und zu 5-10% in der Nebennierenrinde gebildet. Das im Blut zirkulierende freie Testosteron wird in der Prostata durch die 5- α -Reduktase Typ 2 in seine innerhalb der Prostata aktive Form, dem Dihydrotestosteron (DHT) irreversibel umgewandelt. Auch Erkrankungen der Prostata, wie die benigne Prostatohyperplasie (BPH) und die Karzinogenese des PCA weisen eine Androgenabhängigkeit auf. Dies wird verdeutlicht durch die Tatsache, dass Eunuchen und Männer mit defekter 5- α -Reduktase keine BPH oder kein PCA entwickeln [5-7].

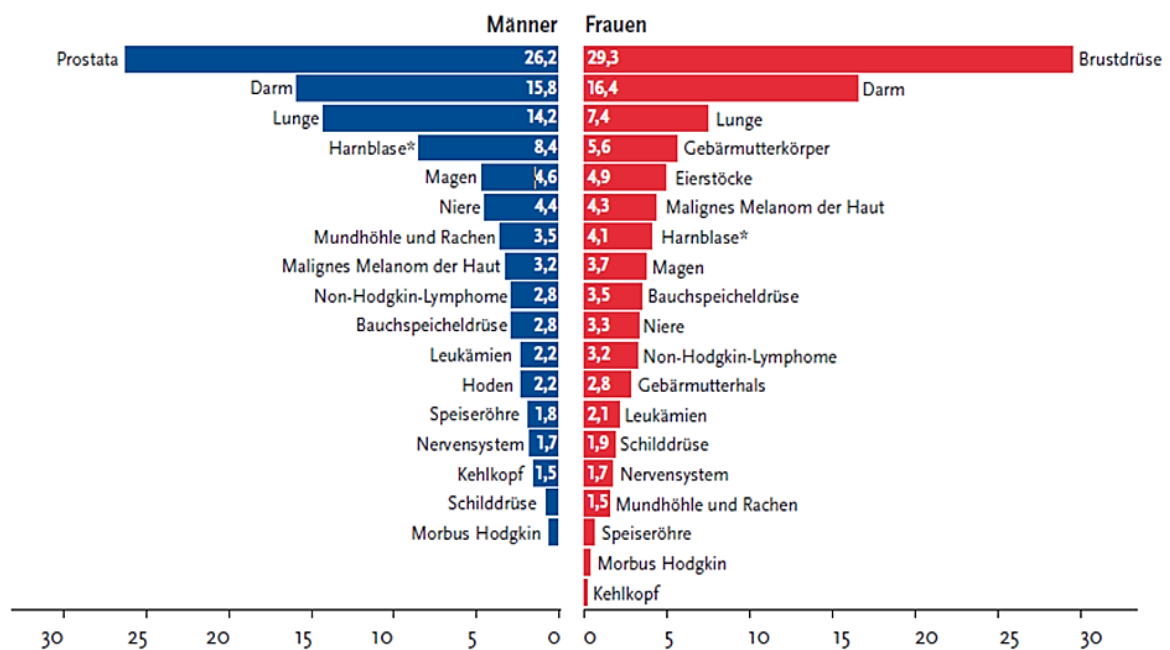
1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Maligne Erkrankungen des Mannes

Das PCA gilt in Deutschland seit 1998 als der häufigste maligne Tumor des Mannes. Im Jahre 2006 erkrankten geschätzte 426.800 Menschen in Deutschland an Krebs, davon

229.200 Männer. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes (RKI) lag 2006 der prozentuale Anteil des PCA bei 26,2%, dies entspricht ca. 60.050 Neuerkrankungen. Mit einem Anteil von 15,8% (ca. 36.213 Neuerkrankungen) liegt Darmkrebs an zweiter Stelle, dicht gefolgt von Lungenkrebs mit 14,2% (ca. 32.546 Neuerkrankungen) ([1], Abb.3). Eine aktualisierte Krebsregistrierung ist derzeit für Deutschland noch nicht verfügbar.

Die Inzidenz, definiert als die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr in einer bestimmten Population, des PCA liegt in Europa bei geschätzten 2,6 Mio. und hat einen Anteil von 11% an allen Tumorerkrankungen des Mannes [8].



* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Abbildung 3: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2006 [1]

Die Mortalität, definiert als die Anzahl der Krebstodesfälle eines Jahres, liegt für das PCA in Europa bei 9% [9].

In Deutschland starben im Jahre 2006 rund 210.930 Menschen an den Folgen eines Krebsleidens. Davon 112.438 Männer, wobei Lungenkrebs die höchste Mortalität mit 25,7% (ca. 28.897 Todesfälle) aufweist. An zweiter Stelle steht Darmkrebs mit 12,2% (ca. 13.717 Todesfälle) und an dritter Stelle das Prostatakarzinom mit 10,3%, dies entspricht etwa 11.581 Todesfällen ([1], Abb.4). Gründe hierfür sind zum einen die häufig frühe Diagnose und gute Therapiemöglichkeit des PCA sowie das für gewöhnlich relativ langsame Tumorwachstum.

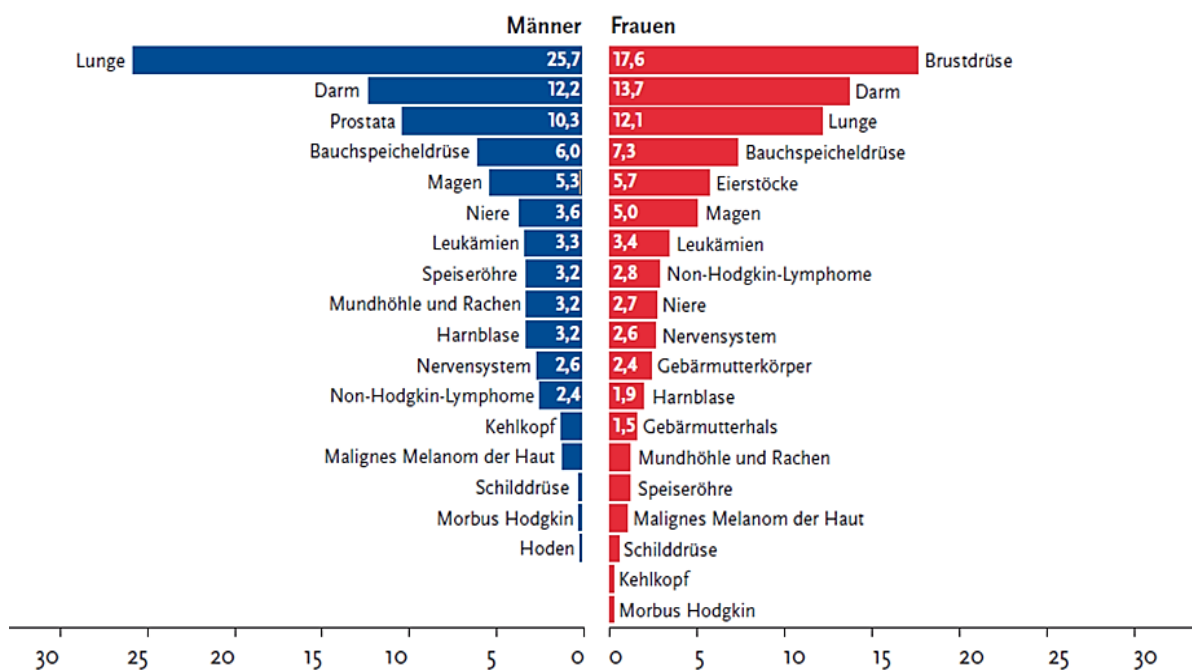


Abbildung 4: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2006 [1]

1.2.2 Risikofaktoren für das PCA

Als Risikofaktoren für das PCA gelten primär das Alter sowie eine positive Familienanamnese, die ethnische Herkunft [10], bestimmte Ernährungsgewohnheiten und gewisse Umwelteinflüsse.

Die Häufigkeit des PCA nimmt mit dem Alter stark zu. Selten erkranken Männer vor dem 45. Lebensjahr. Im Jahr 2002 lag die Inzidenz des PCA in der Altersgruppe zwischen 45-59 Jahren bei 65,8 pro 100.000, bei 429,9 pro 100.000 bei Männern im Alter von 60-75 Jahren und bei 809,6 pro 100.000 bei Männern über 75 Jahren ([11], Tab.2). In der Tabelle ist ebenfalls die Mortalität in den gleichen Altersstufen abzulesen.

Tabelle 2: Inzidenz und Mortalität des PCA in Abhängigkeit des Alters [11]

Fälle pro 100.000

Alter in Jahren	Männer	
	Inzidenz	Mortalität
bis unter 45	0,0	0,0
45 bis unter 60	65,8	5,2
60 bis unter 75	429,9	62,0
75 und älter	809,6	366,1

In der aktualisierten Dachdokumentation Krebs des RKI aus dem Jahre 2010 wurden Erkrankungs- und Sterberisiko altersgestaffelt aufgeführt. In Tabelle 3 ist das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem PCA zu erkranken oder zu versterben dargestellt sowie das Lebenszeitrisko in der jeweiligen Altersdekade. Die Daten beziehen sich auf das Jahr 2006.

Tabelle 3: Risiko in Deutschland an einem PCA zu erkranken bzw. zu versterben [1]

Männer im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
40 Jahren	0,1%	(1 von 1.000)	12,6%	(1 von 8)	<0,1%	(1 von 14.000)	3,3%	(1 von 30)
50 Jahren	1,4%	(1 von 71)	12,8%	(1 von 8)	0,1%	(1 von 1.300)	3,4%	(1 von 29)
60 Jahren	4,8%	(1 von 21)	12,4%	(1 von 8)	0,4%	(1 von 260)	3,6%	(1 von 28)
70 Jahren	6,3%	(1 von 16)	9,5%	(1 von 11)	1,3%	(1 von 77)	3,8%	(1 von 27)
Lebenszeitrisko			12,3%	(1 von 8)			3,3%	(1 von 31)

Als weiterer Risikofaktor gilt eine genetische Komponente. Es wird zwischen dem familiären und hereditären PCA unterschieden. Definiert ist das familiäre PCA als ein Auftreten bei zwei erstgradig Verwandten (Vater, Bruder, Sohn) oder bei einem erstgradig Verwandten und mindestens zwei zweitgradig Verwandten (Onkel, Großvater, Nefte). Dies trifft auf ca. 10-20% aller PCA zu [12]. Das hereditäre PCA wird charakterisiert durch ein Auftreten bei drei oder mehr erstgradig Verwandten, einem Erscheinen bei drei aufeinander folgenden Generationen oder bei Karzinomdiagnose von zwei Geschwistern im Alter von unter 55 Jahren. Männer, die eine familiäre Disposition aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko relativ früh an einem PCA zu erkranken. Vermutet wird, dass dies auf ca. 5-10% aller PCA zutrifft [13]. Das relative Risiko an einem PCA zu erkranken, liegt im Mittel zwischen 1,7 (ein betroffener zweitgradig Verwandter) und 5,1 (zwei oder mehr erstgradig betroffene Verwandte) [14].

Wie bereits oben erwähnt spielt auch die ethnische Herkunft eine wesentliche Rolle. Detaillierte Daten hierzu liefert das Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Programm des Nationalen Krebsinstituts der USA [15]. Daraus lässt sich ableiten, dass die afro-amerikanische US-Bevölkerung die höchste Inzidenz mit 180,6 pro 100.000 aufweist, gefolgt von der kaukasischen Bevölkerung, die zusätzlich unterschieden wird in hispanisch (92,8/100.000 Neuerkrankungen) und nicht-hispanisch (137,9/100.000 Neuerkrankungen). Als Population mit dem niedrigsten Risiko gelten US-Chinesen, mit einer Inzidenz von 46/100.000.

Auch für Europa und im internationalen Vergleich gibt es Unterschiede in der Häufigkeit. Im Jahre 2002 lag Deutschland europaweit auf Platz 5 nach Schweden, Finnland, Belgien und Österreich [11]. 2006 lag Deutschland im internationalen Vergleich auf Platz 10 [1]. In den Abbildungen 5 und 6 ist die Inzidenz, in Abbildung 6 darüber hinaus auch die Mortalität dargestellt.

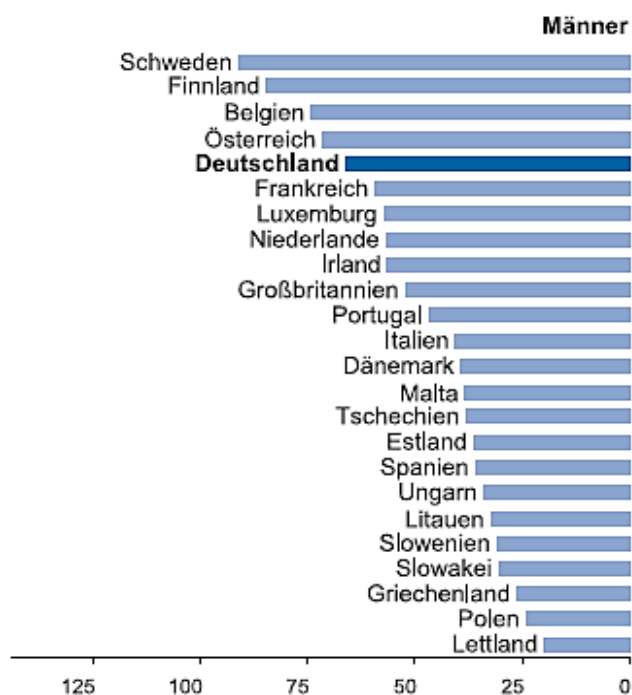


Abbildung 5: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in der Europäischen Union 2002 (Neuerkrankungen pro 100.000 laut Weltstandard) [11]

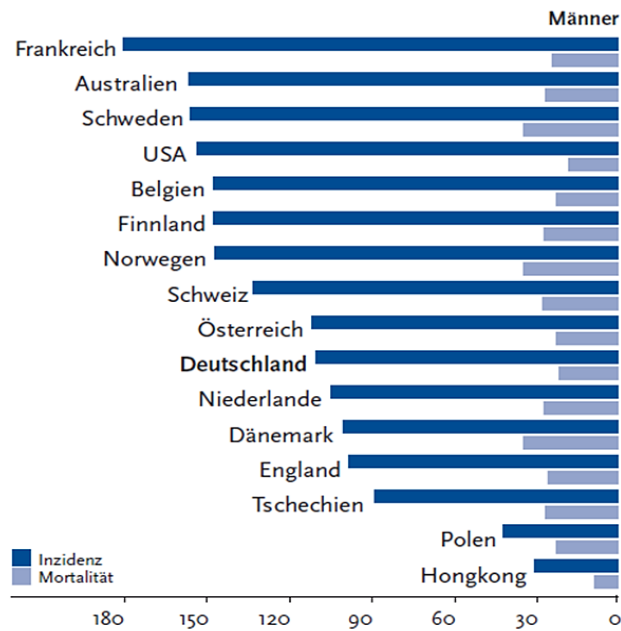


Abbildung 6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland im internationalen Vergleich 2006 (Fälle pro 100.000 laut Europastandard) [1]

Mögliche Gründe hierfür könnten klimatisch, genetisch, aber auch ernährungsbedingt sein.

