

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenerfassung

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit alle Patienten erfasst und nachkontrolliert, die sich im Zeitraum vom 01.01.1992 bis zum 31.08.2001 in den Urologischen Kliniken der Krankenhäuser Berlin-Friedrichshain (Abteilung für Urologie des Krankenhauses im Friedrichshain, Chefarzt: Doz. Dr. sc. med. H. Vogler) und Cottbus (Urologische Klinik des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus, Chefarzt: Dr. med. B. Hoschke) unter kurativer Zielsetzung einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Als Zugangswege kamen hierbei die retropubische oder perineale Technik zur Anwendung. Die pelvine Lymphadenektomie wurde entweder simultan oder separat im Rahmen einer laparoskopischen pelvinen Staging-Lymphadenektomie durchgeführt.

Da bei 6 der radikal operierten Patienten trotz des auffälligen Biopsiebefundes im Operationspräparat kein Prostatakarzinom bestätigt werden konnte, wurden diese Fälle bei der Auswertung nicht berücksichtigt, so dass die Krankheitsverläufe von insgesamt 427 Patienten von der Tumorerstdiagnose bis zum Endpunkt der Erfassung am 31.10.2001 nachuntersucht und analysiert wurden. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 43,5 Monaten (Median = 42,2 Monate) mit einem Minimum von einem Tag (wegen Exitus letalis) und einem Maximum von 9 Jahren und 4 Monaten nach radikaler Prostatektomie. Die langfristigen Verlaufsparemeter konnten bei 2 Patienten nicht erhoben werden, da sie sich der Nachsorge entzogen haben.

Grundlage der Verlaufsanalyse war die Auswertung der Krankenakten beider Kliniken sowie der Unterlagen der nachbetreuenden niedergelassenen urologischen Kollegen. Da sich im Beobachtungszeitraum eine Veränderung der TNM-Klassifikation ergeben hat, wurde auf der Grundlage des originalen histologischen Befundes eine Angleichung der Tumorformeln durchgeführt. Als Referenzstandard galt dabei die 6. Auflage von 2002.

Da die umfangreiche und systematische Erfassung der Daten auch in Zukunft als Grundlage für die Beantwortung weiterer und zukünftiger Fragestellungen dienen soll, wurden mehr Parameter erfasst, als für die Bearbeitung im Rahmen dieser Promotionsarbeit erforderlich waren.

Folgende Daten wurden fallbezogen dokumentiert:

- Patientenalter
- Risikofaktoren (positive Familienanamnese, Vasektomie usw.)
- Detektionskriterien (pathologische DRU, PSA-Erhöhung, Zufallsbefund usw.)
- Status der digitalen rektalen Untersuchung (DRU)
- PSA (präoperativ, postoperativer Nadir, Verlaufsdynamik)
- PSA-Derivate (freies PSA)
- PSA-Dichte
- Angaben zur Prostatavolumetrie (präoperativ, pathologisch bestätigt)
- Art und Zeitpunkt der transrektalen Prostatabiopsie
- Anzahl / Anteil der tumortragenden Prostatastanzen
- Grading / Gleason-Score der Prostatastanzen
- Art und Ergebnisse der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik
- Präoperatives Primärtumorstadium (T)
- Art und Dauer einer ggf. durchgeführten neoadjuvanten / adjuvanten Androgendeprivation
- Art der Prostatektomie (Zugangsweg, ggf. Nerverhalt)
- Art der pelvinen Lymphadenektomie, Anzahl der entfernten Lymphknoten, Anzahl und Topographie der positiven Lymphknoten
- Histologischer Befund des Operationspräparates (pathologisches Tumorstadium pT, pN)
- Status des Resektionsrandes (R) und Topographie bei Nachweis eines R1-Befundes
- Angaben zur Tumorprogression und ihrer Therapie
- Zeitpunkt und Ursachen des Todes
- Peri- und postoperative, Früh- und Spätkomplikationen sowie deren Therapie
- Lebensqualitätsbenotung
- Angaben zur internen Qualitätssicherung (Operationsdauer, Operateur, Blutverlust, Transfusionsbedarf, stationäre Verweildauer)
- Laborchemische Parameter (Hämoglobin, Kreatinin prä- und postoperativ)

3.2 Präoperative Parameter zur Festlegung der Therapieindikation

Im Rahmen der klinischen Diagnostik des Prostatakarzinoms kommen im wesentlichen 3 Untersuchungsverfahren zur Anwendung. Die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum hat dabei den höchsten Stellenwert, da sein positiver Vorhersagewert allen anderen Verfahren überlegen ist. Weiterhin kommen die digitale rektale Untersuchung (DRU) sowie der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS) zur Anwendung.