Auffällig ist ferner, dass die Inzidenz migrationsbedingt ansteigt. Studien belegen einen deutlichen Anstieg bei Asiaten, die in den US-amerikanischen Kulturkreis emigrierten [16-18]. Dies untermauert die Annahme von bestimmten Einflussfaktoren wie Ernährung, aber auch Schadstoffen aus der Umwelt auf die Karzinogenese.

Als mögliche Risikofaktoren gelten weiter Lebensführung, Hormone und Infektionen.

Im Bereich der Lebensführung ist nicht zweifelsfrei durch Studien belegt, dass körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum einen Einfluss auf die Karzinomentstehung haben [19-23]. Auch der hormonelle Einfluss wird weiterhin diskutiert. Es gibt Beobachtungen, dass Eunuchen und Männer mit angeborenem Defekt der 5 α -Reduktase, ein Enzym, das Testosteron in der Prostata in DHT umwandelt, kein Prostatakarzinom entwickeln [5-7].

Entzündungen und Infektionen der Prostata haben möglicherweise auch einen Effekt auf die Karzinomentstehung, der aber bisher in Studien noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [24].

1.2.3 Früherkennung des PCA

1.2.3.1 Screening und Früherkennung

Screening ist definiert als eine Untersuchung asymptomatischer, aber potentiell gefährdeter Personen, wobei die Initiative zur Untersuchung vom Untersucher selbst ausgeht.

Bei der Früherkennung geht die Initiative vom Patienten aus, was auch als opportunistisches Screening bezeichnet wird.

Da das PCA im höheren Alter bevorzugt auftritt, wird in Deutschland eine jährliche Früherkennungsuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr und bei positiver Familienanamnese ab dem 45. Lebensjahr mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU) angeboten. Da der Nutzen der DRU als Instrument zur PCA Früherkennung gering ist, wird als zusätzlicher Test häufig die Bestimmung des PSA-Wertes empfohlen.

1.2.3.2 Digital-rektale Untersuchung

Die DRU der Prostata ist ein einfaches und kostengünstiges Verfahren in der Frühdiagnostik des PCA. Allerdings reicht diese Untersuchung alleine nicht aus, um zweifelsfrei ein Karzinom festzustellen. Dies liegt zum einen daran, dass erst ab einer gewissen Tumorgöße ein PCA palpabel ist, zum anderen schrecken viele Männer vor dieser oft für sie als unangenehm empfundenen Untersuchung zurück und meiden damit diese Form der Vorsorge. Es werden daher Kombinationen der verschiedenen Früherkennungsmaßnahmen gefordert, um den Tumor in einem möglichst frühen Stadium zu diagnostizieren.

1.2.3.3 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist eine chymotrypsinartige Serinprotease, die hauptsächlich in den Epithelzellen der Azini und Ducti der Prostata Drüse synthetisiert wird. Geringfügig wird PSA auch in paraurethralen und paraanalen Drüsen gebildet. Generell kann PSA als Tumormarker für das PCA verstanden werden. Dieser wird definiert als eine Substanz, die von der Tumorzelle selbst produziert wird bzw. deren Produktion durch das Tumorstadium stimuliert wird. Es gilt jedoch zu beachten, dass auch gesunde Epithelzellen der Prostata PSA exprimieren. Somit ist PSA im engeren Sinne eher als prostataspezifischer Gewebemarker und nicht als reiner Tumormarker zu definieren. Das PSA gilt als einer der besten Tumormarker der heutigen Zeit und hat seit seiner Entdeckung und routinemäßigen Einführung

Ende der 1980er Jahre die Möglichkeiten der Früherkennung des PCA enorm vorangetrieben. Wurde bis dahin ein Großteil der Karzinome in einem nicht mehr kurativen Stadium entdeckt, ist es heute genau umgekehrt. Dies hat zur Folge, dass die Mortalität des PCA sinkt und die Lebensqualität der Patienten enorm verbessert wird. Wie bereits erwähnt, ist PSA ein organspezifischer Marker, kein tumorspezifischer Marker. Daraus lässt sich ableiten, dass auch andere Faktoren, wie z.B. Medikamente, andere prostatistische Erkrankungen (Prostatitis, BPH) oder urologische Manipulationen, wie DRU und transrektaler Ultraschall (TRUS) Einfluss auf den Wert nehmen können.

In großen kollektiven Untersuchungen wurde festgestellt, dass ca. 80-85% der Männer einen PSA-Wert unter 4 ng/ml aufweisen, 10-15% zwischen 4-10 ng/ml und lediglich 2-5% über 10 ng/ml liegen. Eine Biopsie wird meist ab einem Wert von 4 ng/ml empfohlen. Allerdings müssen bei der Interpretation des PSA-Werts weitere Faktoren, wie das Alter und die Größe der Prostata berücksichtigt werden. Bei einem PSA-Wert unter 10 ng/ml wird bei ca. 20-25% der Patienten ein PCA gefunden. Bei ca. 11% kann der erhöhte Wert auf eine Prostatitis zurückgeführt werden. Die restlichen zwei Drittel sind unauffällig. Bei einem PSA-Wert über 10 ng/ml steigt der positive Befund parallel zum Wert auf bis zu 50% an [25, 26].

1.2.3.4 Transrektaler Ultraschall

Die Untersuchung der Prostata mittels TRUS eignet sich hervorragend, um das Prostatavolumen zu bestimmen. Als Instrument in der Früherkennung ist er allerdings weniger geeignet, da Sensitivität und Spezifität zu gering sind. Die normale Prostata stellt sich als homogenes Bild dar. Echoarme Zonen haben einen gewissen Malignitätsverdacht, allerdings stellt sich ein PCA nicht immer als echoarmes Areal dar bzw. repräsentiert ein echoarmes Areal nicht immer einen Tumor.

Die besondere Bedeutung des TRUS liegt in der Möglichkeit der Stanzbiopsie unter Sicht, welches eine systematische Entnahme der Stanzzyylinder erlaubt und gleichzeitig die Punktion suspekter Zonen zulässt.

1.2.3.5 Stanzbiopsie der Prostata

Eine stanzbiopsische Abklärung der Prostata empfiehlt sich bei einem suspekten Tastbefund in der DRU und/oder einem PSA-Wert über 4 ng/ml bzw. einem altersabhängig erhöhten PSA-Wert und/oder einer verdächtigen PSA-Anstiegsgeschwindigkeit. Meist

werden initial zwischen zehn bis zwölf Stenzen entnommen. Diese Untersuchung gilt heute als der Goldstandard in der Diagnostik des PCA.

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik des PCA beinhaltet Anamnese, körperliche Untersuchung, Blut- und Laborscreening, Bildgebung und histopathologische Sicherung.

1.2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Beim ersten Patientenkontakt sollte eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Diese sollte eine Sozial- und Familienanamnese sowie die aktuellen Beschwerden umfassen. Relevante Begleit- und Vorerkrankungen sollten immer zur Differenzierung der Beschwerden und Symptome miteinbezogen werden.

Bei der körperlich-klinischen Untersuchung wird die DRU angewendet. Dadurch können ein vergrößertes Prostatavolumen, aber auch eine Prostatitis durch starke Schmerzempfindlichkeit festgestellt werden. Ein Karzinom wird bei der DRU meist nur dann diagnostiziert, wenn bereits ein gewisses Tumolvolumen (derber Knoten) oder eine Kapselüberschreitung stattgefunden hat. Oft ist dieser Tumor dann in einem nur noch eingeschränkt kurativen Stadium.

1.2.4.2 Blut- und Laborscreening

Für die Diagnostik wird der PSA-Wert im Blut bestimmt. Da es verschiedene Nachweismethoden und auch Laborabweichungen gibt, ist ein PSA-Wert-Vergleich nur bedingt möglich. Die meisten Labore verwenden einen Referenzbereich von 0,4-4 ng/ml. Da auch der Referenzbereich Unterschiede aufweisen kann, sollte er immer mit angegeben werden [27]. Auch der Zeitpunkt der Blutentnahme spielt eine bedeutende Rolle. Wie bereits erwähnt, gibt es diverse Faktoren, welche den PSA-Wert im Serum beeinflussen können. Bei Medikamenteneinnahme von z.B. 5 α -Reduktase-Hemmern kann eine Erniedrigung des PSA-Wertes im Mittel um 50% nachgewiesen werden. Ferner kann der Wert mit zunehmendem Alter und Prostatavolumen ansteigen. Mögliche physiologische Einflussgrößen können außerdem Ejakulation und Fahrradfahren sein. Pathologischen Einfluss können Prostatitis, akuter Harnverhalt und akute Leberfunktionsstörungen im Sinne einer PSA-

Wert-Erhöhung nehmen. Nicht zu vernachlässigen sind auch therapeutische und diagnostische Maßnahmen wie DRU, TRUS und Biopsie, die ebenfalls einen Anstieg bewirken können.

1.2.4.3 Bildgebung

Zu den bildgebenden Verfahren gehört der TRUS. Wie bereits erwähnt, eignet sich der TRUS nicht zur eindeutigen Identifizierung des PCA. Es kann lediglich der Verdacht auf das Vorliegen eines PCA geäußert werden, welcher mittels Biopsie bestätigt werden muss. Er eignet sich jedoch gut zur Diagnose einer Prostatavergrößerung sowie möglicher Asymmetrien der Prostatalappen, was auch auf Malignität hindeuten kann.

Andere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) sind für die primäre Diagnostik weniger gut geeignet. Allerdings finden diese bildgebenden Verfahren häufig Anwendung zur Beurteilung des Lymphknotenstatus. Zum Nachweis von Knochenmetastasen in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien eignet sich die Knochenszintigraphie besonders gut.

1.2.4.4 Histopathologische Sicherung

Zur histopathologischen Sicherung des PCA wird die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie angewendet. Zur präoperativen Vorbereitung sollte eine Antibiotikaprophylaxe erfolgen. Durch Applikation eines Lokalanästhetikums in den Samenblasenwinkel wird die Untersuchung für den Patienten fast schmerzfrei gestaltet. Über mögliche Komplikationen wie eine vorübergehende Hämaturie (ca. 60% der Fälle) und Hämatospermie (ca. 10% der Fälle) sollte der Patient informiert werden [28]. Weiterhin besteht durch die Biopsie das Risiko einer rektalen Blutung, welche allerdings fast immer konservativ beherrscht werden kann und nur in sehr seltenen Fällen hämodynamische Relevanz erreicht. In seltenen Fällen kommt es trotz antibiotischer Prophylaxe zur Ausbildung einer akuten Prostatitis.

1.2.5 Allgemeine Pathologie des PCA

Klinisch lassen sich vier Manifestationsformen des PCA unterscheiden.

- latentes bzw. klinisch insignifikantes Karzinom:

zufällig bei der Autopsie entdecktes Karzinom, ohne Verursachung klinischer Symptome

- inzidenten Karzinom:

zufällig durch den Pathologen entdecktes Karzinom bei histologischer Aufarbeitung von Prostatagewebe

- okkultes Karzinom:

klinisch unentdeckter Tumor, der sich durch Metastasen manifestiert

- klinisches Karzinom:

manifestes Tumor mit klinischem Erscheinungsbild

1.2.6 Stadieneinteilung des PCA

Die Stadieneinteilung (Staging) des PCA erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation nach UICC (Union internationale contre le cancer) aus dem Jahre 2002. Diese Klassifikation beurteilt die lokale Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), den Lymphknotenbefall (N-Stadium) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium). Es wird beim PCA ein klinisches Stadium (cTNM) und ein pathologisches Stadium (pTNM) unterschieden. Das klinische Stadium definiert sich durch digital-rektale Untersuchung, PSA-Wert, Bildgebung und Biopsie. Das pathologische Stadium wird definiert durch das endgültige histopathologische Ergebnis des Prostatektomiepräparats und ggf. durch die histologische Aufarbeitung entnommener Lymphknoten. Sinn dieser Differenzierung ist die individuelle Beratung jedes Patienten bezüglich bestmöglicher Therapie (cTNM) und prognostischer Voraussage (pTNM).

Die histologische Einteilung (Grading) erfolgt heutzutage fast ausschließlich nach dem vom US-Amerikaner Donald F. Gleason 1966 publizierten und nach ihm benannten Gleason-Score, welcher im Folgenden näher erläutert wird.

Prätherapeutisch erfolgt eine Einteilung in lokalisierte (meist heilbare) und fortgeschrittene (meist inkurable) Tumore.

1.2.6.1 TNM-Klassifikation des PCA

T	Lokale Ausdehnung des Primärtumors
Tx	keine Beurteilung möglich
T0	kein Hinweis auf Primärtumor

- T1 klinisch inapparenter Tumor (nicht palpabel oder durch Bildgebung nachweisbar)
 - T1a inzidenteller 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 $\leq 50\%$ eines Seitenlappens
 - T2b Tumor befällt $\geq 50\%$ eines Seitenlappens
 - T2c Tumor befällt beide Seitenlappen
- T3 Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
 - T3a extraprostatitischer Tumor
 - T3b Tumor infiltriert die Samenblasen
- T4 Primärtumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen wie Harnblase, Rektum oder die Beckenwand

- 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

1.2.6.2 Histologische Einteilung

Über 90% der PCA werden histologisch als azinäre Adenokarzinome identifiziert. Selten treten das kleinzellige Karzinom, das Prostatagangkarzinom, das sarkomatoide Karzinom, das muzinöse und singelringzellige Karzinom, das lymphoepitheliale Karzinom, das squamöse und adenosquamöse Karzinom, das basalzellige oder adenoidzystische Kar-

zinom sowie das Transitionalzellkarzinom auf. Typisch für das PCA ist das multifokale Wachstum, welches in mehr als 85% der Fälle nachweisbar ist [29-31].

Für die histologische Einteilung wird das Grading nach Gleason verwendet. Dieses stützt sich auf das Wachstumsmuster ohne zytologische Details zu berücksichtigen. In diesem Schema werden 5 Wachstumsmuster differenziert, von Gleason-Grad 1 (sehr gut differenziert) bis Gleason-Grad 5 (sehr niedrig differenziert). Da das PCA oft ein heterogenes Muster aufweist, kann durch die Bildung des Gleason-Score - dieser entspricht der Summe des Grades der größten (primären) und zweitgrößten (sekundären) Fläche des vorherrschenden Wachstumsmusters (z.B. 3+4=7) - eine weitere Einteilung stattfinden. Herrscht nur ein Gleason-Grad vor, wird dieser doppelt gewertet (z.B. 3+3=6). Somit ergeben sich Bewertungsziffern zwischen 2 und maximal 10.

Da durch Stanzbiopsien nur ein Ausschnitt der Prostata beurteilt werden kann, können bioptisch gesicherter Gleason-Score und histopathologischer Gleason-Score des Prostataektomiepräparats in der endgültigen Bewertung voneinander abweichen.

1.2.7 Therapie des lokal begrenzten PCA

Als lokal begrenzten Tumor der Prostata bezeichnet man ein PCA, das einer potentiellen kurativen Therapie zugänglich ist. Dies trifft meist auf die klinischen Stadien T1-3 N0 M0 zu. Mögliche Behandlungen sind die radikale Prostatektomie, die externe oder interstitielle Strahlentherapie, aber auch eine konservative Therapie. Eine Kombination mit einer hormonellen Therapie ist bei all diesen Verfahren grundsätzlich möglich, aber lediglich in Kombination mit der externen Strahlentherapie sicher etabliert [32].

Grundsätzliches Ziel dieser Behandlungen ist eine Heilung und somit eine Verhinderung tumorbedingter Todesfälle. Ferner sollten ein progressionsfreies Überleben im Vordergrund stehen und mögliche Komplikationen durch die Therapie vermieden werden. Diese Chance besteht vor allem dann, wenn der Tumor in einem frühen Stadium erkannt wird. Da das PCA gehäuft im hohen Alter auftritt und ein meist sehr langsames Wachstum aufweist, sollten dem Patienten die verschiedenen Therapieoptionen genau darlegt und gemeinsam das jeweils beste Konzept entwickelt werden.

1.2.7.1 Watchful Waiting und Active Surveillance

Unter „Watchful Waiting“ versteht man ein abwartendes Vorgehen, welches vor allem bei Patienten angewendet wird, die bereits ein sehr hohes Lebensalter erreicht haben oder bei Diagnosestellung signifikante Begleiterkrankungen aufweisen. Durch das langsame Tumorwachstum wird für ein aktives Vorgehen eine weitere Überlebenszeit von mindestens 10-15 Jahren nach Therapie vorausgesetzt. Sollte dies nicht der Fall sein oder führen die zusätzlichen Erkrankungen des Patienten zu erheblichen Komplikationen, wird in Absprache mit dem Patienten dieses Konzept befürwortet. Beim Watchful Waiting erfolgt keine primäre Therapie des PCA. Lediglich im Falle von symptomatischen Metastasen wird zur Palliation eine Androgendeprivation durchgeführt.

Unter „Active Surveillance“ versteht man ebenfalls ein abwartendes Vorgehen, welches aber durch regelmäßige Verlaufskontrollen, im Sinne von PSA-Wert-Bestimmung und DRU bestimmt wird. Diese werden zunächst alle 3 Monate in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung und dann halbjährlich durchgeführt. Außerdem erfolgen Kontrollbiopsien in Abständen von 12 bis 18 Monaten. Active Surveillance wird vor allem bei gut differenzierten, so genannten insignifikanten Tumoren (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6) durchgeführt, da die radikale Therapie dieser Tumoren häufig eine Übertherapie darstellt. Im Falle einer Tumorprogression im Rahmen der Kontrolluntersuchungen kann die radikale Therapie erfolgen. Dadurch hält man sich grundsätzlich die Möglichkeit einer späteren kurativen Therapie offen.

1.2.7.2 Strahlentherapie

Bei der Strahlentherapie unterscheidet man die externe von der interstitiellen Therapie. Bei der externen Strahlentherapie wird über mehrere Strahlenfelder (gewöhnlich 4-7) die Prostata durch einen Linearbeschleuniger bestrahlt. Umliegende Organe wie Rektum und Harnblase werden dabei individuell ausgeblendet. Die Strahlendosis erfolgt in fraktionierten Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy/Tag an 5 Tagen pro Woche für 7 bis 8 Wochen [33]. Eine Gesamtdosis von 70-72 Gy sollte angestrebt werden. Die Applikation erfolgt ambulant ohne Narkose. Folgeschäden wie Harninkontinenz, erektile Dysfunktion und Darmprobleme können auftreten, sind allerdings selten. Ein potentieller Nachteil der Strahlentherapie besteht darin, dass die histologische Untersuchung von Prostata und Lymphknoten nicht erfolgt und somit kein histopathologisches Staging möglich ist. Auch

besteht das Problem der Induktion eines Zweittumors im Bestrahlungsgebiet. Das Risiko, ein Rektumkarzinom zu entwickeln, erhöht sich beispielsweise auf das 1,7-fache [34].

Bei der interstitiellen Strahlentherapie wird die Low-Dose-Rate- (LDR) und High-Dose-Rate- (HDR) Brachytherapie voneinander unterschieden. Bei der LDR-Brachytherapie handelt es sich um die permanente Implantation von Strahlungsquellen („Seeds“) in die Prostata. Vorteile gegenüber der externen Bestrahlung liegen in einer genaueren und höheren Dosisapplikation mit einer Schonung der umliegenden Gewebe. Nachteil dieser Therapie ist, dass bei schlecht differenzierten Tumoren, die dauerhafte Heilung des Patienten selten erreicht werden kann. Entsprechend empfiehlt sich eine LDR-Brachytherapie laut den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) nur bei folgenden Kriterien: cTNM max. T2a, Gleason-Score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml und einem Prostatavolumen von max. 50 ccm [32].

Bei der HDR-Brachytherapie appliziert man kurzzeitig lokale Strahlungsquellen im Afterloading-Verfahren, kombiniert mit einer externen Dosisaufsättigung. Wie der Name schon sagt, ist die Dosis in Gegensatz zur Low-Dose-Therapie vielfach höher. Von Vorteil ist die gute Anpassung an das Zielgebiet. Somit können auch große Karzinome (cT2b-3) mit einem höheren Gleason-Score therapiert werden. Nachteile sind die Invasivität des Verfahrens, der hohe technische Aufwand und die möglichen fibrosierenden Veränderungen im Becken.

Potentielle Spätschäden aller bestrahlenden Verfahren können unter anderem Proktitis, Harninkontinenz, Zystitis, Hämaturie, chronische Diarrhöe, Beinödeme und Darmstenose sein. Die Rate therapieassoziiierter Todesfälle liegt bei 1%.

Wie bereits erwähnt besteht die Möglichkeit einer Kombination der Strahlentherapie mit einer hormonellen Therapie. Hierbei muss wiederum zwischen einer neoadjuvanten und adjuvanten Hormontherapie differenziert werden. Die neoadjuvante Gabe von Hormonen (Beginn meist 2 Monate vor Radiatio) bei der externen Strahlentherapie bewirkt eine Verkleinerung des Zielvolumens und senkt somit die Komplikationsrate [32]. Ferner wurde in Studien festgestellt, dass ein signifikanter Vorteil bezüglich Tumorprogression und Gesamtüberleben besteht. Bei der Brachytherapie war das genaue Gegenteil der Fall, ohne eine Ursache für dieses Erscheinung zu finden [35]. Deshalb sollte bei der Brachytherapie nur innerhalb von weiteren Studien eine neoadjuvante Hormontherapie erwogen werden.

Auch bei der adjuvanten Hormontherapie besteht eine Überlegenheit hinsichtlich Progression und Gesamtüberleben. Dies trifft in jedem Fall auf die externe Bestrahlung zu [36, 37]. Studien zur interstitiellen Strahlentherapie weisen kein eindeutiges Ergebnis auf [38, 39].

1.2.7.3 Operative Therapie

Als Standard der operativen Therapie gilt heute die radikale Prostatektomie. Mögliche Zugangswege sind retropubisch, perineal und laparoskopisch bzw. Roboter-assistiert (so genannte DaVinci-Prostatektomie). Jede dieser Operationstechniken birgt Vor- und Nachteile. Ist bei retropubischem und laparoskopischem Zugang die gleichzeitige Lymphadenektomie möglich, muss darauf bei perinealer Technik verzichtet werden. Potentielle Komplikationen sind vor allem die Harninkontinenz und erektile Dysfunktion. Schwerwiegende Komplikationen wie z.B. eine Rektumläsion oder revisionspflichtige Nachblutungen können ebenfalls auftreten, sind aber bei erfahrenen Operateuren sehr selten. Diese bewegen sich in großen operativen Zentren im Promillebereich. Beim laparoskopischen Zugang ist die Operationszeit länger, jedoch der Krankenhausaufenthalt kürzer [40, 41]. Wichtig zu erwähnen ist, dass die perioperative Mortalität zwischen 0 und 2,1% liegt [32]. In großen Zentren liegt die Rate aber weit unter 1% [42, 43].

Eine Nerverhaltung und somit der Versuch der Potenserhaltung ist abhängig von der präoperativen Erektionsfähigkeit, der Tumorausdehnung und dem präoperativen Staging. Bei beidseitiger Nervenschonung ist bei präoperativ potenten Männern der Großteil dieser Patienten auch postoperativ potent.

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass heutzutage der überwiegende Anteil der Patienten dauerhaft geheilt werden kann. Allerdings erleidet ein ebenfalls signifikanter Anteil der Patienten nach radikaler Prostatektomie ein (biochemisches) Rezidiv der Erkrankung. In den meisten aktuellen Leitlinien wird ein wiederholt gemessener PSA-Wert von $>0,2$ ng/ml als BCR gewertet. Das Auftreten eines BCR nach radikaler Prostatektomie ist stark vom Gleason-Score des Prostatektomiepräparats, vom Vorhandensein eines positiven chirurgischen Absetzungsrandes, vom Nachweis eines extraprostatatischen Wachstums, einer Samenblaseninfiltration und vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen abhängig [44-46]. Bei positivem Lymphknotenbefall wird eine adjuvante Hormontherapie oder Bestrahlung von manchen Autoren befürwortet, da einige Patienten von dieser an-

schließenden Therapie profitieren. Ohne Adjuvanz erleiden fast alle Patienten ein BCR [47, 48].

Auch bei der radikalen Prostatektomie wurden Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Hormontherapie durchgeführt. Zur neoadjuvanten Therapie gibt es Daten, die belegen, dass durch eine Hormonapplikation eine Prostatagrößenreduktion um 30-50%, eine Reduktion der Inzidenz positiver Absetzungsränder um 18-37% und ein scheinbares „downstaging“ in ca. 30% der Fälle beobachtet werden konnte [49]. Im Vergleich mehrerer anderer Studien konnte aber kein definitiver Vorteil einer neoadjuvanten Hormontherapie in Bezug auf die Prognose gefunden werden [50]. Daher sollte laut Empfehlungen der EAU von einer neoadjuvanten Hormontherapie vor Prostatektomie Abstand genommen werden [51].

In Bezug auf eine adjuvante Hormontherapie geben die aktuellen Leitlinien der EAU keine generelle Empfehlung [32] vor. Es wurde bei Patienten mit positiven Lymphknoten ein Überlebensvorteil festgestellt [52, 53]. Allerdings ist gegenwärtig unklar, ob eine sofortige Hormontherapie einer PSA-gesteuerten Hormontherapie überlegen ist.

Die weitere Option einer adjuvanten Strahlentherapie kann bei bestimmten Risikofaktoren, wie Kapselperforation, Samenblaseninfiltration oder positivem Absetzungsrand in Erwägung gezogen werden. Allerdings kann nicht gesagt werden, ob ein Zuwarten bis zu einem PSA-Grenzwert von 0,5-1 ng/ml und eine dann beginnende Therapie nicht den gleichen Erfolg verspricht [54]. Nicht jedes pT3-Stadium birgt ein hohes Rezidivrisiko, daher sollte von einer generellen adjuvanten Strahlentherapie abgeraten und individuell für jeden Patienten entschieden werden.