Besteht aufgrund der durchgeführten Untersuchungen der Verdacht auf ein Prostatakarzinom und ergeben sich aus dieser Diagnose therapeutische Konsequenzen, so muss eine histologische Sicherung durch Prostatastanzbiopsie durchgeführt werden. Diese sollte als ultraschallgestützte randomisierte Sextanten-, besser noch als Zehnfachbiopsie durchgeführt erfolgen. Die Durchführung systematischer Mehrfachbiopsien hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert, da hierdurch eine deutliche Zunahme der Detektionsrate erreicht sowie wesentliche Erkenntnisse im Hinblick auf die lokale Tumorausdehnung gewonnen werden können. Nach histologischem Nachweis eines Prostatakarzinoms muss das weitere therapeutische Vorgehen festgelegt werden. Hierbei spielt das klinische Tumorstadium unter Berücksichtigung individueller Faktoren (Allgemeinzustand, Lebenserwartung, Komorbidität) die entscheidende Rolle. Bei einem kurativen Therapieansatz müssen entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC die lokale Tumorausdehnung (T-Stadium), der Lymphknotenstatus (N-Stadium) sowie der Status der Fernmetastasierung (M-Stadium) beurteilt werden.

Bei der Klärung der lokalen Tumorausdehnung war auch für unser Patientengut die Frage zu beantworten, ob ein lokal begrenztes Karzinom vorliegt. Neben der digitalen rektalen Untersuchung und dem transrektalen Ultraschall kamen hierbei mit im zeitlichen Verlauf abnehmender Häufigkeit das Computertomogramm bzw. Magnetresonanztomogramm des Beckens zur Anwendung.

Bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus haben die zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren keine ausreichende Zuverlässigkeit. Besteht bereits aufgrund klinischer Parameter (hoher PSA, hoher Gleason-Score) der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, so lassen sich diese mit hoher Spezifität auch bildgebend nachweisen. In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch die Sensitivität zum Ausschluss eines Lymphknotenbefalls (Mikrometastasen) äußerst gering.

Dementsprechend erfolgte bei allen 20 perinealen Prostatektomien sowie 21 weiteren Hochrisikopatienten (PSA > 20, Gleason-Score \geq 7, Grading = G3) im Vorfeld eine laparoskopische Staging-Lymphadenektomie.

Bei der Beurteilung der Fernmetastasierung hat die Skelettszintigrafie den größten Stellenwert. Hierbei lassen sich ossäre Metastasen mit hoher Sensitivität ausschließen, wobei diese bei PSA-Werten unter 10 ng/ml praktisch nie vorkommen. Bei unsicheren bzw. suspekten Befunden kann die diagnostische Sicherheit durch eine gezielte Magnetresonanztomographie erhöht werden. In unserem Patientengut wurde die Skelettszintigrafie unabhängig von der Höhe des PSA-Wertes in jedem Fall durchgeführt. Weiterhin wurden bei allen Patienten eine Sonografie bzw. Computertomographie des Abdomens sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Kriterien für die Indikationsstellung zur Durchführung der radikalen Prostatektomie:

- Nachweis eines inzidentellen Prostatakarzinoms (T1a, T1b)
- Nachweis eines Prostatakarzinoms bei erhöhtem PSA (T1c)
- Nachweis eines klinisch sicheren, organbegrenzten Prostatakarzinoms (T2)
- Nachweis eines Prostatakarzinoms mit Kapselpenetration (T3a)
- Fehlender Anhalt / Ausschluss von Lymphknotenmetastasen (N0/pN0)
- Fehlender Anhalt für Fernmetastasen (M0)
- Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren

3.3 Therapiemodalitäten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Verläufe von insgesamt 427 Patienten untersucht, die wegen eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden. Davon wurden 335 in Berlin und 92 in Cottbus operiert.

Bei der Mehrzahl der Patienten (331 / 77,5 %) wurde keine neoadjuvante Androgendeprivation durchgeführt. Bei den verbleibenden 96 Patienten erfolgte diese länger (47) oder kürzer (49) als 2 Monate.

Bei allen Patienten wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Diese erfolgte simultan im Rahmen der retropubischen Prostatektomie (Entfernung der Externus- und Obturatoriusgruppe, 386 Patienten) oder zuvor separat als laparoskopische Staging-Lymphadenektomie (Entfernung der Obturatoriusgruppe, 41 Patienten).

3.3.1 Radikale retropubische Prostatektomie

Der retropubische Zugang wurde in der Mehrzahl der Fälle angewendet (407 Patienten). Bei 21 Patienten ging der Operation eine laparoskopische Staging-Lymphadenektomie voraus. Bei allen anderen Patienten (386) wurde sie simultan im Rahmen der radikalen Prostatektomie durchgeführt.

Die Prostatektomie erfolgte ausschließlich in der ascendierenden Präparationstechnik, wobei die wesentlichen Schritte klar definiert sind:

- Standardzugang über Unterbauchmittelschnitt ohne Umschneidung des Nabels
- Pelvine Lymphadenektomie (ggf.)
- Kontrolle des Plexus Santorini durch Umstechung oder Ligatur
- Exakte Präparation der Prostataseitenflächen bis zum Apex
- Durchtrennung der gesamten Harnröhrenzirkumferenz sowie der kaudalen Ausläufer der Denonvillier'schen Faszie unter genauer visueller Kontrolle
- Exzision des Gefäß-Nervenbündels auf beiden Seiten, ggf. nur einseitig auf der tumortragenden Seite bei erwünschter Erektionsprotektion, dann Präparation auf der tumorfreien Seite unmittelbar auf der Prostatakapsel
- Präparation der Samenblasen und Ampullen der Samenleiter
- Exzision im Bereich des Blasenhalbes unter Beachtung der Harnleiterostien
- Bergung des Präparates
- Rekonstruktion des Blasenhalbes durch Evertierung der Schleimhaut
- Bildung der Harnblasen-Harnröhren-Anastomose durch 4 „wasserdichte“ adaptierende U-Allschichtnähte
- Wundverschluss