1.2.8 Nachsorge nach radikaler Prostatektomie

Die primären Ziele der Nachsorge nach radikaler Prostatektomie liegen in dem frühzeitigen Entdecken eines Rezidivs, sowie dem Erkennen und der Behandlung von eventuellen therapieassoziierten Komplikationen. Im Rahmen der Nachsorge wird regelmäßig eine Anamnese erhoben, eine DRU und eine Sonographie durchgeführt, sowie der PSA-Wert bestimmt. Bei Auffälligkeiten oder Unklarheiten kann eine weitere apparative Diagnostik zum Einsatz kommen, wie z.B. eine CT- und/oder MRT-Untersuchung und/oder eine Skelettszintigraphie.

Der PSA-Wert ist ein guter Marker zur Entdeckung eines Rezidivs, allerdings muss er immer in Beziehung zur primären Therapie gesetzt werden. Nach radikaler Prostatek-

tomie sollte ein Wert von unter 0,1 ng/ml erreicht werden. Wird dieser Wert überschritten und hält im weiteren Verlauf an oder steigt nach 3 aufeinander folgenden Messungen, kann man von einem BCR sprechen. Bei allen anderen Therapieformen gelten unterschiedliche Grenzwerte, die hier aber nicht weiter erläutert werden.

Im Falle eines BCR nach radikaler Prostatektomie können in Abhängigkeit des PSA-Wertes und des Patientenwunsches verschiedene weiterführende Schritte eingeleitet werden. Auch muss zwischen einem lokalen oder systemischen Rezidiv differenziert werden. Die verschiedenen Therapieoptionen sind ein abwartendes Verhalten, eine Androgendeprivation, eine lokale Radiatio und/oder eine Chemotherapie.

1.2.9 Ziel der Arbeit

Ein Problem des BCR ist, dass es als Wiederauftreten der Erkrankung gewertet werden muss, aber längst nicht jeder Patient eine zusätzliche Therapie benötigt. Dies wird durch die Daten verschiedener Studien gestützt. Laut Pound et al. [47] beträgt die mittlere Zeit vom Eintreten des BCR bis zum Ausbilden von Metastasen 8 Jahre und die mittlere Zeit von der Ausbildung von Metastasen bis zum karzinomspezifischen Tod weitere 5 Jahre. Das heißt, dass vom BCR bis zum Eintreten des karzinomspezifischen Versterbens im Mittel 13 Jahre vergehen. Viele der publizierten Studien nach radikaler Prostatektomie verfügen bisher nicht über ausreichende Langzeitdaten, um die Langzeitprognose des Patienten bezüglich des Überlebens mit ausreichender Validität vorhersagen zu können. Darüber hinaus stammen die bisher zu diesem Thema publizierten Daten ausschließlich aus den USA. Es ist unklar, ob diese Daten auch ohne weiteres auf ein europäisches Patientenkollektiv übertragbar sind.

Entsprechend ist das Ziel dieser Arbeit Langzeitdaten nach radikaler Prostatektomie zu erheben, welche nicht nur das Auftreten eines BCR beinhalten, sondern auch valide Daten hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens sowie des Gesamtüberlebens liefern sollen. Diese Daten sollen dazu beitragen, Patienten nach radikaler Prostatektomie verlässliche Angaben über ihre jeweilige Langzeitprognose machen zu können.

2. Patientengut und Methodik

2.1 Datenmaterial und Patientengut

Das Datenmaterial dieser Arbeit stammt aus dem Patientengut der Urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf. Es handelt sich hierbei um die Daten von insgesamt 673 Männern mit einem stanziobiologisch gesicherten lokalisierten PCA, die sich im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 1997 einer radikalen Prostatektomie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unterzogen haben. Die Daten stammen aus präoperativen Untersuchungsbefunden, den Operationsprotokollen, den postoperativen Patientenunterlagen sowie der histologischen Beurteilung durch den Pathologen. Diese Daten wurden in eine prospektive Datenbank eingegeben (UrolData). Weiterhin wurden viele der Patienten im Rahmen der Tumornachsorge erneut in die urologische Poliklinik einbestellt und der postoperative Verlauf erfragt und dokumentiert. Ergänzt wurden diese Unterlagen durch Nachsorgeuntersuchungen und durch telefonische Befragung der Patienten und/oder ihrer niedergelassenen Urologen durch die Doktorandin.

Die folgenden präoperativen bzw. perioperativen Parameter wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit erfasst: Alter bei radikaler Prostatektomie, präoperativer PSA-Wert, pT-Stadium, pN-Stadium, Margin-Status, Gleason-Score des Prostatektomiepräparats und neoadjuvante Androgendeprivation (ja/nein). Weiterhin wurden die folgenden Parameter im Rahmen der Nachsorge ermittelt: Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung (ja/nein), Durchführung einer Salvage Bestrahlung (ja/nein), Durchführung einer adjuvanten Androgendeprivation (ja/nein), PSA-Werte im Rahmen der Nachsorge und hiermit verbunden auch Eintreten eines BCR, Bildgebung im Rahmen der Nachsorge (CT, MRT, Knochenszintigraphie) und Tod mit Todesursache (PCA-bedingt oder andere Ursache). Das Eintreten eines BCR wurde definiert als postoperativer PSA-Wert größer 0,1 ng/ml in 2 aufeinander folgenden Messungen.

Insgesamt war es bei 436 Männern möglich, vollständige Informationen über den Verlauf der Tumorerkrankung zu bekommen. Über die restlichen Patienten konnten keine vollständigen Auskünfte eingeholt werden, da sie sich weder im Klinikum noch bei den angegebenen Urologen zur Nachsorge vorstellten, wiederholt telefonisch nicht zu erreichen und/oder unbekannt verzogen waren (182 Patienten). Bei 55 Patienten konnten die Datensätze aus sonstigen Gründen nicht komplett vervollständigt werden.

2.2 Die radikale retropubische Prostatektomie und Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats

Alle Patienten aus dem zu analysierenden Kollektiv wurden mittels retropubischen operativen Zugang prostatektomiert. Alle Prostatektomien wurden von operativ erfahrenen Urologen durchgeführt (damalige Oberärzte bzw. dem damaligen Chefarzt der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf).

Die radikale retropubische Prostatektomie umfasste die komplette Entfernung der Prostata sowie beider Samenblasen. Die Samenleiter (Ductus deferens) wurden beidseits durchtrennt und abgesetzt. Die beidseitige bzw. einseitige Nervschonung oder der komplette Verzicht auf Schonung der Nervi erigentes erfolgte unter Berücksichtigung des PSA-Werts, des bioptischen Gleason-Score sowie des präoperativen bzw. dem intraoperativen Tastbefund. In der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (417, 95,6%) wurde eine Lymphknotenentfernung im Gebiet der Fossa obturatoria beidseits durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationstechnik wurde 2009 von Budäus et al. publiziert, welche auch der Operationstechnik im Zeitraum zwischen 1992 und 1997 nahezu komplett entspricht [55].

Nach Entfernung des Präparats wurde dieses farbmarkiert (grüne Farbe für die rechte Seite und blaue Farbe für die linke Seite, gelbe Farbe für akzidentielle Verletzung der Prostata) und nach dem so genannten Stanford Protokoll aufgearbeitet. Hierbei wurde das gesamte Präparat in 3 mm messenden Schnitten aufgearbeitet und histologisch untersucht. Das Grading der Prostatektomiepräparate erfolgte anhand des Gleason-Scoring-Systems. Der chirurgische Absetzungsrand wurde als positiv befunden, wenn eine oder mehrere Karzinomzellen Kontakt mit dem farbmarkierten Präparatrand aufwiesen. Um einen Vergleich zu aktuellen Studien zu ermöglichen, wurde im Rahmen dieser Studie nachträglich das Staging analog zur TNM Klassifikation von 2002 angewandt.

2.3 Statistische Methodik

Die elektronische Datenaufbereitung erfolgte mittels Personal Computer und dem Datenerfassungsprogramm „UrolData“, basierend auf der Datenbank (FileMaker Pro®) der Urologischen Klinik Hamburg-Eppendorf. Die statistische Bearbeitung wurde mit dem

Programm „Statistical Package for Social Science“ (SPSS, Chicago, Illinois), Version 16.0 durchgeführt.

Folgende Endpunkte wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit ermittelt: BCR-freies Überleben, Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben. Patienten, die den jeweiligen Endpunkt nicht erreichten, wurden beim Datum der letzten bekannten Nachsorge zensuriert. Dies entsprach für das BCR-freie Überleben dem Datum der letzten PSA-Bestimmung und für die Bestimmung des Gesamtüberlebens sowie tumorspezifischen Überlebens, dem aktuellsten Datum, an welchem der Patient noch sicher lebte. Entsprechend ergaben sich für die 3 Endpunkte jeweils unterschiedliche mittlere Follow-up Intervalle. Bei unbekannter Todesursache wurde im Falle eines bekannten BCR die Todesursache als PCA-bedingt gewertet.

Die Ermittlung des 5- und 10-Jahres rezidivfreien, des tumorspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens wurde graphisch anhand der Methode nach Kaplan und Meier dargestellt und die jeweiligen Überlebensdaten mittels so genannter Überlebenstabellen berechnet. Anschließend wurden die folgenden Parameter auf einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den 3 gewählten Endpunkten hin untersucht: Alter bei Diagnosestellung, präoperativer PSA-Wert, neoadjuvante Androgendeprivation (ja vs. nein), pT-Stadium (pT2 vs. pT3a vs. pT3b vs. pT4), pN-Stadium (pN0 vs. pN1 vs. pNx), Gleason-Score des Prostatektomiepräparats (≤ 6 vs. 3+4 vs. 4+3 vs. ≥ 8) und Margin-Status des Prostatektomiepräparats (positiv vs. negativ). Hierfür wurden zunächst sämtliche Variablen univariabel in einem Cox-Regressionsmodell getestet. Anschließend wurden zur Ermittlung des unabhängigen Prädiktorstatus sämtliche Variablen auch in multivariablen Cox-Regressionen getestet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Beschreibung der präoperativen Faktoren und der histopathologischen Ergebnisse

In Tabelle 4 ist die Verteilung präoperativer Variablen sowie histopathologischer Tumorcharakteristika der Prostatektomiepräparate deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4: Deskriptive präoperative Charakteristika des Patientenkollektivs sowie deskriptive Beschreibung histopathologischer Charakteristika der radikalen Prostatektomiepräparate

Variable		Mittelwert (Median; Spannweite) oder n (%)
Alter in Jahren		61,5 (62; 44-75)
Präoperativer PSA-Wert		13,5 (9,1; 0,12-120,0)
pT-Stadium	pT2	182 (41,7)
	pT3a	132 (30,3)
	pT3b	103 (23,6)
	pT4	19 (4,4)
pN-Stadium	pN0	392 (89,9)
	pN1	25 (5,7)
	pNx	19 (4,4)
Gleason-Score	≤6	139 (31,9)
	3+4	202 (46,3)
	4+3	75 (17,2)
	≥8	20 (4,6)
Margin-Status	positiv	81 (18,6)
	negativ	355 (81,4)

Das Durchschnittsalter (Mittelwert) der Patienten lag zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie bei 61,5 Jahren und der Median bei 62 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 44 Jahre alt und der Älteste 75 Jahre. Zu den präoperativen Befunden, die im Rahmen dieser Arbeit relevant sind, gehören zum einen der PSA-Wert bei Diagnosestellung und die Durchführung einer neoadjuvanten Androgendeprivation. Der mittlere PSA-Wert lag zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie bei 13,5 ng/ml und der Median bei 9,1 ng/ml. Die Anzahl der Patienten, bei denen eine neoadjuvante Androgendeprivation durchgeführt wurde, betrug 55, was einem prozentualen Anteil von 12,6% ent-

spricht. Die restlichen 381 Männer wurden ohne jede weitere hormonelle Vorbehandlung operiert.

Die histopathologische Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate umfasste eine Aussage zu den folgenden Punkten: pT-Stadium, Gleason-Score des Präparats und die Beurteilung des chirurgischen Absetzungsrandes. Zusätzlich wurden die entnommenen Lymphknoten auf das Vorhandensein von Metastasen untersucht. Bezüglich des pT-Stadiums zeigte sich die folgende Verteilung: 182 Patienten (41,7%) hatten einen organbegrenzten Tumor (pT2), bei 132 Patienten (30,3%) zeigte sich ein extraprostatitisches Tumorstadium (pT3a), bei 103 Patienten (23,6%) lag eine Tumordinvasion in eine oder beide Samenblasen vor (pT3b) und bei 19 Patienten (4,4%) infiltrierte der Tumor bereits in Nachbarorgane (pT4). Das Grading der Prostatektomiepräparate zeigte die folgende Verteilung: Bei 139 Patienten (31,9%) betrug der Gleason-Score ≤ 6 , in 202 Fällen (46,3%) betrug der Gleason-Score 3+4, bei 75 Patienten (17,2%) betrug der Gleason-Score 4+3 und in 20 Fällen (4,6%) zeigte sich ein Gleason-Score ≥ 8 . Insgesamt zeigte sich bei 81 der Prostatektomiepräparate (18,6%) ein positiver chirurgischer Absetzungsrand. Bei 25 Patienten (5,7%) zeigten sich Lymphknotenmetastasen (pN1) während bei 392 Patienten (89,9%) die histologische Aufarbeitung der Lymphknoten keinen Anhalt für Lymphknotenmetastasen lieferte (pN0). Wie bereits erwähnt, wurde bei 19 Patienten (4,4%) keine Lymphadenektomie durchgeführt. In Abbildung 7 sind die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung graphisch dargestellt.

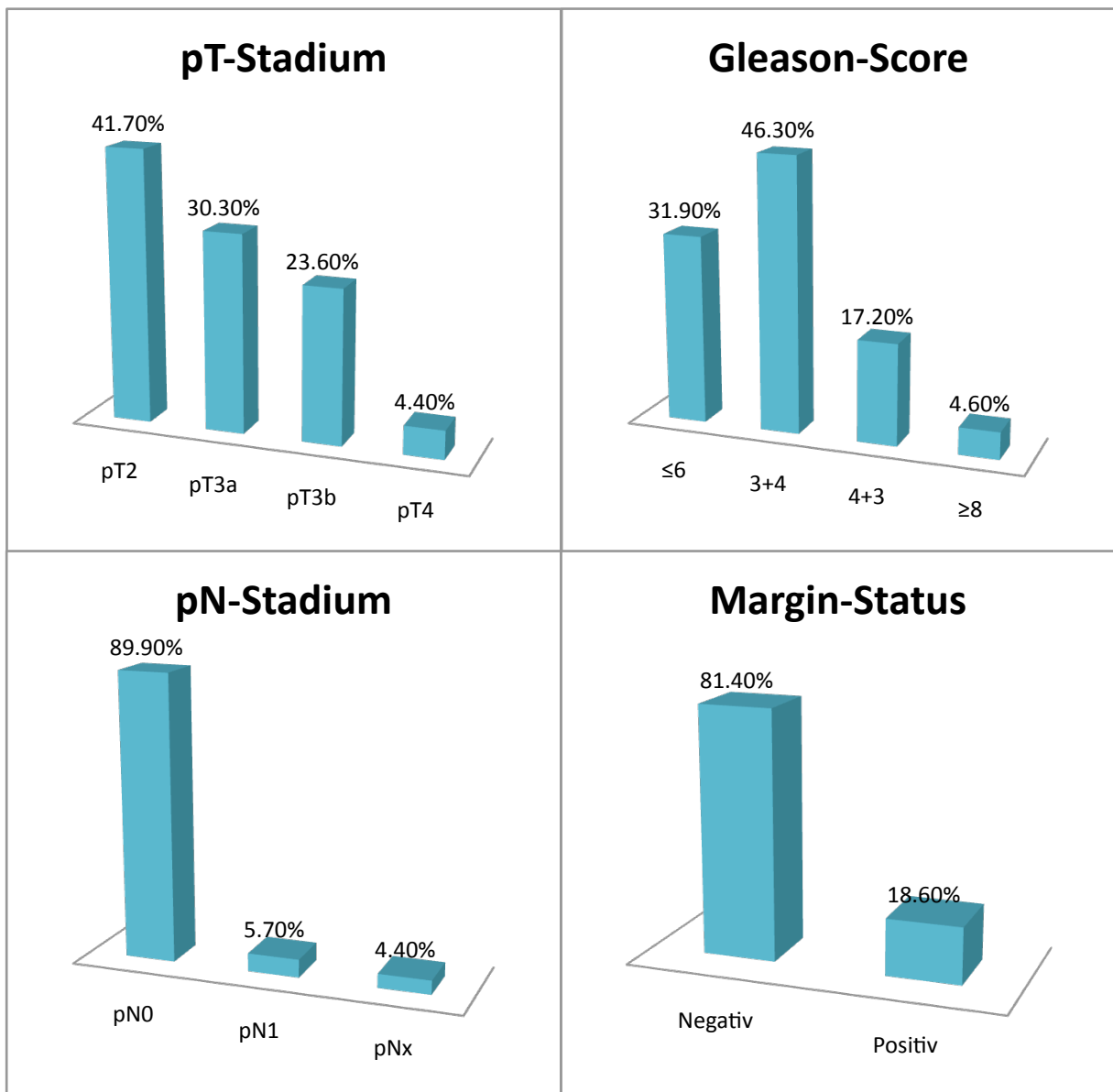


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der pT-Stadien, pN-Stadien, des Gleason-Score und des Margin-Status

3.2 Deskriptive Überlebensdaten nach radikaler Prostatektomie

3.2.1 BCR-freies Überleben

Als BCR wurde ein PSA-Wert von $>0,1$ ng/ml im postoperativen Verlauf gewertet. Der PSA-Wert wurde im ersten postoperativen Jahr einmal pro Quartal, im zweiten postoperativen Jahr halbjährlich und anschließend jährlich kontrolliert. Bei keinem der Patienten wurde bei fehlender PSA-Wert-Erhöhung eine adjuvante Therapie im Sinne einer adju-

vanten Bestrahlung und/oder einer adjuvanten Androgendeprivation durchgeführt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Anzahl der BCR im Rahmen der Tumornachsorge, die Länge des Follow-up sowie über die Durchführung einer Salvage Therapie im Falle eines BCR.

Tabelle 5: Deskriptive Darstellung der Rate an BCR nach radikaler Prostatektomie, die Länge der Nachsorge sowie die Durchführung einer Salvage Therapie im Falle eines BCR

Variable	Anzahl der Patienten
Eintreten eines BCR nach radikaler Prostatektomie	
Ja	173 (39,7%)
Nein	263 (60,3%)
Follow-up zensierter Patienten (Monate)	
Mittelwert, Median (Spannweite)	115, 122 (1-191)
Salvage Therapie im Falle eines BCR	
Ja	126 (72,8%)
Nein	26 (15,1%)
Unbekannt	21 (12,1%)

Im Rahmen der Nachsorge wurde bei insgesamt 173 Patienten (39,7%) ein BCR detektiert. Entsprechend zeigten knapp 60% der Männer (263 Patienten) nach radikaler Prostatektomie keinen Hinweis für ein Wiederauftreten der Erkrankung. Wie bereits erwähnt wurde das Follow-up im Falle eines Ereignisses (BCR) vom Datum der Operation bis zum Auftreten des BCR berechnet. Patienten, die den Endpunkt nicht erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten bekannten PSA-Bestimmung zensiert. Das Follow-up zensierter Patienten betrug im Mittel 115 Monate und im Median 122 Monate. Die Spannweite des Follow-up lag zwischen 1 und 191 Monaten. Von den 173 Patienten mit BCR erfolgte bei 126 (72,8%) eine Salvage Therapie in Form einer Androgendeprivation, einer Bestrahlung oder einer Kombination der beiden Verfahren. Diese Daten zeigen, dass nicht bei jedem Patienten mit BCR eine Salvage Therapie durchgeführt wurde, da bei einigen aufgrund des langsamen Progresses und/oder des fortgeschrittenen Alters eine „Watch and Wait“-Strategie als sinnvoll erachtet wurde. In Abbildung 8 ist das BCR-freie Überleben graphisch als Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Das 5-Jahres BCR-freie Überleben lag bei 68,4% und das 10-Jahres BCR-freie Überleben bei 59,9%. Entsprechend konnten fast 60%

der Patienten alleine durch die radikale Prostatektomie langfristig von ihrem PCA geheilt werden.

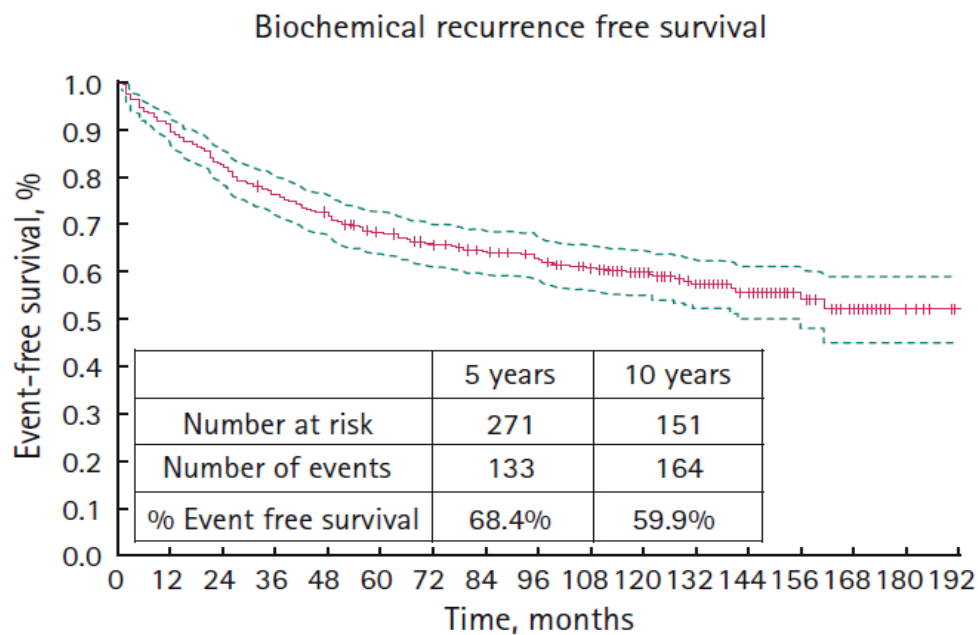


Abbildung 8: BCR-freies Überleben nach radikaler Prostatektomie

3.2.2 Karzinomspezifisches Überleben und Gesamtüberleben

Das mittlere Follow-up zensierter Patienten betrug 120 Monate (Median 128 Monate, Spannweite 1-191 Monate) für das karzinomspezifische Überleben und 124 Monate (Median 132 Monate, Spannweite 1-191 Monate) für das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie. Im Rahmen der Nachsorge verstarben insgesamt 72 Patienten (16,5%). Die Rate an PCA-assoziiierter Todesfälle betrug 31 (7,1%). Wie bereits erwähnt wurde bei Patienten mit unbekannter Todesursache, aber gesichertem BCR die Todesursache als PCA bedingt gewertet. Dies war bei 5 Patienten der Fall. Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier Kurven für das karzinomspezifische Überleben (Abbildung 9) und für das Gesamtüberleben (Abbildung 10) nach radikaler Prostatektomie.

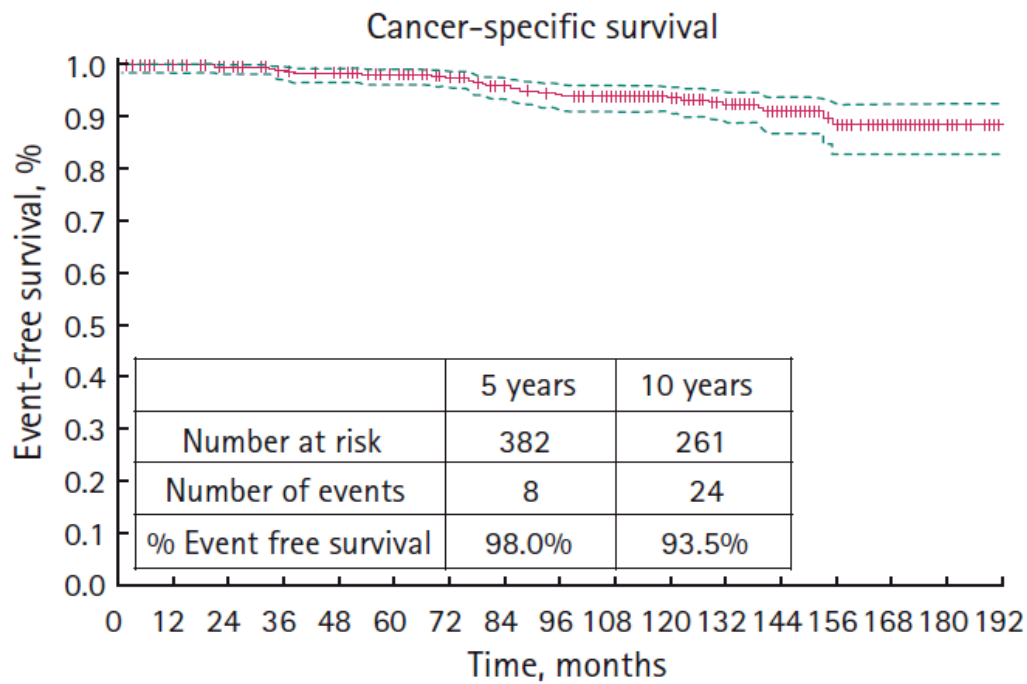


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie

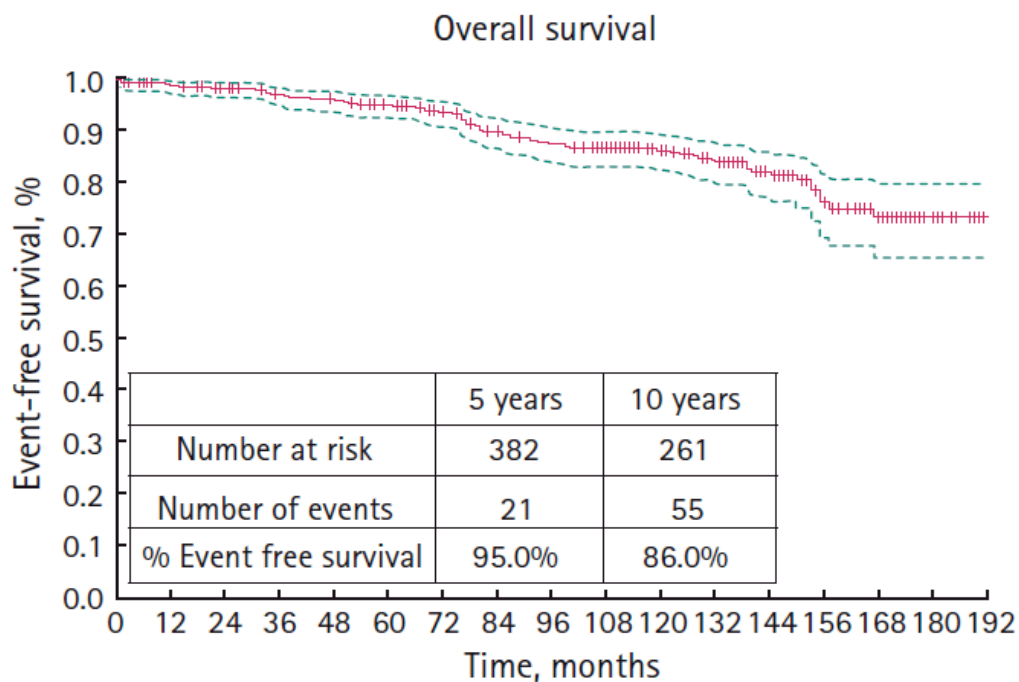


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie

Die 5- und 10-Jahres karzinomspezifische Überlebensrate betrug 98% und 93,5%, die jeweiligen respektiven Gesamtüberlebensraten 95% und 86%.