3.3.2 Radikale perineale Prostatektomie

Der perineale Zugang wurde bei insgesamt 20 Patienten nach vorausgegangener laparoskopischer pelviner Staging-Lymphadenektomie angewendet. Die Vorteile gegenüber der retropubischen Technik liegen im geringeren Blutungsrisiko sowie der deutlich besseren Übersicht bei der Naht der Harnblasen-Harnröhren-Anastomose (Harris and Thompson 1996).

Nachteilig sind die, durch beide Sitzbeinhöcker begrenzten, räumlich eingeschränkten anatomischen Verhältnisse, so dass als oberer Grenzwert ein Prostatavolumen von 40 ccm angenommen wurde.

3.4 Nachsorge

Die Nachbeobachtung wurde im Rahmen dieser Arbeit bis zum Endpunkt der Erfassung am 31.10.2001 durchgeführt. Dabei konnten in allen Fällen Angaben zum prä- und perioperativen sowie postoperativen Verlauf erhoben werden. Lediglich 2 Patienten entzogen sich der langfristigen Nachsorge.

Die Frage, in welcher Intensität die Nachsorge beim Prostatakarzinom erfolgen soll und welche Untersuchungen dabei obligater Bestandteil sind, wird immer wieder diskutiert. Mit dem PSA-Wert steht ein hochempfindlicher Verlaufsparemeter zur Verfügung, der einem klinischen Progress sogar um Jahre vorausgehen kann. Aus diesem Grund sollten weitere spezifische Untersuchungen, wie z.B. der Einsatz bildgebender Verfahren, immer vom PSA-Verlauf abhängig gemacht werden. Nur bei Patienten mit einem PSA-negativen Karzinom müssen diesbezüglich individuelle Nachsorgepläne erarbeitet werden. Aus der PSA-Dynamik und dem Zeitpunkt des Auftretens eines Anstieges lassen sich zusätzliche Informationen über die Art der Tumorprogression ableiten. Da die Nachsorge jedoch nicht nur der frühzeitigen Erfassung einer möglichen Tumorprogression, sondern gleichzeitig der Erkennung und Klärung therapiebedingter Komplikationen dienen soll, spielt die allgemein-urologische Betreuung ebenfalls eine wesentliche Rolle. In diesem Zusammenhang muss man darauf hinweisen, dass neben der Erhebung des klinischen Status und Durchführung sonografischer Kontrollen dem ärztlichen Gespräch eine zunehmende Bedeutung beigemessen werden sollte. Das vertrauensvolle Verhältnis zwischen Arzt und Patient ist eine wesentliche

Voraussetzung zur Erkennung und Bewältigung von Problemen, die mit der malignen Tumorerkrankung und der durchgeführten Therapie verbunden sind.

Die Nachsorge sollte systematisch durchgeführt werden, da auf diese Weise eine kontinuierliche Betreuung sowohl aus onkologischer als auch allgemein urologischer Sicht ermöglicht wird.

Zusammenfassend dient die systematische Nachsorge der Erfassung von Tumorrezidiven, der Diagnostik und Behandlung von Operationsfolgen, der Beurteilung der Therapieergebnisse sowie der psychologischen Stabilisierung der betroffenen Patienten. Aufgrund der spezifischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms sollte die Betreuung auch über das 5. Jahr nach Abschluss der Therapie hinausgehen.

3.5 Mathematisch-statistische Prüfverfahren

Die statistische Auswertung wurde mit Unterstützung eines unabhängigen privaten Statistikunternehmens in Berlin (Statistik-Service Dr. Gladitz) durchgeführt.

Die Berechnungen erfolgten unter Nutzung des Statistikprogramms SPSS / PC 8,0.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde untersucht, wie gut sich die histologischen Befunde der Operationspräparate anhand der präoperativ verfügbaren Parameter erklären lassen. Unter Verwendung zusätzlicher statistischer Parameter (Wald-Statistik, $\exp(B)$, Konfidenzintervalle) konnte die Sicherheit der statistischen Aussagen erhärtet werden.

Anhand der daraus gewonnenen Ergebnisse konnten weitere erhobene Befunde entsprechend ihrer Bedeutung identifiziert und klassifiziert werden.

Mit Hilfe von Korrelationsanalysen konnten aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse wesentliche Zusammenhänge zwischen einzelnen präoperativ verfügbaren Daten und postoperativen Befunden dargestellt werden. Hierbei lag der Schwerpunkt der Bearbeitung in der praxisrelevanten Präsentation. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die sich daraus ergebende Möglichkeit, die eigenen Ergebnisse mit anderen etablierten Modellen zu vergleichen.