3.3 Statistische Evaluation von Risikofaktoren für das Auftreten eines BCR sowie des karzinomspezifischen Überlebens nach radikaler Prostatektomie

3.3.1 BCR-freies Überleben nach radikaler Prostatektomie

Mittels Kaplan-Meier Analyse wurden die folgenden Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines BCR nach radikaler Prostatektomie getestet: pT-Stadium, pN-Stadium, Gleason-Score des Prostatektomiepräparats sowie Margin-Status des Prostatektomiepräparats. Die Kaplan-Meier Kurven sind graphisch in Abbildung 11 dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mittels log-rank-test ermittelt.

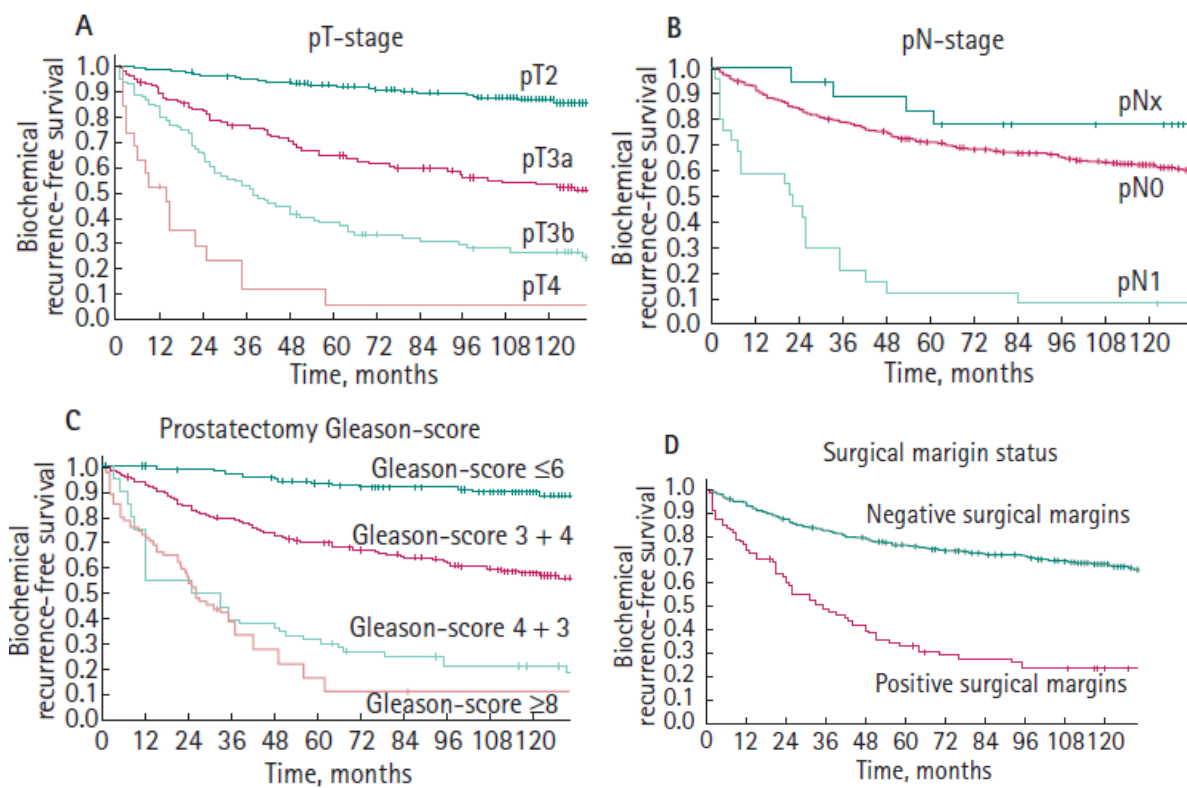


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zur graphischen Illustration des Effektes des pT-Stadiums, des pN-Stadiums, des Gleason-Score und des Margin-Status des Prostatektomiepräparats auf das BCR-freie Überleben nach radikaler Prostatektomie

Die 10-Jahres-Rezidivfreiheit im pT2-Stadium betrug 87%, für das pT3a-Stadium 53%, im pT3b-Stadium 28% und im Stadium pT4 6%. Diese Unterschiede waren allesamt statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Bezüglich des Lymphknotenstatus zeigten sich die folgenden Ergebnisse: Patienten, bei denen keine Lymphknotendissektion durchgeführt wurde (pNx), hatten eine 10-Jahres-Rezidivfreiheit von 78%, gegenüber einer BCR-freien Überlebensrate von 63% von Pa-

tienten, bei denen postoperativ ein negativer Lymphknotenstatus erhoben wurde (pN0). Die relativ hohe BCR-freie Überlebensrate von Patienten im Stadium pNx ist dadurch zu erklären, dass vor allem bei Patienten mit präoperativ prognostisch besonders günstigen Tumorcharakteristika von einer Lymphknotenentfernung Abstand genommen wurde. Patienten mit nachweislich positivem Lymphknotenstatus zeigten eine Rezidivfreiheit von lediglich 8% nach 10 Jahren. Der Vergleich der Überlebensraten zwischen den Stadien pN0 und pNx erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,2$). Im Gegensatz dazu waren die Überlebensraten der Stadien pN1 gegenüber pN0 und pNx allesamt hoch signifikant ($p<0,001$). Stratifiziert nach den einzelnen Gleason-Scores ergab sich ein 10-Jahres BCR-freies Überleben von 90% für Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 gegenüber 58% für den Gleason-Score 3+4, 21% für den Gleason-Score 4+3 und 11% bei einem Gleason-Score ≥ 8 . Auch diese Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p<0,001$), mit Ausnahme des Unterschiedes zwischen dem Gleason-Score 4+3 gegenüber ≥ 8 ($p=0,5$). Unter Berücksichtigung des Margin-Status zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche 10-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von 68% für Patienten mit negativem chirurgischen Absetzungsrand gegenüber 24% bei Patienten mit positivem Absetzungsrand ($p<0,001$).

Um den Einfluss der verschiedenen Variablen auf das BCR-freie Überleben auch in einem multivariablen Modell zu testen, wurde eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde getestet, ob eine Variable auch einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem Endpunkt zeigt, wenn auch der Einfluss weiterer Variablen auf den jeweiligen Endpunkt berücksichtigt wird. Der Effekt auf das Eintreten eines BCR nach radikaler Prostatektomie wurde für die Variablen Alter zum Zeitpunkt der Operation, präoperativer PSA-Wert, pT-Stadium, pN-Stadium, histologischer Gleason-Score, Margin-Status des Prostatektomiepräparats und die Durchführung einer neoadjuvanten Androgen-deprivation in der multivariablen Analyse evaluiert. Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse sind in Tabelle 6 dargestellt. Da die Ergebnisse der univariablen Analyse im Wesentlichen den Ergebnissen der bereits dargestellten Kaplan-Meier Analysen entsprechen, wird auf diese Ergebnisse im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Tabelle 6: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines BCR nach radikaler Prostatektomie

Variable	Univariable Hazard Ratio [HR] mit 95% Konfidenzintervall, p-Wert	Multivariable Hazard Ratio [HR] mit 95% Konfidenzintervall, p-Wert
Alter	0,99 (0,97-1,01), 0,4	0,98 (0,96-1,01), 0,2
PSA-Wert	1,03 (1,02-1,04), <0,001	1,01 (1,003-1,02), 0,008
Neoadjuvante ADT ja vs. nein	1,46 (0,97-2,20), 0,07	1,02 (0,66-1,57), 0,9
pT-Stadium	<0,001	<0,001
pT3a vs. pT2	4,19 (2,63-6,69), <0,001	2,25 (1,32-3,82), <0,003
pT3b vs. pT2	9,15 (5,77-14,5), <0,001	3,97 (2,30-6,84), <0,001
pT4 vs. pT2	25,04 (13,34-47,01), <0,001	8,45 (3,99-17,92), <0,001
pN-Stadium	<0,001	0,04
pN1 vs. pN0	5,44 (3,45-8,59), <0,001	1,89 (1,13-3,16), 0,02
pNx vs. pN0	0,50 (0,19-1,36), 0,2	1,43 (0,49-4,18), 0,5
Gleason-Score	<0,001	<0,001
3+4 vs. ≤6	4,38 (2,56-7,48), <0,001	2,88 (1,64-5,03), <0,001
4+3 vs. ≤6	13,59 (7,76-23,79), <0,001	6,36 (3,51-11,55), <0,001
≥8 vs. ≤6	17,87 (8,96-35,65), <0,001	4,65 (2,18-9,90), <0,001
Margin-Status positiv vs. negativ	3,50 (2,55-4,80), <0,001	1,88 (1,35-2,62), <0,001

ADT = Androgendeprivation, HR = Hazard Ratio

In Zusammenschau mit den univariablen Ergebnissen der Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich in der multivariablen Analyse, dass der präoperative PSA-Wert ([HR] 1,01; p=0,008), das pT-Stadium (p<0,001), das pN-Stadium (p=0,04), der Gleason-Score des Prostatektomiepräparats (p<0,001) und der Margin-Status ([HR] 1,88; p<0,001) allesamt unabhängige Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines BCR nach radikaler Prostatektomie waren. Kein Signifikanzniveau wurde für das Alter sowie für die Durchführung einer neoadjuvanten Androgendeprivation erreicht.

3.3.2 Karzinomspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie

Im letzten Teil dieser Arbeit wurde der Einfluss des pT-Stadiums, des pN-Stadiums, des Gleason-Score des Prostatektomiepräparats und des chirurgischen Absetzungsrandes auf das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie evaluiert. Die 10-

Jahresüberlebensraten sind in Abbildung 12 als Kaplan-Meier Kurven graphisch dargestellt.

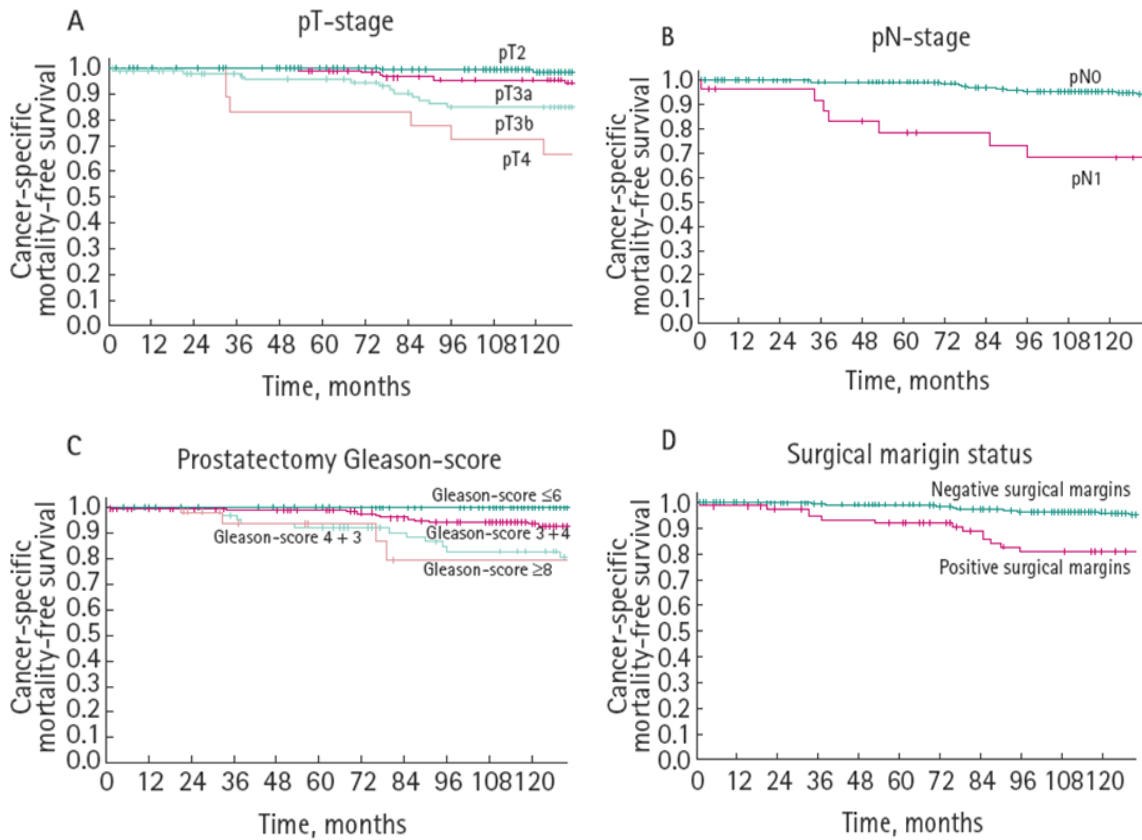


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für den Einfluss des pT-Stadiums, des pN-Stadiums, des Gleason-Score und des Margin-Status des Prostatektomiepräparats auf das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie

Die 10-Jahres karzinomspezifische Überlebensrate betrug im Stadium pT2 98%, im Stadium pT3a 96%, im Stadium pT3b 85% und 72% im Stadium pT4. Erneut waren die Unterschiede zwischen den Stadien pT2, pT3a und pT3b statistisch signifikant ($p=0,048$). Lediglich der Unterschied zwischen den Stadien pT3b und pT4 erreichte kein Signifikanzniveau ($p=0,1$). Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (pN0) hatten eine tumorspezifische 10-Jahresüberlebensrate von 95% im Gegensatz zur Lymphknoten-positiven Patientengruppe, deren Rate lediglich 68% betrug ($p<0,001$). Unterteilt in die einzelnen Gleason-Scores zeigte sich interessanterweise eine tumorspezifische 10-Jahresüberlebensrate von 100% für alle Patienten mit einem Score von ≤ 6 . Die jeweiligen 10-Jahresüberlebensraten betragen 94%, 83% und 80% bei einem Gleason-Score von 3+4, 4+3 und ≥ 8 . Die Unterschiede zwischen dem Gleason-Score ≤ 6 und allen anderen Gleason-Scores waren ebenso statistisch signifikant wie der Unterschied zwischen den Gleason-Scores

3+4, 4+3 und ≥ 8 ($p=0,02$). Im Gegensatz dazu erreichte der Unterschied zwischen dem Gleason-Score 4+3 und ≥ 8 keine statistische Signifikanz ($p=1,0$).

Es wäre im Rahmen dieser Arbeit grundsätzlich interessant gewesen, den Einfluss verschiedener Salvage Therapien auf das PCA-spezifische Überleben zu untersuchen. Leider zeigte sich, dass die verschiedenen gewählten Salvage Therapien sich teilweise so stark unterschieden (intermittierende Androgendeprivation vs. kontinuierliche Androgendeprivation; Gabe von GnRH-Analoga vs. Gabe von Antiandrogenen, alleinige Radiatio vs. Radiatio in Kombination mit Androgendeprivation usw.), dass eine statistisch robuste Auswertung dieser verschiedenen Salvage Therapien auch unter Berücksichtigung der nur wenigen Ereignisse des PCA-bedingten Versterbens ($n=31$) nicht möglich war. Entsprechend wurde von dieser Analyse Abstand genommen. Weiterhin wurde keine multivariable Analyse in Bezug auf das tumorspezifische Überleben durchgeführt, da ebenfalls aufgrund der geringen Anzahl PCA-bedingter Todesfälle keine validen Aussagen hätten getroffen werden können. Die geringe Zahl an Ereignissen würde die statistische Aussagekraft der Ergebnisse deutlich einschränken.

4. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Diagnostik und Therapie des PCA stark gewandelt. Allein die Entdeckung des PSA und die Einführung eines Tests zur PSA-Wert-Bestimmung in die klinische Routine ermöglichten es, die Erkrankung heutzutage meist in einem frühen Stadium sowie bei jüngeren Männern festzustellen. Zudem optimierte sich die operative Therapie in den letzten 25 Jahren [56], so dass es heute häufig möglich ist, eine radikale und vollständige Tumoresektion mit deutlich geringerer peri- und post-operativer Morbidität durchzuführen [57]. Außerdem zeigte eine prospektive Studie [58], dass Männer unter 65 Jahren mit einer prognostizierten Langzeitlebenserwartung von mehr als 10 Jahren, die sich zum Diagnosezeitpunkt in einem lokal begrenzten Tumorstadium befinden und sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen, ein besseres onkologisches Ergebnis vorzuweisen haben als Männer, die eine „watch and wait“-Strategie verfolgen. Anhand dieser Studie wurden Leitlinien entwickelt, die Männern mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und einem lokal begrenztem Tumorstadium die radikale Prostatektomie als Therapie der Wahl empfehlen.

Obwohl es zu dem Thema Langzeitdaten nach radikaler Prostatektomie bereits mehrere Studien aus den USA gibt [59-65], sind Daten aus Europa aus der Zeit der PSA-Ära quasi nicht vorhanden. Dies nahmen wir zum Anlass, eine Studie an einem europäischen Krankenhaus der Maximalversorgung durchzuführen. Um den Maßstäben einer Langzeitstudie gerecht zu werden, konzentrierten wir uns auf Patienten, die sich vor mindestens 10 Jahren einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben.

Unsere Auswertungen in Bezug auf das BCR-freie Überleben zeigten eine 10-Jahres-Rezidivfreiheit von 60%. Diese liegt etwas unterhalb der Werte, die in amerikanischen Studien angegeben werden. Dort wird von einer 10-Jahres-Rezidivfreiheit zwischen 68-75% berichtet [59-62]. Die nachfolgende Tabelle 10 stellt unsere Ergebnisse diesen 4 amerikanischen Studien gegenüber. Aus der Tabelle ist ebenfalls ersichtlich, dass bei 53% unserer Patienten mit einem Rezidiv eine extraprostatiche Tumorausbreitung nachgewiesen wurde. Dieser Wert liegt deutlich über den Werten aus allen amerikanischen Studien. Zudem schließen viele der amerikanischen Studien auch Patienten mit ein, die vor der PSA-Ära behandelt wurden. Dies hatte zur Folge, dass ein Rezidiv (lokal oder Fernmetastasen) später erkannt wurde, da ein Frühindikator in Form eines Tumormarkers zum damaligen Zeitpunkt fehlte. Es wurde keiner unserer Patienten bei fehlender PSA-Wert-Erhö-

hung einer adjuvanten Therapie unterzogen. Im Gegensatz dazu wurden Patienten, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines BCR aufwiesen (z.B. Patienten mit positiven Margin-Status und/oder Lymphknotenbefall), in den meisten amerikanischen Studien häufig einer adjuvanten Therapie unterzogen oder sie wurden direkt aus der Studie ausgeschlossen [59-61]. Diese Unterschiede im Patientengut könnten die abweichende 10-Jahres-Rezidivfreiheit zwischen unserer Studie und den amerikanischen Vergleichsstudien erklären. Überdies hinaus wählten wir eine sehr geringe PSA-Wert-Schwelle als Indikator für ein BCR (0,1 ng/ml). Der Großteil der amerikanischen Studien legte die Schwelle bei 0,2-0,4 ng/ml fest.

Tabelle 7: Vergleich unserer Daten mit 4 amerikanischen Studien

Studie	n	Jahr der Operation	Definierter Wert für BCR	Medianer Follow-up Zeitraum in Monaten	BCR-freies Überleben (%)	Tumor-spezifisches Überleben (%)
Aktuelle Studie	436	1992-97	PSA >0,1 ng/ml	122 BCR-freies Überleben 128 tumor-spezifisches Überleben	10-JÜR 60 OC 87 EPE 53 SVI 28 LNI 8	10-JÜR 94 OC 98 EPE 96 SVI 85 LNI 68
[59]	3478	1983-2003	PSA >0,2 ng/ml oder Lokal- oder Fernmetastasen	65	10-JÜR 68 OC 79 EPE 53-62 (abhängig vom Margin-Status) SVI 26 LNI 26	10-JÜR 97 (nicht weiter differenziert)
[60]	2404	1982-99	PSA >0,2 ng/ml oder Lokal- oder Fernmetastasen	75,6 (Mittelwert)	10-JÜR 74 (nicht weiter differenziert)	10-JÜR 96 (nicht weiter differenziert)
[61]	1000	1983-98	PSA >0,4 ng/ml oder Lokal- oder Fernmetastasen	53,2	10-JÜR 75 OC 92,2 EPE 71,4 SVI 37,4 LNI 7,4	10-JÜR 97,6 OC 99,8 EPE 97,1 SVI 94,6 LNI 90,0
[62]	787	1954-94	PSA >0,1 ng/ml oder Lokal- oder Fernmetastasen	136,8	10-JÜR 71,2 (nicht weiter differenziert)	10-JÜR 95,5 (nicht weiter differenziert)

10-JÜR 10-Jahresüberlebensrate, OC organ-confined, EPE extraprostatic extension, SVI seminal vesicle invasion, LNI lymph node involvement

Da einige unserer Patienten bereits eine Salvage Therapie bei einem PSA-Wert von 0,1 ng/ml und steigend erhalten haben, können wir unsere Daten nicht vollständig an die amerikanischen Studien angleichen. Wäre unser Schwellenwert für ein BCR z.B. auch bei 0,2 ng/ml gewählt worden, könnte sich möglicherweise ein ebenso hoher Wert für das rezidivfreie Überleben ergeben wie in den vergleichenden Studien. Jedoch erhalten wir sehr gute BCR-freie Überlebensraten, wenn wir unsere Patienten nach Staging und Grading differenzieren. Das heißt, dass unsere Langzeit-Rezidivfreiheit für Patienten mit einer organbegrenzten Tumorausdehnung bei 87% liegt, und dass bei Patienten mit einem gut differenzierten Tumor diese Rate sogar 90% beträgt. Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten aus den amerikanischen Studien.

Bemerkenswerterweise wurde bei 28% unserer Patienten mit Samenblaseninfiltration kein erhöhter PSA-Wert innerhalb der ersten postoperativen Dekade nachgewiesen. Dies zeigt, dass für ein Viertel all dieser Patienten die radikale Prostatektomie die alleinige Therapie des Prostatakarzinoms darstellt und keine weitere Behandlung erforderlich macht.

Das Resultat unserer multivariaten Studie ist, dass der präoperative PSA-Wert, das pT-Stadium, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, die Höhe des Gleason-Score des Prostatektomiepräparats und der positive Margin-Status allesamt unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines BCR sind. Interessanterweise gehörte das Fehlen einer neoadjuvanten Therapie nicht dazu. Diese Erkenntnis bestätigt die Ergebnisse und Schlussfolgerung von vorangegangenen Studien, dass eine neoadjuvante Hormontherapie die Nachsorgeergebnisse nicht verbessert und daher vermieden werden sollte [66, 67].

Es wurde in unserer Studie ebenfalls die tumorspezifische Langzeit-Überlebensrate untersucht. Trotz der hohen Anzahl an Patienten mit einem extraprostatatischen Tumornachweis und einer high-grade Erkrankung lag die Gesamt-10-Jahresüberlebensrate bei 94%. Dies stimmt mit den amerikanischen Studien überein, bei denen eine tumorspezifische 10-Jahresüberlebensrate zwischen 90-97% nachgewiesen wurde [59-63]. Wie erwartet war das beste Ergebnis bei Patienten mit einem organbegrenzten Tumor und bei low-grade Tumoren zu verzeichnen. Im Einzelnen heißt dies, dass lediglich 2% der Patienten mit einem organbegrenzten Tumor an den Folgen des Prostatakarzinoms verstorben sind. Bei Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 verstarb niemand innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Operation infolge des Karzinoms. Bei Patienten, die postoperativ eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit vorzuweisen hatten, lag die tumorspezifische 10-Jahresüberlebensrate bei 72% für alle Patienten mit einem pT4-Stadium, bei 80% für die

Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 und bei 68% für alle im pN1-Stadium. Dies zeigt, dass ein Drittel aller Patienten mit positiven Lymphknotenstatus innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Operation nicht an den Folgen der Krebserkrankung versterben. Diese Resultate sind nicht allein durch die radikale Prostatektomie bedingt, da natürlich die überwiegende Zahl dieser Patienten bei dem Nachweis eines Rezidivs eine adjuvante Therapie erhalten hat. Im Rahmen der Studie verstarben insgesamt 31 Patienten in Folge des Karzinoms. Bei 28 von Ihnen (90%) wurde ein erhöhter PSA-Wert innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre festgestellt, nur bei 3 Männern war dies später der Fall. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass nur 10% der Patienten an einem BCR innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Operation versterben, wenn der PSA-Wert mehr als 5 Jahre postoperativ über den Schwellenwert ansteigt.

Natürlich verleitet unsere Studie dazu, die Ergebnisse der radikalen Prostatektomie mit anderen primären Therapien, z.B. der Radiotherapie oder der Active Surveillance zu vergleichen. Da es sich aber um eine retrospektive Analyse handelt und daher keine Vergleichsgruppen vorhanden waren, sind solche Gegenüberstellungen mit Vorsicht zu genießen. Sie wurden deshalb im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Das Hauptziel dieser Studie war es, im Gespräch mit den am PCA erkrankten Patienten valide Zahlen bezüglich der postoperativen Prognose zu liefern, und nicht die operative Therapie gegenüber anderen Therapieverfahren hervorzuheben.

Unsere Studie weist einige Limitierungen auf, welche im Folgenden dargestellt sind. Beispielsweise handelt es sich nicht um eine Multicenter Studie, sondern die Operation der Patienten erfolgte ausschließlich in einem Zentrum der Maximalversorgung. Weiterhin ist das evaluierte Patientengut relativ klein und ca. ein Drittel unserer Patienten konnte aus verschiedenen Gründen nicht in die gesamte Studie miteinbezogen werden (z.B. aufgrund fehlender Daten). So kann ebenfalls der Nutzen einer adjuvanten Therapie nicht generell in Bezug auf das tumorspezifische Überleben beurteilt werden, da eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten in der adjuvanten Therapie vorhanden sind. Ebenso kann durch die Befragung der weiterbehandelnden Ärzte und/oder der Patienten von einem einseitigen Informationsgehalt ausgegangen werden. Bei unseren Befragungen fanden wir aber heraus, dass der Großteil unserer Patienten ausgezeichnet über ihr Krankheitsbild und ihre Nachsorge informiert waren, so dass wir im Gesamten nicht davon ausgehen, dass unsere Ergebnisse durch diesen Informationsverlust signifikant beeinflusst wurden.

Trotz der genannten Limitierungen halten wir die erhobenen Daten für sehr wertvoll, da unsere Studie nach unserem besten Wissen und Gewissen die erste europäische Studie ist, die eine Langzeit-Datenerhebung für Patienten nach radikaler Prostatektomie in Zeiten der PSA-Ära abbildet. Zudem übertrifft unser mittlerer Nachbeobachtungszeitraum alle vorangegangenen Studien in der PSA-Ära. Somit sind die generierten Daten als sehr valide anzusehen.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten unserer Studie folgern, dass mittels radikaler Prostatektomie hervorragende Langzeitergebnisse für alle Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten Tumorstadium erzielt werden. Auch 10 Jahre nach der Operation sind nahezu keine krebsbedingten Sterbefälle bei Patienten mit organbegrenzten oder gut-differenzierten Karzinomen zu verzeichnen. Überdies sind mehr als zwei Drittel der Patienten, die postoperativ ein fortgeschrittenes Tumorstadium wie Lymphknotenmetastasen oder ein pT4-Stadium aufweisen, auch 10 Jahre nach der radikalen Prostatektomie noch nicht an den Folgen ihrer Erkrankung verstorben. Unsere Studie ist die erste ihrer Art, welche diesbezügliche Daten an einem europäischen Patientengut erhoben hat.

5. Zusammenfassung

Das PCA gilt weltweit als eines der häufigsten Malignome beim Mann. Um Männern mit dieser Erkrankung eine Prognose bezüglich des BCR-freien sowie des karzinom-spezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens nach radikaler Prostatektomie liefern zu können, wurden bisher nur Daten herangezogen, die auf amerikanischen Studien basierten. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit Daten von 436 Patienten mit einem klinisch lokalisierten PCA ausgewertet, die sich in einem europäischen Krankenhaus der Maximalversorgung in Zeiten der PSA-Ära einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 44 und 75 Jahre alt mit einem präoperativen PSA-Wert zwischen 0,12 und 120 ng/ml. 55 Patienten (12,6%) erhielten eine neoadjuvante Therapie.

Insgesamt fand sich bei 173 Patienten (39,7%) ein BCR, welches sich durch einen PSA-Wert $\geq 0,1$ ng/ml in der postoperativen Nachsorge definierte. Es verstarben 72 Männer (16,5%) während der Datenerhebung, davon 31 (7,1%) in Folge der Tumorerkrankung.

Es wurden die Parameter Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Gleason-Score und Margin-Status des Prostatektomiepräparats in die Studie miteinbezogen und auf die biochemische Rezidivfreiheit, die tumorspezifische und die 5- bzw. 10-Jahresgesamtüberlebensrate hin untersucht.

Die 5- und 10-Jahres Rezidivfreiheiten betragen 68,4% bzw. 59,9% und lagen damit etwas unterhalb der ausländischen Vergleichsstudien. Die 5- und 10-Jahres karzinomspezifischen Überlebensraten betragen 98% und 93,5%. Die jeweiligen respektiven Gesamtüberlebensraten betragen 95% und 86%. Dies entspricht in etwa den Vergleichsstudien.

Trotz ähnlicher Ergebnisse wie in den amerikanischen Studien ist unsere Studie die erste ihrer Art für Europa und damit wertvoll und wegweisend für die Kommunikation zwischen Arzt und Patient. Wir können nun unsere erhobenen Daten heranziehen, um dem Patienten mit besten Wissen und Gewissen eine Langzeitprognose bezüglich seiner Erkrankung liefern zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*. 2010; Available from: http://www.rki.de/cln_178/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf. [Stand 24.01.2012; 22:00 Uhr]
2. <http://www.urologie.hexal.de/prostatavergroesserung-bph/grundwissen-prostata/>. [Stand 24.01.2012; 22:15 Uhr]
3. McNeal, J.E., *Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma*. *Semin Ultrasound CT MR*, 1988. **9**(5): p. 329-34.
4. McNeal. *Zonaler Aufbau der Prostata*. Available from: <http://www2.huberlin.de/sexology/BIB/URO/p200200.htm>. [Stand 25.07.2007; 17:00 Uhr]
5. Wu, C.P. and F.L. Gu, *The prostate in eunuchs*. *Prog Clin Biol Res*, 1991. **370**: p. 249-55.
6. Thompson, I.M., et al., *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(3): p. 215-24.
7. Wilson, J.D., J.E. Griffin, and D.W. Russell, *Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency*. *Endocr Rev*, 1993. **14**(5): p. 577-93.
8. Bray, F., et al., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. *Eur J Cancer*, 2002. **38**(1): p. 99-166.
9. Black, R.J., et al., *Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990*. *Eur J Cancer*, 1997. **33**(7): p. 1075-107.
10. *Cancer facts and figures 2003* in Atlanta GA.20032003, Society AC.
11. Robert-Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2001/2002 Häufigkeiten und Trends*. 2006; Available from: http://www.rki.de/cln_048/nn_196910/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuer e/kid2006. [Stand 30.07.2007; 15:25 Uhr]
12. Stanford JL, O.E., *Familial prostate cancer*. *Epidemiol Rev*, 2001. **23**:19-23.
13. Carter, B.S., et al., *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*. *J Urol*, 1993. **150**(3): p. 797-802.
14. Zeegers, M.P., A. Jellema, and H. Ostrer, *Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis*. *Cancer*, 2003. **97**(8): p. 1894-903.
15. Ries LAG, E.M., Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al., *SEER Cancer Statistics Review 1975-2001*.2004.2004.
16. Haenszel, W. and M. Kurihara, *Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States*. *J Natl Cancer Inst*, 1968. **40**(1): p. 43-68.
17. Kritchevsky, D., *Caloric restriction and experimental carcinogenesis*. *Toxicol Sci*, 1999. **52**(2 Suppl): p. 13-6.
18. Yu, H., et al., *Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States*. *Int J Epidemiol*, 1991. **20**(1): p. 76-81.

19. Liu, S., et al., *A prospective study of physical activity and risk of prostate cancer in US physicians*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(1): p. 29-35.
20. Lotufo, P.A., et al., *Cigarette smoking and risk of prostate cancer in the physicians' health study (United States)*. Int J Cancer, 2000. **87**(1): p. 141-4.
21. Dennis, L.K., *Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer*. Prostate, 2000. **42**(1): p. 56-66.
22. Hiatt, R.A., et al., *Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States)*. Cancer Causes Control, 1994. **5**(1): p. 66-72.
23. Lund Nilssen TI, J.R., Vatten LJ, *Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer* Br J Cancer, 2000. **82**: p. 1358-1363.
24. Dennis, L.K., C.F. Lynch, and J.C. Torner, *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. Urology, 2002. **60**(1): p. 78-83.
25. Luboldt, H.J., et al., *[Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle]*. Urologe A, 1999. **38**(2): p. 114-23.
26. Schroder, F.H., et al., *Prostate cancer detection at low prostate specific antigen*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 806-12.
27. Semjonow A, O.F., Weining C et al., *Unterschiede zwischen PSA-Bestimmungsverfahren*. PSA: Der Weg zum Befund - Präanalytik und Analytik des prostataspezifischen Antigens, ed. S.A. Fornara P. 2002, München: Zuckschwerdt.
28. Djavan, B., et al., *Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study*. J Urol, 2001. **166**(3): p. 856-60.
29. McNeal, J.E., et al., *Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread*. Am J Surg Pathol, 1988. **12**(12): p. 897-906.
30. Dhom, G., *Unusual prostatic carcinomas*. Pathol Res Pract, 1990. **186**(1): p. 28-36.
31. Randolph, T.L., et al., *Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance*. Mod Pathol, 1997. **10**(6): p. 612-29.
32. Aus, G., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol, 2005. **48**(4): p. 546-51.
33. Stuschke M, B.V., Böhmer D, *Strahlentherapie des Prostatakarzinoms*. Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**: p. 2690-2694.
34. Baxter NN, T.J., Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA, *Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study*. Gastroenterology, 2005. **128**: p. 819-824.
35. Beyer, D.C., T. McKeough, and T. Thomas, *Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(5): p. 1299-305.
36. Bolla, M., et al., *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial*. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 103-6.
37. Bolla, M., et al., *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. N Engl J Med, 1997. **337**(5): p. 295-300.

38. Oh, R.J., et al., *High-dose-rate brachytherapy combined with long-term hormonal therapy for high-risk prostate cancer: results of a retrospective analysis*. *Radiat Med*, 2006. **24**(1): p. 58-64.
39. Potters, L., et al., *12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer*. *J Urol*, 2005. **173**(5): p. 1562-6.
40. Schmeller, N., H. Keller, and G. Janetschek, *Head-to-head comparison of retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy*. *Int J Urol*, 2007. **14**(5): p. 402-5.
41. Tooher, R., et al., *Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies*. *J Urol*, 2006. **175**(6): p. 2011-7.
42. Kundu, S.D., et al., *Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies*. *J Urol*, 2004. **172**(6 Pt 1): p. 2227-31.
43. Augustin, H., et al., *Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002*. *Eur Urol*, 2003. **43**(2): p. 113-8.
44. Epstein, J.I., et al., *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up*. *Am J Surg Pathol*, 1996. **20**(3): p. 286-92.
45. Kattan, M.W., T.M. Wheeler, and P.T. Scardino, *Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(5): p. 1499-507.
46. Stephenson, A.J., et al., *Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(28): p. 7005-12.
47. Pound, C.R., et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. *Jama*, 1999. **281**(17): p. 1591-7.
48. Zwergel, U., et al., *Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy*. *J Urol*, 2004. **171**(3): p. 1128-31.
49. Tyrrell, C.J., *Adjuvant and neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer*. *Eur Urol*, 1999. **36**(6): p. 549-58.
50. Scolieri, M.J., A. Altman, and M.I. Resnick, *Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated?* *J Urol*, 2000. **164**(5): p. 1465-72.
51. Aus, G., et al., *Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial*. *BJU Int*, 2002. **90**(6): p. 561-6.
52. Messing, E.M., et al., *Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(24): p. 1781-8.
53. Zincke, H., et al., *Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer*. *J Urol*, 2001. **166**(6): p. 2208-15.
54. Bolla, M., et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)*. *Lancet*, 2005. **366**(9485): p. 572-8.
55. Budaus, L., et al., *Current technique of open intrafascial nerve-sparing retropubic prostatectomy*. *Eur Urol*, 2009. **56**(2): p. 317-24.
56. Graefen, M., J. Walz, and H. Huland, *Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy*. *Eur Urol*, 2006. **49**(1): p. 38-48.

57. Galvin, D.J. and J.A. Eastham, *Critical appraisal of outcomes following open radical prostatectomy*. *Curr Opin Urol*, 2009. **19**(3): p. 297-302.
58. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(19): p. 1977-84.
59. Roehl, K.A., et al., *Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results*. *J Urol*, 2004. **172**(3): p. 910-4.
60. Han, M., et al., *Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience*. *Urol Clin North Am*, 2001. **28**(3): p. 555-65.
61. Hull, G.W., et al., *Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients*. *J Urol*, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 528-34.
62. 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.
63. Zincke, H., et al., *Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer*. *J Urol*, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1850-7.
64. Freedland, S.J., et al., *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *JAMA*, 2005. **294**(4): p. 433-9.
65. Partin, A.W., et al., *Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years*. *Urol Clin North Am*, 1993. **20**(4): p. 713-25.
66. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. *Eur Urol*, 2008. **53**(1): p. 68-80.
67. Kumar, S., et al., *Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD006019.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Anatomie und Lage der Prostata im kleinen Becken [2]

Abbildung 2: Schematische Darstellung des zonalen Aufbaus der Prostata nach McNeal [4]

Abbildung 3: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2006 [1]

Abbildung 4: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2006 [1]

Abbildung 5: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in der Europäischen Union 2002 (Neuerkrankungen pro 100.000 laut Weltstandard) [11]

Abbildung 6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland im internationalen Vergleich 2006 (Fälle pro 100.000 laut Europastandard) [1]

Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der pT-Stadien, pN-Stadien, des Gleason-Score und des Margin-Status

Abbildung 8: BCR-freies Überleben nach radikaler Prostatektomie

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven zur graphischen Illustration des Effektes des pT-Stadiums, des pN-Stadiums, des Gleason-Score und des Margin-Status des Prostatektomiepräparats auf das BCR-freie Überleben nach radikaler Prostatektomie

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für den Einfluss des pT-Stadiums, des pN-Stadiums, des Gleason-Score und des Margin-Status des Prostatektomiepräparats auf das karzinomspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zonale Unterteilung der Prostata nach McNeal

Tabelle 2: Inzidenz und Mortalität des PCA in Abhängigkeit des Alters [11]

Tabelle 3: Risiko in Deutschland an einem PCA zu erkranken bzw. zu versterben [1]

Tabelle 4: Deskriptive präoperative Charakteristika des Patientenkollektivs sowie deskriptive Beschreibung histopathologischer Charakteristika der radikalen Prostatektomiepräparate

Tabelle 5: Deskriptive Darstellung der Rate an BCR nach radikaler Prostatektomie, die Länge der Nachsorge sowie die Durchführung einer Salvage Therapie im Falle eines BCR

Tabelle 6: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines BCR nach radikaler Prostatektomie

Tabelle 7: Vergleich unserer Daten mit 4 amerikanischen Studien

9. Abkürzungen

10-JÜR	10-Jahresüberlebensrate
ADT	Androgendeprivation
BCR	biochemisches Rezidiv
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EPE	extraprostatic extension = organüberschreitendes Wachstum
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HDR	high-dose-rate
HR	Hazard Ratio
LDR	low-dose-rate
LNI	lymph node involvement = Lymphknotenbefall
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
ng	Nanogramm
OC	organ-confined = organbegrenzt
PCA	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
RKI	Robert-Koch-Institut
SVI	seminal vesicle invasion = Samenblaseninfiltration
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer

10. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus Graefen für die Überlassung des Themas.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Schwager Herrn Dr. med. Hendrik Isbarn für die freundliche und umfassende Unterstützung bei der Erhebung der Daten und deren wissenschaftlicher Ausarbeitung.

Ich danke den Patienten der Studie und deren Urologen für die Auskunftsfreudigkeit und netten Telefonate sowie den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Urologie für Ihre Hilfsbereitschaft bei der Erhebung der Daten.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern für die Unterstützung im Studium und weit darüber hinaus.

Ich danke meiner Schwester Veronika für das geduldige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ich danke ebenfalls meinem Freund Johannes und seinen Eltern fürs Zuhören, Korrekturlesen und die Ermunterungen vor allem bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

11. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Unterschrift: