

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät der Charite –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Onkologische Langzeitergebnisse, Inkontinenz
und Spätkomplikationen nach transperitonealer
laparoskopischer radikaler Prostatektomie**

**Follow up von 1000 Patienten, operiert in den Jahren 1999-2004
an der Klinik für Urologie der Charite Mitte**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charite –
Universitätsmedizin Berlin

von

Ramin Mansour

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Lein
2. Prof. Dr. med. D. Vordermark
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Schrader

Datum der Promotion:

14.11.2008

Abkürzungen

%f-PSA	prozentuales freies PSA
BMI	Body Mass Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DES	Diethylstilbestrol
DRU	digital-rektale Untersuchung
EERP	endoskopisch extraperitoneale radikale Prostatektomie
f-PSA	freies PSA
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GS	Gleason-Score-Summe
GSTP1	Glutathion S-Transferase P1
Gy	Gray
HIFU	Hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)
ICS	International Continence Society
LH	Luteinizing Hormone
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LRP	laparoskopische radikale Prostatektomie
M	Fernmetastasenstatus
MAB	maximale Androgenblockade
Mon	Monate
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NS	nerve-sparing
N-Staging	Lymphknotenstaging
ORP	offene radikale Prostatektomie
PCa	Prostatakarzinom
pLa	pelvine Lymphadenektomie
p.o.	postoperativ
PPV	positiver prädiktiver Vorhersagewert
PSA	prostataspezifisches Antigen
R	Resektionsrand (Schnitttrand)
R0	negativer Resektionsrand (Schnitttrand)
R1	positiver Resektionsrand (Schnitttrand)
RPE	radikale Prostatektomie
RPP	radikale perineale Prostatektomie
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
SHBG	steroidhormonbindendes Globulin
t-PSA	Gesamt-PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	Seite
<u>1 Einleitung</u>	1-17
1.1 Epidemiologie	1-2
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	2-3
1.3 Screening, Früherkennung und Ausbreitungsdiagnostik	4-9
1.3.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)	
1.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	
1.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)	
1.3.4 Prostatabiopsie	
1.3.5 Bildgebende Diagnostik	
1.3.6 Lymphknotenstaging	
1.4 Therapie	9-16
1.4.1 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	
1.4.1.1 Radikale Prostatektomie	
1.4.1.1.1 Offene Radikale Prostatektomie (ORP)	
1.4.1.1.2 Laparoskopische Radikale Prostatektomie (LRP)	
1.4.1.2 Strahlentherapie	
1.4.1.3 „Watchful waiting“	
1.4.1.4 Alternative Verfahren	
1.4.2 Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom	
1.5 Technik der LRP an der Klinik für Urologie der Charite (Campus Mitte)	17
2 <u>Zielstellung</u>	18
3 <u>Patienten und Methodik</u>	19-21
3.1 Untersuchungszeitraum und Patientenzahl	19
3.2 Datenerfassung und Auswertung	19-20
3.3 Patientenprofil	20-21
3.4 Statistik	21
4 <u>Ergebnisse</u>	22-43
4.1 PSA-freies Überleben	22-37
4.1.1 PSA-Progress	
4.1.2 Die Vergleichsanalysen	
4.1.2.1 Einfluß des pT-Stadiums auf das PSA-freie Überleben	
4.1.2.2 Einfluß des Schnittrandes auf das PSA-freie Überleben	
4.1.2.3 Einfluß der Nerverhaltung auf das PSA-freie Überleben	

4.1.2.4	Einfluß der Gleason-Score-Summe auf das PSA-freie Überleben	
4.1.2.5	Einfluß des Ausgangs-PSA-Wertes auf das PSA-freie Überleben	
4.1.2.6	Einfluß verschiedener Faktoren auf das PSA-freie Überleben	
4.2	Inkontinenz nach LRP	37-41
4.2.1	Raten in Bezug auf OP-Jahr	
4.2.2	Raten in Bezug auf OP-Jahr und Operateur	
4.2.3	Inkontinenzverlauf nach LRP	
4.2.4	Einfluß der Nerverhaltung auf die Inkontinenz	
4.3	Spätkomplikationen	41-43
4.3.1	Tod	
4.3.2	Thrombose und Embolie	
4.3.3	Nervenläsion	
4.3.4	Fistel und Abzeß	
4.3.5	Ileus	
4.3.6	Intraoperative Läsion und Andere	
5	<u>Diskussion</u>	44-66
5.1	Präoperative Daten	44-47
5.2	Intraoperative Daten	47-49
5.3	Onkologische Ergebnisse	49-55
5.4	Inkontinenz	56-60
5.5	Spätkomplikationen	61-66
5.5.1	Tod	
5.5.2	Thrombose und Embolie	
5.5.3	Nervenläsion	
5.5.4	Fistel und Abzeß	
5.5.5	Ileus und Andere	
6	<u>Zusammenfassung</u>	67-68
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	69-82
8	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	83
9	<u>Tabellenverzeichnis</u>	84

Danksagung

Lebenslauf

Erklärungen an Eides Statt

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes mit ansteigender Inzidenz in Westeuropa, Nordamerika und den übrigen Industrienationen. Die Ursachen hierfür sind die optimierten Methoden der Früherkennung des Prostatakarzinoms und die demographische Entwicklung mit einem zunehmend höheren Anteil der älteren Bevölkerungsschicht [1]. In Deutschland werden aktuell jährlich etwa 48 650 Prostatakarzinome diagnostiziert, die altersstandardisierte Inzidenzrate beträgt ca. 97,8 pro 100 000 pro Jahr [2] und ist stark altersabhängig. Sie steigt ab dem 55. Lebensjahr exponentiell an, liegt mit 60 Jahren bei 50/100 000 und steigt bei über 75-jährigen auf über 400/100 000. Das bevorzugte Erkrankungsalter liegt im Bereich zwischen 60 und 80 Jahren, das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 71,4, etwa 2 Jahre höher als für Krebs insgesamt [3]. So ist die Prostata mit 22,3 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen des Mannes in Deutschland [2]. Das mittlere Sterbealter liegt bei 78 Jahren. Das Prostatakarzinom stellt unter den urologischen Tumoren die häufigste Todesursache und ab dem 80. Lebensjahr die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt dar [4], altersunabhängig bezogen auf die männliche Bevölkerung belegt es den zweiten Rang nach dem Bronchialkarzinom [5] und geschlechtsunspezifisch den dritten Rang bei zum Tode führenden Krebserkrankungen mit 10,4% [2]. Die USA, in denen Langzeitstudien mit den größten Kohorten aller westlichen Industrienationen durchgeführt wurden, stieg die Inzidenz zwischen 1987 und 1992 um 85%. Damit direkt korrelierend und beeinflussend steht die Einführung des PSA-Screenings als standardisierter Diagnoseparameter [6]. Es verschob sich seit 1990 durch dieses Verfahren auch der Stadienanteil der neu diagnostizierten Prostatakarzinome hin zu lokal begrenzten Tumoren, der Anteil der bereits primär metastasierten Tumoren verringerte sich [1,6]. In den USA hat sich die aktuelle 5-Jahres-Überlebensrate beim lokalisierten Prostatakarzinom ausgehend von 70% in den Jahren 1973-77 über 94% im Zeitraum 1988-89 auf aktuell fast 100% erhöht [7]. Auffallend ist eine deutlich signifikante Ungleichverteilung der Tumorfrequenz bei verschiedenen ethnischen Gruppen: Die mit 271 von 100 000 höchste Inzidenzrate zeigt der afroamerikanische Bevölkerungsanteil, sie ist etwa 25-mal höher als bei Südasiaten, die Japaner haben mit ca. 9 von 100 000 die mit Abstand niedrigste Rate [1,8]. Autopsiestudien zeigen einen Anteil von bereits 29% im Altersbereich 20-40 Jahre und 64% zwischen 60 und

70 Jahren mit dem Befund eines latenten Prostatakarzinoms, das asymptomatisch ist und möglicherweise keinen signifikanten Einfluß auf die Lebenserwartung und Lebensqualität des Betroffenen hätte [9].

Die aktuell hohe und weiterhin steigende Inzidenzrate und deren gesundheitliche sowie ökonomische Auswirkungen unterstreichen die Bedeutung einer optimierten Methodik in Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung.

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht geklärt. Unstrittig sind der Einfluß des Alters als größter gesamtbezogener Risikofaktor, wie obige Daten belegen, sowie eine hereditäre Komponente, bestimmte Hormone und ethnische Zugehörigkeit als weitere endogene Parameter. Außerdem gelten Umwelt- und Ernährungsfaktoren als exogene Einflussgrößen, die die höhere Häufigkeit dieser Tumorentität v.a. in der westlichen Welt erklären können. Insgesamt handelt es sich beim Prostatakarzinom um ein multifaktorielles Geschehen. Die Determinierung einer hereditären Komponente konnte in zahlreichen Studien belegt werden. So ist das Risiko eines Mannes, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, bei Diagnosestellung im frühen Alter (< 50 Jahren) und Tumoraufreten in der Verwandtschaft 1. Grades 2-3 fach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung. Wenn zwei oder mehrere direkte Verwandte betroffen sind, erhöht sich das Risiko auf das 5- 11-fache [10,11,12]. Diese familiäre Komponente ist bei ethnisch unterschiedlichen Bevölkerungsteilen (afro-amerikanisch, asiatisch-amerikanisch und kaukasisch) beobachtet worden [13]. In diesem Kontext wurden Veränderungen auf den Chromosomen 1, 7, 10 und 16 beschrieben. Einigen Studien zufolge ist die Grundlage des hereditären Prostatakarzinoms zumindest teilweise ein Mendel'scher autosomaler Erbgang [14,15,16,17], wobei für das early-onset Karzinom ein autosomal dominanter Weg wahrscheinlich ist und das later-onset Karzinom als rezessiv vererbtes Risiko entsteht. Die Expression von Glutathion S-Transferase P1 (GSTP1), das als Entgiftungsenzym den Abbau oxidativer Sauerstofftypen katalysiert, ist bei nahezu 100% der diagnostizierten und befundeten Karzinome vermindert bzw. fehlt gänzlich [18,19,20]. Weiterhin ist aufgezeigt worden, daß bei PCa-Patienten ein reduzierter Telomer-DNA-Gehalt signifikant korreliert mit Tod bzw. Auftreten eines Tumorzidivs [21]. Ebenso wird die chronische Prostatitis und die fokal prostatistische glanduläre Atrophie als ätiologisch bedeutsamer Faktor diskutiert. Hierzu gibt es hinweisende, aber keine endgültigen Daten

[22,23]. Den Einfluß der ethnischen Zugehörigkeit verdeutlichen Daten aus Europa mit einem beobachteten Nord-Süd-Gefälle (Schweden mit 50,2/100 000 gegenüber Portugiesen mit 11,8/100 000) und v. a. die US-amerikanischen Inzidenzraten: Afroamerikaner zeigen mit 271/100 000 ein deutlich erhöhtes Tumoraufreten zu weißen Amerikanern (176/100 000) [8]. Sie weisen außerdem einen höheren SHBG- (steroidhormonbindendes Globulin)-Serumspiegel auf, der zum erhöhten Karzinomrisiko führen kann [7]. Eine ausschließlich genetische Erklärung für diese Inzidenzvarianz wurde durch Migrationsstudien widerlegt. Diese zeigten einen Anstieg der Erkrankungsraten zum einen bei in die USA eingewanderten Südasiaten [24,25,26] und zum anderen bei Immigranten in ein Land mit einem vergleichbaren Gesundheitssystem und validen Krebsregister in Relation zum Herkunftsland [27]. Hierfür sind exogene Faktoren, allen voran die Ernährung, erklärend: Die an tierischen Fetten reichhaltige Nahrung in westlichen Industrienationen erhöhte in mehreren Studien (insgesamt > 100 000 Männer) das Risiko für ein PCa-Auftreten um 1,8 bis 2,9 [28], für einen Tumorprogress um 2,5 bis 3 [29]. Auch war eine Korrelation zwischen konsumiertem Fettanteil und PSA-Verlauf beim PCa zu verzeichnen, eine vegetarische Ernährung verminderte sogar den PSA-Wert [30]. Als eine Erklärung für die niedrige Inzidenzrate in Asien wird der hohe Gehalt an Phyto-Östrogenen (v. a. Flavone/ Isoflavone in Obst und Gemüse, Lignane in Sojabohnen, Leinsamen und Körnern) angesehen. Diese wirken durch einen antiöstrogenen Effekt am Östrogenrezeptor, eine Abnahme zirkulierender Androgene (v.a. freies Serumtestosteron), eine gesteigerte Apoptoserate und Regulation der Angiogenese [31,32,33,34]. Der häufige Verzehr von Tomaten(-produkten), die Lycopin enthalten, ein antioxidativ wirkendes Carotinoid, senkt das Tumorrisiko signifikant [35,36,37]. Selen, ein Spurenelement mit immunaktivierender, apoptoseinduzierender und antioxidativer Wirkung, steht wahrscheinlich auch in inverser Relation zur Inzidenz des Prostatakarzinoms [38,39]. Dessen Einfluß ist aber noch nicht sicher nachgewiesen. Des weiteren existieren Studien mit einem dargelegten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin A [40], Vitamin D [41,42,43,44] und Vitamin E [45,46,47] und der Senkung des PCa-Risikos. Die molekularen Wirkmechanismen sind noch nicht geklärt. Zusammenfassend läßt eine Vielzahl experimenteller und epidemiologischer Untersuchungen eine direkte Korrelation zwischen Ernährung und Prostatakarzinom als gesichert erscheinen. Dies verdeutlicht die Bedeutung dieses exogenen Faktors nicht nur in der primären, sondern auch sekundären und tertiären Tumorprävention.

1.3 Screening, Früherkennung und Ausbreitungsdiagnostik

Das Prostatakarzinom als langsam wachsender Tumor verursacht in den Frühstadien nur selten Beschwerden. Das Auftreten von Symptomen wie Miktionsstörungen, Hämaturie, Hämospemie und Impotenz deutet auf ein lokal fortgeschrittenes Karzinom hin, Becken- und Knochenschmerzen treten bei ossärer Metastasierung auf [48]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten Diagnostik als Screening (bei einer gesunden Population) bzw. Früherkennung (bei Patienten mit urologischen Symptomen unklarer Genese) mit dem Ziel, den Tumor in einem organbegrenzten Stadium zu erfassen und somit den Patienten einer kurativen Therapie zuführen zu können [49]. Zu einer solchen Diagnostik zählen neben der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und der laborchemischen Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und seiner Unterfraktionen im Serum der transrektale Ultraschall (TRUS). Bei suspektem Befund folgt eine Prostatabiopsie, an die sich bei einem pathohistologischen Befund die weitere Ausbreitungsdiagnostik anschließt. Zu dieser zählen die pelvine Lymphadenektomie und bildgebende Verfahren. Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie sehen ab dem 50. Lebensjahr, für Männer mit familiärer Disposition ab dem 45. Lebensjahr, eine jährliche Untersuchung mit der PSA-Bestimmung, einer DRU und einem TRUS vor [50]. Dagegen beinhaltet die Leitlinie der gesetzlichen Krankenkassen lediglich eine urologische Anamneseerstellung und eine DRU. Vor allem die Kombination der genannten Verfahren erhöht die Neuentdeckungsrate des Prostatakarzinoms. Sie erhöht sich bei zusätzlicher Bestimmung des PSA-Wertes zur DRU um den Faktor 4 [51], bei einer gleichzeitigen Durchführung von DRU, TRUS und PSA-Bestimmung ist der positiv prädiktive Wert dem der singulären DRU um das 10-fache überlegen [52].

1.3.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU stellt als einfaches und preisgünstiges Verfahren die Grundlage der Früherkennungsmaßnahmen dar. Sie erfolgt in Steinschnittlage, Seitenlage oder beim vorgebeugten Patienten. Die Mehrzahl der Tumoren befindet sich in der peripheren Zone (dorsale und laterale Drüsenabschnitte) und kann mit der Palpation ab einer Größe von 0,2 ml erkannt werden. Transitionalzellkarzinome (15-20% aller Tumoren) sind durch diese Methode nicht beurteilbar [53]. Als Basisparameter werden Größe, Form, Oberflächenstruktur, Abgrenzbarkeit, Konsistenz, Verschieblichkeit der Rektummukosa und Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Als prinzipiell suspekt gelten jegliche Veränderungen obiger Parameter, vor allem knotige Indurationen von harter Konsistenz, eine unregelmäßige

Oberfläche und verminderte Abgrenzbarkeit zum umgebenden Gewebe. Als karzinomspezifisch dürfen sie allerdings nicht definiert werden. Bei beschwerdefreien Männern wird die Karzinomdetektionsrate der DRU mit 0,1-4% angegeben [54,55,56]. Die Sensitivität für die Diagnose ist in großem Umfang von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und liegt je nach Studie zwischen 60% und 92%, die Spezifität im Bereich von 48-89% [57]. 18% der entdeckten Prostatakarzinome einer großen internationalen Studie sind einzig durch einen DRU-Befund aufgefallen [58]. Allerdings waren ca. 50% dieses Anteils im bereits organüberschreitenden Stadium. Ähnliche Zahlen ergaben andere Untersuchungen [59,60]. Außerdem haben 23-45% der durch erhöhte PSA-Werte und / oder suspekten TRUS-Befunde stanziobiologisch gesicherten Prostatakarzinome ein unauffälliges DRU-Ergebnis [49].

1.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist eine kallikreinähnliche Serin-Protease und stellt den in der Urologie wichtigsten Tumormarker dar, der sowohl in der Früherkennung als auch beim Staging, der Verlaufskontrolle und der Tumornachsorge eine gewichtige Rolle spielt [61]. Es gilt als prostatagewebespezifischer Marker, das nur im Bereich der epithelialen Zellen, nicht in anderen zellulären Einheiten der Prostata wie Gefäßen und Stroma gebildet und in das Lumen der Ductuli sezerniert wird. Seine Hauptfunktion besteht in der Verflüssigung des Seminalkoagulum während der Ejakulation [62]. Das PSA ist allerdings kein karzinomspezifischer Marker, da neben malignen Prozessen auch mechanische Manipulationen (DRU, Biopsie, Zystoskopie, Katheterismus, Sport, sexuelle Aktivität), Prostatitis und die benigne Prostatahyperplasie (BPH) zu erhöhten Serumwerten führen können. Als unabhängige Variable ist dieser Diagnoseparameter jedoch in Spezifität und Sensitivität der von DRU und TRUS überlegen [58,63]. Er hat daher auch früher verwendete Serummarker wie die Prostata-spezifische saure Phosphatase abgelöst [64]. Aktuell beträgt der Referenzwert für das Gesamt-PSA (t-PSA) 4 ng/ml mit einer Spezifität von 91% und Sensitivität von 73% in Abhängigkeit vom Testsystem [65]. Diskutiert wird eine Senkung des Cut-off auf 3 bzw. 2 ng/ml, da die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom bei negativer DRU und t-PSA-Serumwerten zwischen 2 und 4 ng/ml noch 20% beträgt [66]. Für Bereiche zwischen 4 und 10 ng/ml liegt der positive prädiktive Vorhersagewert (PPV) bei 25-35%, für Werte über 10ng/ml steigt er deutlich auf 50-80% [67]. 75% der mittels PSA-Titeranstieg diagnostizierten Tumoren sind lokal begrenzt [58], bei Werten über 10 ng/ml sind es allerdings nur noch 30% [68]. Da auch 20% der Patienten mit klinisch manifester BPH PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml aufweisen, fanden Modifikationen der PSA-Bestimmung

Einzug, um als Hilfsindikatoren die Serumdiagnostik zu optimieren. Die bisher vielversprechendste Methode stellt die Bestimmung des prozentualen freien PSA (%f-PSA) dar, das sich aus dem Quotienten von freiem PSA (f-PSA) und Gesamt-PSA (t-PSA) herleitet [69]. Als Grenzwert für diesen beim PCa erniedrigten Parameter haben zwei Studien eine Schwelle von 15% f-PSA im Intervall 4-10 ng/ml [70] bzw. 27% f-PSA zwischen 2,6 und 4 ng/ml [71] empfohlen. Dadurch wurden 90% der tatsächlich vorhandenen Karzinome diagnostiziert, wobei 81% der Tumoren organbegrenzt waren [71]. Außerdem wird im Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml des t-PSA die Anzahl der Biopsieproben pro Patient durch die Bestimmung des %f-PSA reduziert [72]. Zusammenfassend erhöht sich so die Sensitivität des Tumormarkers PSA [70] und ebenso die Spezifität in der diagnostischen Grauzone zwischen 4 und 10 ng/ml [73]. Eine weitere Option ist die PSA-Dichte. Sie resultiert aus dem Quotienten des PSA-Wertes und dem Organvolumen. Werte $< 0,15$ sollen ein malignes Geschehen unwahrscheinlich machen. Die Spezifität dieses Verfahrens betrug in einer Studie 63% [74]. Auch andere Untersuchungen ergaben eine höhere Aussagekraft der PSA-Dichte gegenüber dem PSA-Einzelwert [75]. Die PSA-Anstiegsrate kann ebenso zur effektiveren Diagnostik herangezogen werden. Eine Erhöhung von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr bei Verwendung stets desselben Assays wird als karzinomverdächtig angesehen [76]. Altersspezifische PSA-Grenzwerte verhelfen zu einer besseren Einschätzung der im Alter physiologisch erhöhten PSA-Serumspiegel durch altersbedingte Prostatahyperplasie. Durch sie kann die Sensitivität bei jüngeren Patienten mit suspekten PSA-Werten und die Spezifität zur Vermeidung unnötiger Biopsien bzw. das Aufspüren insignifikanter Karzinome bei älteren Patienten erhöht werden [76].

1.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS ermöglicht durch Einsatz hochfrequenter bipolarer bzw. multipolarer Sonden und Beurteilung der Prostata in transversaler und longitudinaler Ebene eine differenzierte Darstellung der Organgröße und des Volumens (Formel: Länge x Breite x Höhe x 0,52), der Kontur des Organs sowie der umliegenden Gewebsstrukturen. Sie stellt somit ein zusätzliches Diagnostikinstrument dar, wenngleich seine Sensitivität mit 17-57% und seine Spezifität mit 40-63% unbefriedigend sind [77]. Karzinome der peripheren Zone stellen sich als echoarm dar [78], dies ist allerdings nicht karzinomspezifisch. Auch entzündliche Prozesse, Hyperplasien, Atrophien und sogar nicht befallenes Gewebe können echoarm erscheinen [79]. Des weiteren entspricht die Ausdehnung des echoarmen Areal nicht immer dem Tumolvolumen [80]. 12-28% der Karzinome stellen sich isodens dar [80,81,82], möglich ist

sogar eine hyperdense bzw. inhomogene Darstellung. Das jüngere Verfahren der 3 D-Sonographie mit EDV-gestützter Rekonstruktion der dritten Bildebene ergab eine nachweislich genauere Einschätzung des Lokalstadiums des Tumors [83]. Die wesentliche diagnostische Berechtigung findet der TRUS im Rahmen der ultraschallgesteuerten Biopsie und teilweise beim präoperativen Staging. Inzwischen wird routinemäßig vor jeder radikalen Prostatektomie die Bestimmung des Tumorumfanges und Abklärung einer möglichen Kapselüberschreitung bzw. Samenblaseninfiltration mittels TRUS durchgeführt. Die TRUS-gesteuerte Biopsie ist Goldstandard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms [82,84]. Sie führte bei randomisierten Biopsien mit optimierten Nadeln zu einer Minimierung des Komplikationsrisikos [48].

1.3.4 Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist beim Verdachtsfall eines Prostatakarzinoms, d.h. einem suspekten PSA-Wert, einem positiven DRU- oder TRUS-Befund, zur Sicherung der pathologischen Diagnose indiziert. Es existieren dafür zwei Verfahren, die digital- oder ultraschallgesteuert mittels perinealem bzw. transrektalem Zugang durchgeführt werden. Die Feinnadel-Aspirationsbiopsie (FNAB) und Prostatastanzbiopsie. Die transrektale Feinnadel-Aspirationsbiopsie hat eine Sensitivität von ca. 95% und Spezifität von > 95%, ihre Komplikationsrate liegt bei unter 1% [85-87]. Da es für reproduzierbare Ergebnisse eines sehr erfahrenen Zytologen bedarf, hat sich diese Methode im klinischen Alltag nicht durchgesetzt [88]. Ebenso ist die perineale Stanzbiopsie heute zunehmend verlassen. Das gängigste und leistungsfähigste Verfahren stellt die ultraschallgesteuerte transrektale systematische Stanzbiopsie mit Proben aus mindestens 6, üblicherweise 8-10 verschiedenen Regionen des Organs, beidseitig der Basis, Apex und dem medialen Anteil dar [89,90,91,92]. Sie wird randomisiert und gezielt in suspekten Arealen durchgeführt. Ihre Sensitivität beträgt etwa 60% bei der Erstbiopsie [93], die Karzinomdetektionsrate ca. 24% [94]. Die Anzahl der positiven Stanzbiopsien korreliert dabei direkt mit dem Tumorumfang [81,95]. Eine tastbare Verhärtung mit biopsisch negativem Befund, ein steigender PSA-Wert oder nach Befundung einer PIN sollte innerhalb der nächsten 3-6 Monate rebiopsiert werden [96]. Dabei sollte die Transitionalzone einbezogen werden, da eine etwa 10%-ige zusätzliche Findungsrate von Karzinomen bei 4 weiteren Stanzzyllindern aus der T-Zone bei Rebiopsie ermittelt werden konnte [97]. Des Weiteren ergab eine Rebiopsieserie nach Diagnose einer isolierten PIN eine Karzinomrate von 50% [98]. Neue Diagnosekonzepte mit einer höheren Anzahl von Stanzzyllindern bereits bei der ersten Biopsie werden propagiert [99]. Dagegen konnte weder

das Risiko einer Tumorzellverschleppung noch eine erhöhte Komplikationsrate bei folgender Prostatektomie durch die Stanzbiopsie nachgewiesen werden. Als mögliche Komplikationen der Stanzbiopsie treten Hämaturie, Hämospemie, Blut im Stuhl, Harnwegsinfektionen, obstruierte Miktio und Dysurie in 10-49% der Fälle auf. Schwerere Formen wie Sepsis, Prostatitis, Abszesse der Prostata, Epididymitis oder starke rektale Blutungen liegen bei unter 1% [100]. Ein erhöhtes Risiko für solche Komplikationen haben immunsupprimierte Patienten und Männer mit Harnwegsinfekt bzw. erhöhter Blutungsneigung.

1.3.5 Bildgebende Diagnostik

Da das Prostatakarzinom hämatogen bevorzugt in ossäre Strukturen, insbesondere Brust- und Lendenwirbelsäule, Beckenschaufeln und Rippen, metastasiert und die Knochen mit über 90% die häufigste Lokalisierung bei primärer Fernmetastasierung darstellen, ist die Knochenszintigraphie derzeit die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen [101]. Der Nachweis erfolgt in Form der Detektion eines lokal gesteigerten Metabolismus durch knochenaffine Radionukleotide, v.a. ^{99m}Tc-Technetium. Diese Methode hat eine hohe Sensitivität, ist allerdings nicht metastasenspezifisch [102], so daß chronisch-degenerative oder traumatische Prozesse durch andere diagnostische Verfahren (CT, Röntgen, Biopsie) differenziert werden müssen. Aufgrund der geringen Metastasierungswahrscheinlichkeit wird eine präoperative Knochenszintigraphie erst ab einem PSA von 10 ng/ml bzw. Symptomen wie Knochenschmerzen oder Frakturen empfohlen [103,104].

Das CT spielt in der Prostatakarzinomdiagnostik eine untergeordnete Rolle. Mit ihr gelingt keine Differenzierung der intraprostatistischen Strukturen [105], die Spezifität bezogen auf das T-Stadium beträgt 56% [106], die Sensitivität wird mit 20-50% angegeben [107].

Mittels MRT ist die Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung eingeschränkt möglich. Unter Verwendung von Endorektalspulen bzw. Becken-Phased-Array-Spulen können organüberschreitende Prozesse wie Samenblaseninfiltration oder Kapselperforation mit einer Spezifität von 80-95% und Sensitivität von 82-93% dargestellt werden [79]. Da die MRT den herkömmlichen Staginguntersuchungen bei höherem Kostenaufwand nicht überlegen ist, wird sie in der Ausbreitungsdiagnostik nur bei speziellen Fragestellungen angewendet.

Beide Verfahren sind zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen wegen ihrer geringen Sensitivität und Spezifität nicht geeignet [79]. Lymphknotenmetastasen < 1cm werden weder mit MRT noch CT erkannt. Allerdings könnte bei dieser Fragestellung die MRT unter

Verwendung neuer experimenteller Substanzen (lymphotrope superparamagnetische Nanopartikel) zukünftig eine erhebliche Verbesserung im N-Staging aufweisen [108,109].

1.3.6 Lymphknotenstaging

Die Beurteilung des Lymphknotenstatus (N-Stadium) ist entscheidend für das Festlegen des weiteren Therapieregimes und Abschätzen der Prognose des Prostatakarzinoms. Dies geschieht mittels der, offen oder laparoskopisch durchgeführten, pelvinen Lymphadenektomie (pLa). Hierbei werden obturatorische und iliakale Lymphknoten einer histologischen Fragestellung nach Metastasen unterzogen [110]. Bei negativem Befund ist eine weitere lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen. Die Sensitivität ist im Vergleich zu CT/ MRT (50-70%) deutlich höher [111-114]. Durch Kombination verschiedener Parameter, wie dem präoperativen PSA-Wert, Gleason-Score-Summe und klinisch bestimmter lokaler Tumorausdehnung, läßt sich die Wahrscheinlichkeit für eine lymphogene Metastasierung abschätzen, in Form von Nomogrammen bzw. Tabellen graphisch darstellen und so ein invasives Lymphknotenstaging bei bestimmten Patienten vermeiden [115,116].

1.4 Therapie

Bei der Therapieentscheidung hinsichtlich der Behandlung des Prostatakarzinoms unterscheidet man grundsätzlich zwischen dem lokal begrenzten und dem fortgeschrittenen Karzinom und läßt somit mehrere Faktoren auf die Therapieansätze Einfluß nehmen. Je nach Tumorstadium, PSA-Wert, Gleason-Score-Summe, Alter und Lebenserwartung, Komorbidität, Allgemeinzustand und Therapiewunsch des Patienten und auch nach Erfahrung und Einstellung des Urologen erhält eine kurative, palliative oder abwartende Strategie Vorrang.

1.4.1 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom, definiert als noch nicht kapselübergreifender Tumor ohne lymphogene oder hämatogene Metastasierung (Stadium T1b bis T2), stellt den größten Anteil klinisch diagnostizierter Stadien, wie in einer großen Studie mit einem Anteil von 60% aller durch Biopsie klinisch bewiesenen Tumoren festgestellt worden ist [58]. Grundsätzlich existieren folgende kurative Ansätze zur Therapie des lokal begrenzten Karzinoms [117-123]:

- radikale Prostatektomie (offen oder laparoskopisch)

- Strahlentherapie
- „Watchful waiting“ (aktiv und passiv)
- Alternative Verfahren

1.4.1.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatavesikulektomie, die vollständige Entfernung der Prostata einschließlich Kapsel und Samenblasen, hat sich als die effektivste Therapieform bei Männern mit lokal begrenztem Prostatakarzinom herausgestellt. Optional wird bei Überschreiten bereits erwähnter Stagingparameter eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Patienten sollten nicht älter als 72 Jahre alt sein und eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren aufweisen. Durch diese präoperative Patientenselektion und die Standardisierung der Operationstechnik ist eine deutliche Senkung der Morbidität und Mortalität festzustellen [124]. Bei beschriebenem Patientengut wird eine tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von 90% erreicht [125]. Der Eingriff ist offen, laparoskopisch oder endoskopisch extraperitoneal möglich. Bei der offenen Methode existieren ein perinealer, retropubischer oder transcoccygealer Zugang.

1.4.1.1.1 Offene radikale Prostatektomie (ORP)

Unter den offenen Verfahren, die bis zur Etablierung der laparoskopischen Operationsweise Mitte der neunziger Jahre den Standard darstellten, finden die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) und die radikale perineale Prostatektomie (RPP) die häufigste Anwendung weltweit. Die ersten RPP wurden von Young 1904 durchgeführt und beschrieben [126], ehe Millin 1945 die Technik und Erfahrungen des retropubischen Zugangs aufzeigte, bei dem die Möglichkeit einer simultanen Lymphadenektomie besteht [127]. Durch die ständige Optimierung der Operationsabläufe, im Besonderen der Einführung von nerv- und potenzerhaltenden Operationstechniken durch Walsh [128,129], hat die radikale Prostatektomie, v. a. die RRP, seit den 70er Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Neben der Möglichkeit der Lymphadenektomie ohne einen zweiten Schnitt und der besseren Nerverhaltung ist der im Vergleich zum perinealen Weg größere Zugang für die Entnahme großvolumiger Organe von Vorteil. Allerdings ist der Blutverlust wegen anatomischer Beziehung zum dorsalen Venenplexus höher. Vorteilhaft bei der RPP ist die Übersichtlichkeit der Apex der Prostata und der urethrovesikalen Anastomose mit resultierender niedrigerer Anastomosenstrikturrate [130]. Des Weiteren spricht die geringere intra- und postoperative Blutungsmenge für die RPP. Nachteile bestehen neben der nicht ohne einen weiteren Schnitt

durchführbaren Lymphadenektomie in der schwierigen Präparation der Samenblasen und der bei großer Prostata limitierten Größe des Zugangsweges, aufgrund der anatomischen Lage relativ häufigen Rektumläsionen und in der Selektion des Patientengutes hinsichtlich des Steinschnittzugangs. Eine eindeutige Empfehlung auf Basis von Langzeitergebnissen für die RRP oder RPP läßt sich nicht abgeben. Die onkologische Sicherheit beider Operationswege bei langen Beobachtungszeiträumen ist mit rezidivfreien Überlebensraten von 77-83% nach 10 Jahren bzw. 82% nach 15 Jahren vergleichbar [131,132]. Die Komplikationsrate ist ständig gesunken und beträgt 6-28% [124,128,133,134], die Mortalitätsrate 0-1% [124,134,135]. Hinsichtlich der Kontinenz und des Erektionserhaltes waren beim retropubischen Zugang bessere Ergebnisse festzustellen. Der relativ selten durchgeführte transcoccygeale Operationsweg hat eine eng gestellte Indikation, meist bei Patienten mit Z. n. transurethraler Resektion der Prostata (TURP) bzw. suprapubischer Adenomektomie. Vorteilhaft ist der direkte Anastomosenzugang mit optimalem Sichtfeld und geringeren postoperativen Strikturraten. Der Blutverlust ist gegenüber den anderen beiden offenen Verfahren deutlich höher [136]. Eine wesentliche Einflußgröße, unabhängig vom Zugangsweg, stellt die Erfahrung des Operateurs dar. Dieser Parameter hat signifikante Auswirkung auf Ergebnisse wie Rezidiv,- Komplikations,- Potenz und Kontinenzrate sowie Mortalität [124,133-136].

1.4.1.1.2 Laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP)

Der stetige Fortschritt der minimal-invasiven Chirurgie in der Urologie hat als logische Konsequenz die Etablierung der laparoskopischen radikalen Prostatektomie bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zur Folge gehabt. Hervorzuheben ist das optimale intraoperative Sichtfeld mit hoher Detailvisualisierung der anatomischen Strukturen, die folglich geringere Traumatisierung und Transfusionsrate und die niedrigere Morbidität und Krankenhausverweildauer für den Patienten. Inzwischen existieren mehrere Techniken für den Ablauf der LRP. Auf transperitonealem oder extraperitonealem Wege wird eine Verbindung zum Cavum Retzii hergestellt, ascendierend und descendierend erfolgt dann die Prostatektomie. Bei der transperitonealen Operation werden anfangs Samenblasen und -leiter descendierend präpariert. Bei beiden anatomischen Zugängen ist auch die Beteiligung eines OP-Roboters möglich. Die erste LRP an einem Patienten wurde von Schuessler et al. 1992 durchgeführt und beschrieben [137], ehe sie diese Technik nach 9 langwierigen Operationen wieder verliessen. Die im Schnitt über 9 Stunden langen Eingriffe waren aufgrund der Komplexität dieser Technik und damaligen unzureichenden Ausstattung mit enormen

Schwierigkeiten behaftet. Auch die beobachtete lange Lernkurve sprach laut Schuessler gegen eine routinemäßige Verwendung der LRP und für ein Belassen des offenen Verfahrens [138]. Erst Guillonnet und Vallancien standardisierten ab 1998 die LRP und bewirkten aufgrund der Reproduzierbarkeit ihrer Vorgehensweise eine weltweite Verbreitung in ausgewählten Zentren. Ihre nach 28 Eingriffen publizierten Ergebnisse [139] zeigten eine aufgrund der Optimierung der Nahttechnik bei der vesikourethralen Anastomose kürzere OP-Dauer (ca. 6 Stunden), eine geringere Komplikations- v.a. Transfusionsrate und einen steileren Verlauf der Lernkurve. Größere Fallstudien folgten in den Jahren [140,141,142]. Die transperitoneal durchgeführte Technik der „französischen Schule“ ist in einigen Zentren leicht modifiziert worden. So hat die Urologische Klinik Heilbronn die dort seit März 1999 durchgeführten Operationen in aufsteigender Technik etabliert und Ergebnisse nach den ersten 100 und mehr als 1000 Eingriffen veröffentlicht [143,144]. Die Klinik für Urologie der Charité (Campus Mitte) hat die LRP im Mai 1999 erstmalig durchgeführt und seitdem weiterentwickelt. Die Langzeitergebnisse der ersten 1000 Operationen sind Gegenstand dieser Arbeit. Als Erste, die einen komplett extraperitonealen Zugang standardisierten, beschrieben Raboy et al. und Bollens et al. ihre Erfahrungen [145,146]. In Deutschland ist die Urologische Klinik des Universitätsklinikums Leipzig führend im Bereich der endoskopisch-extraperitonealen radikalen Prostatektomie (EERP) [147,148]. Die erste robotergestützte LRP in Deutschland wurde in der Urologischen Klinik der Goethe-Universität Frankfurt a. M. durchgeführt und weiterentwickelt [149,150] und von einigen internationalen Arbeitsgruppen übernommen [151,152]. Direkt am OP-Tisch befindet sich nur der Assistent, um Instrumente einzuführen und auszutauschen. Der Operateur sitzt an einem Steuerungspult und koordiniert mittels des „Da-Vinci-Robot-Systems“ hochpräzise Bewegungen am Patienten. Im Vergleich der transperitonealen mit der extraperitonealen LRP treten hinsichtlich der Komplikationsrate mit 3,2-16 % bei einer Mortalität von 0,2-0,9% [143,153-157] keine Unterschiede zutage. Da bis heute onkologische Langzeitstudien (> 10 Jahre) nicht existieren, werden die Raten von positiven Schnitträndern (R1) und PSA-freie Überlebensintervalle mit einem Follow-up von maximal 5 Jahren als Kontrollparameter verwendet. Hier zeigen die R1-Raten zwischen 7,8 und 23,5% [143,149,154,155] gleiche Daten wie bei der offenen Prostatektomie [158] und unterstreichen den klinischen Stellenwert der LRP als sichere chirurgische Alternative zur ORP. Heute stellt die LRP, sowohl extra- als auch transperitoneal, ein operatives Standardverfahren in mehreren europäischen Zentren dar [142,143,145,146,148,150,155,159]. Auch international findet diese Technik immer breitere Anwendung [160,161].

1.4.1.2 Strahlentherapie

Die perkutane und die interstitielle Radiotherapie (Brachytherapie) bzw. eine Kombination beider Verfahren kann eine Alternative für Patienten mit einem Lebensalter über 70 Jahren bzw. einer Lebenserwartung unter 10 Jahren darstellen. Auch eine ablehnende Haltung gegenüber der Operation oder eine internistische bzw. anästhesiologische Kontraindikation für eine radikale Prostatektomie sind zuweilen entscheidungswesend. Dabei ist die Strahlentherapie (perkutan und interstitiell) im Tumorstadium T1 und T2 eine vollwertige kurative Alternative zur radikalen Prostatektomie, wie große Langzeitstudien gezeigt haben [162,163,164]. Im T3-Stadium bietet sie im Vergleich zur Operation die größere Heilungsrate und sollte daher eher erfolgen [162,165-168]. Außerdem wiesen Studien niedrigere Rezidivraten nach Strahlentherapien bei Kombination mit einer adjuvanten Hormontherapie nach [169,170].

Bei der perkutanen Bestrahlung wird eine CT-geplante isozentrische Mehr-Felder-Therapie mit Dosierungen gemäß der DEGRO-/DGMP-Leitlinien [168] und des ICRU-50 Reports [171] durchgeführt. Um Risikostrukturen, wie Blase, Rektum, Harnröhre und Hüftköpfe optimaler zu schonen, wird eine individuelle Kollimation der Felder mittels Individualsatelliten vorgenommen. Des weiteren wird eine Inhomogenitätskorrektur durch Keilfiltertechnik empfohlen. Die neuere Variante der dreidimensionalen Konformationstherapie ist früheren Verfahren überlegen und besitzt einen zunehmenden klinischen Stellenwert [172,173]. Die Gesamtdosis beträgt in Abhängigkeit vom Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score bis über 80 Gy in Fraktionen von 1,8-2 Gy. Als permanente Brachytherapie ist die TRUS-gestützte Implantation von kleinen, ummantelten Strahlenquellen (Seeds) in die Prostata definiert. Als gebräuchlichste Radioisotope für dieses Verfahren finden Palladium-103, Jod-125, Iridium-192 und Gold-198 Anwendung. Bei der interstitiellen Therapie ist die lokale Limitierung der Nebenwirkungen und geringere Schädigung benachbarter Strukturen hervorzuheben. V. a. Patienten mit niedrigem Risikoprofil und jungem Lebensalter, für die erektile Dysfunktion eine bedeutende Nebenwirkung darstellt, kommen für diese Therapie in Frage [164,174,175]. Nach Kombination von perkutaner und interstitieller Radatio konnten im Vergleich zur jeweils singulären Therapie niedrigere biochemische und Lokalrezidivraten beobachtet werden [176,177].

Als Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind v. a. Zystitis, Proktitis, Tenesmen, Harninkontinenz und Impotenz zu nennen. Allerdings liegen ihre Raten mit Ausnahme der erektilen Dysfunktion [178-186] mit 0,7-7% [173,185,186] im unteren Bereich und sind vergleichbar bzw. geringer als jene nach radikalen Prostatektomien.

1.4.1.3 „Watchful waiting“

Das „aufmerksame Beobachten“ als passive Strategie stellt im eigentlichen Sinne eine verzögerte Behandlung (deferred treatment) dar, da im Falle eines Tumorprogresses das Einleiten einer kurativen Therapie obligat ist. Für Patienten mit einer Lebenserwartung unter 10 Jahren und gut differenzierten Karzinomen (Gleason-Score-Summe 2-5) in frühen Tumorstadien (T1-T2 N0 M0) scheint eine abwartende Haltung gerechtfertigt und vertretbar. So betrug das metastasenfremde 5-Jahres-Überleben nichttherapierter Patienten bei G1- 93%, bei G2- 84% und bei G3-Karzinomen nur noch 51%. Die 10-Jahres-Zahlen für G3- Tumoren lagen bei lediglich 26% [193,194]. Als in der Klinik meist verwendete Variante des aktiven „watchful waiting“ beinhaltet die „active surveillance“ eine halbjährliche PSA-Wert-Bestimmung und DRU sowie eine jährliche Prostatabiopsie.

1.4.1.4 Alternative Verfahren

Für Patienten mit ausgeprägter Komorbidität und folglich hohem anästhesiologischen Risiko stellen neuere minimal-invasive Ansätze eine Alternative bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar. Hinsichtlich ihres wachsenden klinischen Stellenwertes sind hier die Kryotherapie und der Hochintensive Fokussierte Ultraschall (HIFU) zu nennen. Der Kryotherapie liegt die Kryoablation des Prostataparenchyms mittels perineal injizierter Sonden zugrunde. Deren Kälteemission bewirkt die Nekrose der Prostatazellen [187,188]. Beim HIFU wird durch einen gegensätzlichen Mechanismus, Hitze führt zur Koagulation des betroffenen Gewebes, ebenfalls der Tumor angegriffen. Hier dient eine hochenergetische Ultraschallsonde als Energiequelle, die durch Winkelfelder und Frequenzadaptation eine selektive Absorption in der Prostata und somit eine Erwärmung erzielt [187].

Als zwei Verfahren mit möglichem Potenzial für die klinische Verbreitung sind die Gentherapie, bisher als experimenteller Ansatz in der Prostatakarzinombehandlung, und die Immuntherapie, bereits in einigen klinischen Studien erprobt, zu erwähnen. Bei der Gentherapie differenziert man entsprechend dem Wirkmechanismus 3 Ansätze: 1. Die Apoptose der Targetzelle wird durch so genannte Suizidgene induziert. 2. Körper-eigene Immunzellen werden gentechnisch stimuliert und lösen nach Invasion in den Tumor dort eine

Immunantwort aus. 3. Onkogene werden ausgeschaltet, somit ist die Proliferation entarteter Zellen gehemmt bzw. gentechnisch erzeugte Tumorsuppressorgene werden als Hemmer eingesetzt. Für eine breite klinische Anwendung fehlt bisher die vollständige Aufklärung der Prostatakarzinogenese [189]. Als immuntherapeutische Option steht die zytokinvermittelte Immunaktivierung mit Interleukin-2 (IL2) im Vordergrund. Tierexperimentelle Studien [190,191] und klinische Studien mit einer kleinen Kohorte [192] zeigten eine Tumorregression nach Gabe von IL-2.

1.4.2 Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinom steht kein kurativer Therapieansatz zur Verfügung. Sie müssen sich einer systemischen, antiandrogenen Hormontherapie unterziehen, um durch diese palliative Variante eine höchstmögliche Lebensqualität zu behalten [195]. Da normale als auch maligne Prostatazellen androgensensitiv sind, bewirkt jede Absenkung des Testosteron-Serumspiegels eine Antiproliferation und Tumorregression [196]. Die antihormonelle bzw. androgensuppressive Therapie schließt folgende Möglichkeiten ein [197]:

- chirurgische Kastration
- LHRH-Analoga
- Antiandrogene
- Kombinationstherapie (MAB)
- Östrogene
- Alternative Medikamente

Durch die beidseitige subkapsuläre oder radikale Orchiectomie wird der Serum-Testosteronspiegel stark gesenkt [198]. Der Effizienz dieser chirurgischen Variante steht die psychologische Belastung und geringere Lebensqualität des Patienten durch Nebenwirkungen der hormonellen Veränderungen gegenüber. In den letzten Jahren haben LHRH-Analoga eine breite Anwendung erfahren. Präparate wie Buserelin und Goserelin erzielen über eine Dauerstimulation der LHRH-Rezeptoren eine Down-Regulation der Hypophysenrezeptoren. Nach initialem Anstieg von Testosteron, LH und FSH („Flare-up-Phänomen“), dem mit zusätzlicher Antiandrogengabe entgegengewirkt wird, kommt es so zu einem Abfall auf Kastrationsniveau [199]. Antiandrogene werden in steroidale (z. B. Cyproteronacetat) und nicht-steroidale Formen (z. B. Flutamid, Bicalutamid) eingeteilt. Nicht-steroidale Präparate verdrängen kompetitiv Testosteron von den zellulären Rezeptoren. Die steroidalen Antiandrogene bewirken zusätzlich eine zentrale Hemmung der Hypophyse [200]. Häufige

Nebenwirkungen der LHRH-Analoga sind Antriebsminderung, Libidoverlust und Impotenz. Antiandrogene, v. a. die Nicht-steroidalen, wirken schwächer auf die Sexualfunktion, dafür sind Gynäkomastie, Nausea, Diarrhoe, Hepatitis und hämolytische Anämie zu beobachten [201]. Eine typische Folge der langfristigen Hormontherapie ist Osteoporose [202]. Hinsichtlich der progressionsfreien Überlebensraten bzw. des Langzeitüberlebens kann Bicalutamid im Vergleich zur Orchiektomie bzw. LHRH-Analoga [203] und Cyproteronacetat im Vergleich zu DES [204] als ebenso effizient angesehen werden. Die Kombination der Orchiektomie bzw. LHRH-Therapie mit Antiandrogenen, auch maximale Androgenblockade (MAB) genannt, hat gegenüber den Monotherapien in einer Studie einen geringen Vorteil gezeigt [205]. Eine Metaanalyse von 22 Studien ergab keine Prognoseverbesserung [206]. Die MAB ist dazu kostenintensiver und nebenwirkungsreicher als die Monotherapien. Für lange Zeit war die Östrogensubstitution (z.B. Diethylstilbestrol = DES) die gängigste medikamentöse Form des Androgenentzuges. Hier wird in einer Störung des Feedback-Mechanismus zwischen Hypophyse und Gonadensystem die LHRH-Sekretion gehemmt und so der Testosteronspiegel gesenkt. Des Weiteren werden so die Leydig-Zellen direkt negativ reguliert. Neben der erhöhten Thromboseneigung stehen die kardiovaskulären Nebenwirkungen im Vordergrund, die das Langzeitüberleben der Patienten im Vergleich zu unbehandelten Männern in einigen Studien sogar verschlechtert hat [198,199]. Lediglich das deutliche Minimieren des Osteoporoserisikos ist ein evidenter Vorteil dieser Therapieform und stellt eine Option für einen selektierten Teil der Patienten dar [207]. Als alternative Präparate sind GnRH-Antagonisten, wie Abarelix, zu nennen. Sie haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil [208]. Die folgenden Wirkstoffe werden in der primären Hormontherapie und auch bei der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms verwendet. Aromataseinhibitoren, wie Aminoglutethimid, supprimieren die Androgensynthese in der Nebennierenrinde, können aber auch zu schweren Nebenwirkungen führen [209], ebenso wie das Antimykotikum Ketoconazol [210]. Gestagen wirkt antigonadotrop und schließlich Estramustin, welches aber aufgrund seines östrogenartigen Wirkprofils vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen verursacht [211]. Auch der Chemotherapie kommt eine wichtige Bedeutung zu. Symptomkontrolle und Erhalt bzw. Besserung der Lebensqualität sind Ziel dieser therapeutischen Intervention. Zytostatika, wie Mitoxantron, Paclitaxel und v.a. Docetaxel konnten Remissionen und signifikant verlängerte Überlebenszeiten erzielen [212]. Eine Kombination bekannter Zytostatika ist der Monotherapie nicht überlegen [213]. Die Wirksamkeit neuer Proliferationshemmer wird untersucht [214].

1.5 Technik der LRP an der Klinik für Urologie der Charite (Campus Mitte)

Die LRP wird unterteilt in OP-Vorbereitung und die eigentliche Prostatektomie und gliedert sich in folgende Abschnitte: Nach Lagerung des Patienten in Rückenlage folgt das sterile Waschen und Abdecken des OP-Gebietes und die Einlage des Urethrakatheters. Dem Einführen der Veresskanüle über den infraumbilikalen Zugang schließt sich die Erzeugung eines Pneumoperitoneums mittels CO₂-Insufflation an. Nachdem sich der Operateur über den ebenfalls infraumbilikal eingebrachten Optiktrokar (10 mm) einen Überblick über die Peritonealhöhle verschafft hat, werden drei 5 mm- und ein 10 mm-Trokar im linken und rechten Mittel- und Unterbauch eingeführt. Bei entsprechender Indikation einer pelvinen Lymphadenektomie folgt die beidseitige Lymphknotendissektion in der Fossa obturatoria. Wenn nun die Präparation der Ducti deferentes, Ampullae und der Vesicae seminales abgeschlossen und die Blutversorgung der Vesicae durch Koagulation unterbrochen ist, erreicht man nach Präparation der Denovillier'schen Faszie die Prostata, welche vom Rektum abgetrennt wird. Die Vesica urinaria wird nach Inzision des Peritoneums im Bereich zwischen beiden Plicae umbilicale mediale vom anterioren Peritoneum abpräpariert, so daß anschließend ein Zugang zum Cavum Retzii und zur Symphyse möglich ist. Die Prostata wird an den Flanken von der Levatormuskulatur abgesetzt und beidseits das Ligamentum puboprostaticum durchtrennt. Die Präparation des präurethralen Venenplexus und seiner Durchstichligatur nach distal ermöglicht später die Trennung des Organs vom Beckenboden. Danach erfolgt die Darstellung des Blasenhalses. Je nach Infiltrationsgrad und Darstellungsmöglichkeit bleibt der Gefäß-Nervenstrang fakultativ erhalten und wird von der Prostata isoliert. Nach dem proximalen Abtrennen des dorsalen Venenplexus wird die Apex und Urethra herausgearbeitet und die Harnröhre schließlich distal der Apex abgesetzt. Nun ist die Prostata samt Kapsel und Samenblasen vollständig von umliegenden Strukturen befreit. Folgend wird die Urethra-Blasen-Anastomose mit Einzelkopfnähten hergestellt. Abschließend kann das resezierte Organ über einen Lap-Sac durch eine erweiterte Trokarinzision geborgen werden und die funktionelle Dichtigkeit der Anastomose mittels einer Spülung überprüft werden. Die mittlere Operationszeit der 1000 an der Charite durchgeführten LRP betrug 266 min mit einem Range von 102 min bis 810 min.

2 Zielstellung

Wie in anderen chirurgischen Disziplinen hat die Laparoskopie auch in der Therapie urologischer Malignome und in besonderer Hinsicht des lokalisierten Prostatakarzinoms im letzten Jahrzehnt einen erhöhten Stellenwert bekommen. Die laparoskopische radikale transperitoneale Prostatektomie hat sich seit 1998 als alternatives Verfahren neben der offenen retropubischen und perinealen Prostatektomie etabliert und wird weltweit in Zentren routinemäßig durchgeführt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt existieren retrospektive Studien zur LRP mit großen Kohorten und langem Beobachtungszeitraum in wesentlich geringerer Zahl als beim offenen Verfahren. Prospektive Studien liegen bisher nur in geringem Umfang vor. In der vorliegenden Arbeit sind die Ziele der Untersuchung der an der Charite durchgeführten LRP die Evaluierung und Diskussion:

1. der biochemischen Rezidivrate

Beschrieben wird der Anteil der Patienten mit PSA-Versagen. Es werden Vergleichsanalysen mit Wahrscheinlichkeitswerten und –kurven für den PSA-Progress in Abhängigkeit von Einflussfaktoren wie pathohistologisches Tumorstadium (pT), Resektionsstatus, nerveverhaltendes Operationsverfahren (nerve-sparing), Gleason-Score-Summe und Ausgangs-PSA-Wert durchgeführt.

2. des Verlaufs der Inkontinenz

Die Inkontinenz wird nach OP-Jahr und Operateur beschrieben. Des weiteren wird eine Vergleichsanalyse in Abhängigkeit vom Faktor nerve-sparing und der p.o. Symptomverlauf dargelegt.

3. der Spätkomplikationsrate

Sämtliche Spätkomplikationen (ab dem 7. p.o. Tag) werden qualitativ und quantitativ ausgewertet. Die Erfassung und Auswertung der aufgetretenen Frühkomplikationen (bis zum 6. p.o. Tag) ist im Rahmen einer vorangegangenen Dissertation geschehen.

3 Patienten und Methodik

3.1 Untersuchungszeitraum und Patientenzahl

An der Klinik für Urologie der Charite Mitte sind zwischen Mai 1999 und Oktober 2004 1000 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom einer laparoskopischen radikalen transperitonealen Prostatektomie (LRP) unterzogen worden. Die Eingriffe wurden von insgesamt 9 Operateuren durchgeführt. 3 von diesen waren Gastärzte, v.a. aus den USA, und führten nur eine geringe Anzahl LRPs durch, sodass deren Ergebnisse nicht statistisch ausgewertet worden sind. Die postoperative Aufenthaltsdauer in der Klinik betrug stets mindestens 5 Tage.

3.2 Datenerfassung und Auswertung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 1000 konsekutive Patienten bzw. bei Versterben deren Angehörige in einem persönlichen bzw. telefonischen Gespräch, welches zuvor mit einem Brief angekündigt wurde, zum postoperativen Therapieverlauf der LRP befragt. In Hinblick auf die Validität und Komplexität der Studie ist hervorzuheben, daß die Datenerhebung durch ein persönliches Gespräch und nicht mittels eines zugeschickten Fragebogens erfolgte. Die Datenerfassung erstreckte sich von März 2005 bis April 2006.

Anamnesebefunde in der Krankenakte, Operationsprotokolle, prä- und postoperative Befunde, Dokumentationen in der Krankenkurve, Entlassungsbriefe und Informationen der nachbehandelnden niedergelassenen Urologen waren Grundlage der Vergleichsanalysen und sind zusammen mit den Patientenangaben in einer Excel-Tabelle archiviert worden.

Folgende Parameter sind in die Auswertung eingeflossen:

Präoperative Daten:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation (OP)
- BMI
- Ausgangs-PSA-Wert

Intraoperative Daten:

- Art der Operation: pelvine Lymphadenektomie (pLa), Nerverhaltung
- Operateur

Postoperative Daten:

- pT-Stadium
- Schnitttrand im OP-Präparat
- Gleason-Score-Summe

- PSA-Verlauf p.o. (alle p.o.-Werte und Datumsangabe)
 - Fakultativ: Therapieformen p.o. (lokale Radiatio, Hormongabe, Palliativtherapie)
- Inkontinenzverlauf p.o. (Vorlagenbedarf p.o. und Zeitangabe)
 - Fakultativ: Therapieformen p.o. (Medikamente, Kollagen-Einspritzung, Sphinkter-Prothese)
- Spätkomplikationen (Art, Dauer, Folgen, Therapie)

3.3 Patientenprofil

Das Alter der Patienten lag zum Operationszeitpunkt zwischen 37 und 75 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 62 Jahren mit einer Standardabweichung von 6 Jahren. Der größte Anteil von 83% der prostatektomierten Patienten liegt in der Altersgruppe zwischen 56 und 70 Jahren, 12,4% sind zwischen 46 und 55 Jahren und 3,6% über 70 Jahre. Der Body Mass Index (Körpergewicht in kg/Körperlänge in m²) der Patienten zum OP-Zeitpunkt betrug im Durchschnitt 26,4 (18,9-42,1). Orientierend am WHO-Standard lagen 34,4% der Patienten im Bereich eines normalen BMI (20-25), 53,1% im moderat übergewichtigen Bereich (BMI 25-30) und 11,4% sind dem stark übergewichtigen Segment (BMI 30-40) zugeordnet. Der durchschnittliche Ausgangs-PSA-Wert der 1000 Patienten betrug 8,78 ng/ml mit einer Standardabweichung von 5,25, einem Minimum von 0,8 und einem Maximum von 44,0. Der Median lag bei 7,34 ng/ml. Bei 552 Patienten (55,2%) wurde erst die pelvine Lymphadenektomie mit histologischer Schnellschnittdiagnostik durchgeführt. 295 Operationen (29,5%) erfolgten nerverhaltend. Von diesen erhielten 108 einen Nerverhalt rechts, 135 einen Nerverhalt links und 52 einen beidseitigen Nerverhalt. In Tabelle 1 sind die Operationsarten und deren häufigsten Kombinationen bei 862 LRP dargestellt. Aufgrund der großen Vielfalt und jeweiligen geringen Anzahl wird bei den übrigen 138 LRP auf eine Auflistung verzichtet.

Operationsart	Anzahl (%)
LRP	256 (25,6%)
LRP mit pLa (ohne Nerverhalt)	431 (43,1%)
LRP mit Nerverhalt	154 (15,4%)
LRP mit pLa und Nerverhalt	21 (2,1%)

Tabelle 1: Häufigkeit der Operationsarten

Grundlage der pT-Stadieneinteilung der Patienten war die 6. Auflage der TNM-Klassifikation von 2003. Nach pathohistologischer Aufarbeitung und Begutachtung der bei der Operation gewonnene Präparate ergab sich bei 695 Patienten (69,5%) ein pT2-Stadium, bei 299 (29,9%) ein pT3-Stadium und 4 Patienten wiesen ein pT4-Stadium auf. Bei 2 Patienten war der pathohistologische Befund nicht zu ermitteln.. Die Differenzierung in die pT2 -und pT3-Untergruppen ist in Abbildung 1 dargestellt.

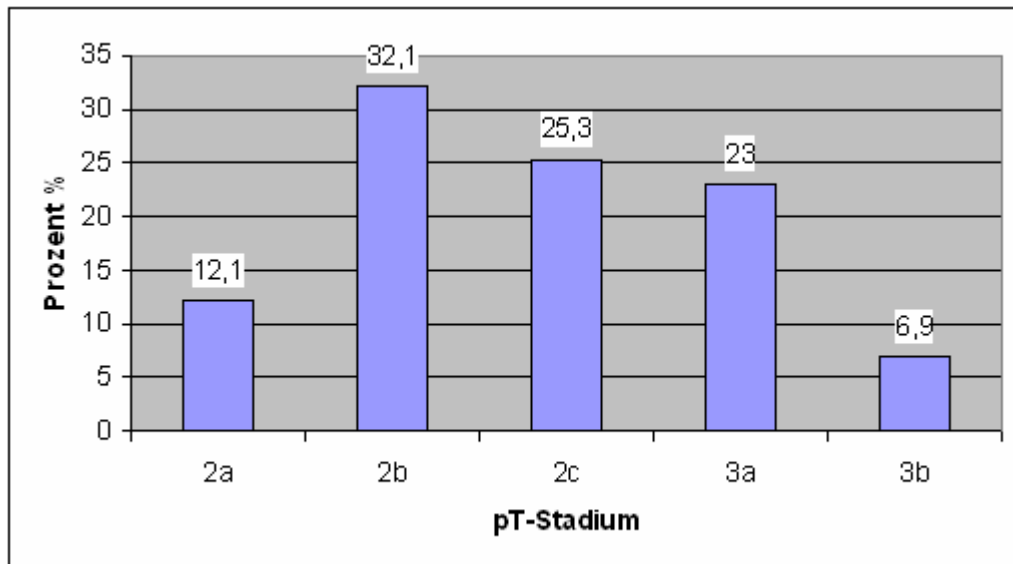


Abbildung 1: Häufigkeiten der pT-Stadien, n=1000

In dieser Arbeit war für die Bestimmung des Resektionsstatus mit definierter Lamellenbreite und anderen pathologischen Parametern die international gültige R-Klassifikation maßgeblich. Die pathohistologische Untersuchung ergab 767 Patienten (76,7%) mit negativem Schnitttrand (R0) und 233 (22,3%) mit einem positiven Befund (R1). Die histopathologisch erstellte Gleason-Score-Summe wies einen Range von 4 bis 10 auf, der Median lag bei 6.

3.4 Statistik

Die Auswertung und Berechnung der gesammelten Daten ist mit der Software Windows XP, Microsoft Excel, Microsoft Word und SPSS Version 12.0 durchgeführt worden. Als Verfahren für die Vergleichsanalysen dienten in SPSS der Pearson-Test, der U-Test von Mann und Whitney, der Wilcoxon-Test, der Log Rank-Test, der Breslow-Test, der Tarone-Ware-Test und die Chi²-Statistik.

Die statistische Signifikanz lag bei $p < 0,05$.

Es erfolgte eine mathematische Prüfung und statistische Auswertung der Daten.

4 Ergebnisse

4.1 PSA-freies Überleben

Von den 1000 LRP-Patienten konnten 952 (95,2%) erreicht und befragt werden. Für die Vergleichsanalysen und graphische Auswertung sind die Daten von 938 Patienten (93,8%) zugrunde gelegt worden. 10 Patienten wurden von der PSA-Verlaufsbeobachtung ausgeschlossen: 2 Patienten mit nicht ermittelbarem pT, 8 Patienten erhielten eine adjuvante p.o. Bestrahlung bzw. Hormontherapie. 4 Patienten mit pT4a finden aufgrund der geringen Anzahl in den Wahrscheinlichkeitswerten und -kurven keine Berücksichtigung. Als PSA-Versagen bzw. biochemisches Rezidiv sind alle Patienten mit ein- oder mehrmalig gemessenen Werten von > 0,1 ng/ml definiert.

4.1.1 PSA-Progress

In Tabelle 2 sind die jeweiligen Beobachtungszeiträume mit den wichtigsten Kennwerten entsprechen den pT-Stadien dargestellt. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum aller Patienten beträgt 32,0 Monate. Die Gruppe pT2c weist die deutlich kürzesten Werte auf. Begründet ist dies in der Umstellung der TNM-Klassifikation auf die 6. Auflage von 2003. Die 4 Patienten mit pT4a sind am längsten beobachtet worden.

pT	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
2a	32,5	30,4	7,4	68,3	60,9
2b	41,5	40,5	8,3	69,4	61,1
2c	17,2	17,4	7,2	28,8	21,5
3a	33,7	29,0	7,4	68,8	61,4
3b	34,9	28,6	7,3	69,7	62,4
4a	49,5	54,8	31,0	58,0	27,0
Gesamt	32,0	28,8	7,2	69,7	62,5

Tabelle 2: Beobachtungszeiträume (in Monaten) entsprechend den pT-Stadien, n=952.

In Tabelle 3 sind in jeder Spalte sämtliche Patienten entsprechen den pT-Stadien erfasst, die mindestens über genannten Zeitraum beobachtet wurden und anteilig diejenigen, deren PSA-Progress innerhalb dieses Intervalls auftrat. Ein PSA-Progress ist definiert als ein- bzw. mehrmaliges Überschreiten von 0,1 ng/ml.

Zum Zeitpunkt 12 Monate nach RPE gab es somit 814 Patienten, die mindestens ein Jahr verfolgt wurden und 56 (6,9%) mit einem PSA-Progress innerhalb der ersten 12 Monate. Die hohen Prozentzahlen ab 60 Monate und mehr Beobachtungszeit (> 75%) erklären sich aus der Kumulation der PSA-Versagensfälle bis zum Maximalwert bei > 60 Monaten und der dazu im Gegensatz abnehmenden Gesamtzahl von Patienten, die überhaupt so lange beobachtet werden konnten. Jedoch zeigen die in den Vergleichsanalysen statisch bereinigten Erwartungswerte für ein PSA-Versagen auch bei der lang verfolgten Teilkohorte unterdurchschnittliche Wahrscheinlichkeiten für den Progress.

Die stärkste Zunahme der Progressrate wird zwischen 48 und 60 Monaten nach RPE beobachtet (pT3b um 23%; pT2b um 37%). In den Gruppen pT2a und pT2b sind die Zunahmen in den ersten 36 Monaten p.o. weniger steil. Die Ratenerhöhung bei pT3-Patienten setzt bereits nach dem ersten Intervall ein. Ausgenommen ist die pT2c-Gruppe, in der 87% ab 36 Monaten p.o. ein PSA-Progress aufweisen. Allerdings verzerrt die geringe Fallzahl und der Größensprung dieser Patientengruppe nach Umstellung der TNM-Klassifikation 2003 die Prozentwerte und folgende Wahrscheinlichkeitsberechnungen.

pT	12 Monate	24 Monate	36 Monate	48 Monate	60 Monate	>60 Monate
2a	3/100	5/70	6/47	6/17	6/9	6/9
2b	8/300	13/275	15/166	16/81	17/30	18/30
2c	7/169	7/17	7/8	7/8	7/8	7/8
% von 2 Gesamt	3,2%	6,9%	12,7%	27,4%	63,8%	66,0%
3a	24/189	35/133	39/101	40/78	43/50	43/50
3b	12/51	14/36	16/31	16/26	16/19	16/19
% von 3 Gesamt	15%	29,0%	41,7%	53,9%	85,5%	85,5%
4a	2/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
n PSA- Progress /Gesamt	56/814 (6,9%)	78/535 (14,6%)	87/357 (24,4%)	89/214 (41,6%)	93/120 (77,5%)	94/120 (78,3%)

Tabelle 3: Kumulativer PSA-Progress nach RPE entsprechend den pT-Stadien

4.1.2 Die Vergleichsanalysen

In den folgenden Vergleichsanalysen ist der Einfluß jeweils eines Faktors als Kaplan-Meier-Analyse oder mehrerer Faktoren als Cox-Regression auf das PSA-freie Überleben untersucht worden. Diese Analysen wurden bei 938 von 1000 Patienten (93,8%) durchgeführt.

Als Zeitvariable in der Kaplan-Meier-Analyse galt bei Patienten mit PSA-Progress der Abstand zwischen OP-Datum und initialem PSA-Anstieg, bei Patienten mit PSA-freiem Überleben der Abstand zwischen OP-Datum und der letzten aktuellen PSA-Messung.

Bei der tabellarischen Darstellung (Tab. 4 und folgende bis Tab. 10) wird die mittlere geschätzte Dauer bis zum initialen PSA-Progress durch den Mittelwert angegeben. Der Mittelwert gibt somit auf Grundlage aller 938 Datensätze die erwartete Zeit p.o. bis zum PSA-Versagen für jedes pT-Stadium und jeden p.o. Monat an. Der längste Beobachtungszeitraum ohne PSA-Progress ist hier als Maximalwert definiert.

In der graphischen Darstellung (Abb. 2 und folgende bis Abb. 10) ist über die Zeit die kumulative Rate der erwarteten Fälle mit PSA-freiem Überleben nach pT-Stadien als Anteil von 1 abgetragen.

Zur Signifikanzberechnung wurden der Log-Rank-Test, der Breslow-Test und der Tarone-Ware-Test herangezogen.

4.1.2.1 Einfluß des pT-Stadiums auf das PSA-freie Überleben

In Tabelle 4 ist die Häufigkeit und das geschätzte Eintreten des PSA-Progresses in Abhängigkeit vom pT-Stadium dargestellt. Der Einfluß des Faktors pT auf die Differenz in den Raten und Mittelwerten ist signifikant ($p=0,002$).

Der Anteil des Stadiums pT2 an der Gesamtkohorte beträgt 70,6%, von pT3 29,4%. Bei den Gruppen pT2a und pT2b sind die Mittelwerte bis zum geschätzten PSA-Progress mit 64 Monaten am größten, Patienten mit pT3 weisen ein um 10 Monate (pT3a) bzw. 14 Monate (pT3b) verkürztes erwartetes PSA-freies Intervall auf. Der Mittelwert bis zum erwarteten PSA-Versagen für pT2c ist etwa halb so groß wie der pT3b-Wert.

pT	Pat. gesamt	Pat. mit PSA-Progress	Pat. ohne PSA-Progress	% Pat. ohne PSA-Progress	Mittelwert in Monaten	Maximalwert in Monaten
2a	116	6	110	94,8	63,7	67,2
2b	307	17	290	94,5	63,9	67,8
2c	239	7	232	97,1	25,8	26,5
3a	218	43	175	80,3	53,0	66,8
3b	58	16	42	72,4	49,8	68,7
Gesamt	938	89	849	90,5		

Tabelle 4: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien

Der Anteil der erwarteten Patienten mit PSA-freiem Überleben in den jeweiligen pT-Stadien ist in Abbildung 2 grafisch dargestellt.

Nach 60 Monaten weisen die pT3a- und pT3b-Gruppe mit ca. 65-67% ein ähnlich hohes erwartetes PSA-freies Überleben auf. Somit ist weniger als ein Drittel der Gruppe mit

fortgeschrittenem Tumor (pT3) nach 5 Jahren vom erwarteten Lokalrezidiv betroffen. Hingegen differieren die Werte nach 40 Monaten noch erheblich (ca. 77% bei pT3a zu 65% bei pT3b). Somit tritt der Prognoseabfall für Patienten mit pT3b bei etwa 36 Monaten ein. Die Erwartungswerte für den PSA-Progress der pT2-Gruppen verlaufen bis zum 60 Monats-Follow up in ähnlichem niedrigen Bereich (ca. 92% PSA-freies Überleben), danach weicht die pT2b-Gruppe nach unten ab.

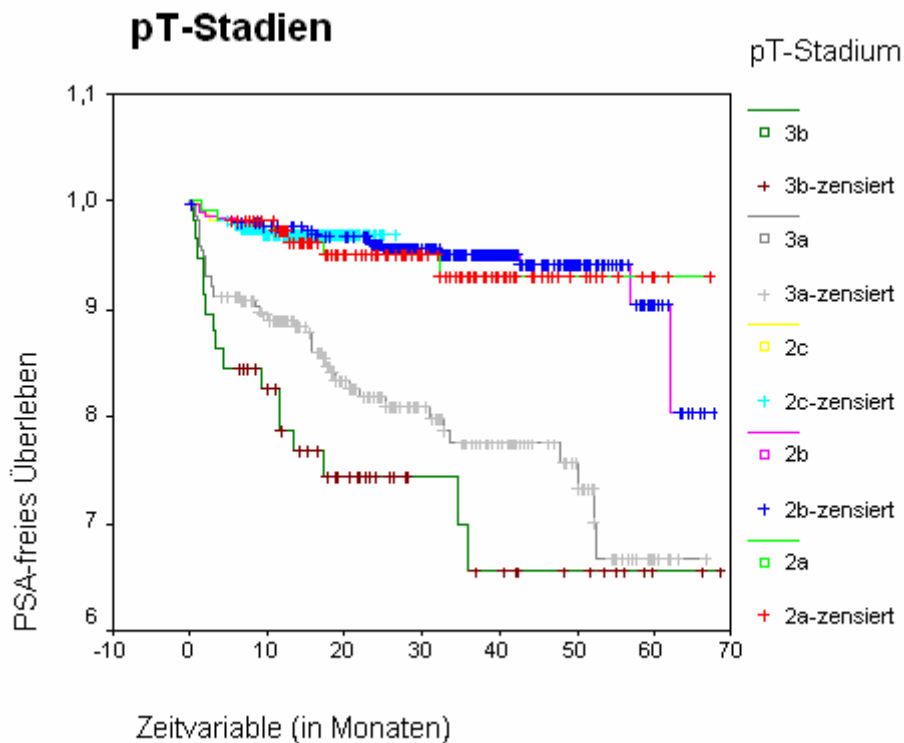


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „pT-Stadium“

4.1.2.2 Einfluß des Schnittrandes auf das PSA-freie Überleben

In Tabelle 5 ist die Häufigkeit und das geschätzte Eintreten des PSA-Progresses nach pT-Stadien bei Patienten mit positivem (R1) bzw. negativem Resektionsrand (R0) dargestellt. Der Einfluß des Faktors R auf die Differenz in den Raten und Mittelwerten ist signifikant ($p=0,001$). Somit ist der Schnittrandbefund entscheidend für die Rezidivprognose des Patienten.

Der R1-Anteil bei den pT2-Patienten beträgt 13,9%, bei den pT3-Patienten 55,1%. Der pT-unabhängige Gesamtanteil liegt bei 26,0%. Die größten Unterschiede bei der geschätzten Dauer bis zum PSA-Versagen (Mittelwerte) bei R0 und R1 existieren in der pT2a-Gruppe mit 16 Monaten, gefolgt von pT2b und pT3b mit ca. 6 Monaten. Das längste geschätzte PSA-freie Intervall tritt bei R0-Fällen mit pT2a und pT2b auf. pT3-Patienten liegen etwa 12 Monate

darunter. Lediglich Patienten mit pT2c weisen einen geringfügig höheren Mittelwert bei R1 als bei R0 auf.

pT- R	Pat. gesamt	Pat. mit PSA-Progress	Pat. ohne PSA-Progress	% Pat. ohne PSA-Progress	Mittelwert in Monaten	Maximalwert in Monaten
2a- R0	108	5	103	95,4	64,1	67,2
2a- R1	8	1	7	87,5	48,3	53,4
2b- R0	256	10	246	96,1	64,5	67,8
2b- R1	51	7	44	86,3	58,3	65,9
2c- R0	206	5	201	97,6	24,6	25,1
2c- R1	33	2	31	93,9	25,1	26,5
3a- R0	101	14	87	86,1	51,5	60,7
3a- R1	117	29	88	75,2	50,8	66,8
3b- R0	23	4	19	82,6	52,2	68,6
3b- R1	35	12	23	65,7	46,7	68,7
Gesamt	938	89	849	90,5		

Tabelle 5: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Schnittrand

Der Anteil der erwarteten Patienten mit PSA-freiem Überleben nach pT-Stadien mit R0 ist in Abbildung 3, für Patienten mit R1 in Abbildung 4 dargestellt.

Bei der R0-Gruppe (Abbildung 3) tritt der deutliche Prognoseabfall für Patienten mit pT3a (von 80% auf 70% PSA-freies Überleben) nach ca. 52 Monaten ein. Ein noch stärkerer Abfall (um ca. 20%) ist bei der Hochrisiko-Gruppe pT3b erst nach ca. 36 Monaten zu verzeichnen. Patienten mit einem pT2-Tumor und R0 haben selbst nach 5 Jahren eine über 90%-ige Wahrscheinlichkeit für ein PSA-freies Überleben.

Bei der R1-Gruppe (Abbildung 4) sind die Differenzen zwischen den pT2-Untergruppen hinsichtlich eines erwarteten PSA-Versagens sogar nach 60 Monaten gering ausgeprägt. Somit spielt bei positivem Schnittrand die pT2-Untergruppe für die Prognose eine untergeordnete Rolle. Bei Patienten mit pT3 und R1 zeigen sich nur in den ersten 52 Monaten Unterschiede. Ab genanntem Zeitraum sind die erwarteten Anteile an PSA-freiem Überleben bei pT3a und pT3b mit ca. 62% nahezu identisch und bedeuten folglich keinen deutlichen Prognoseunterschied für Patienten mit solch einem langen Beobachtungszeitraum.

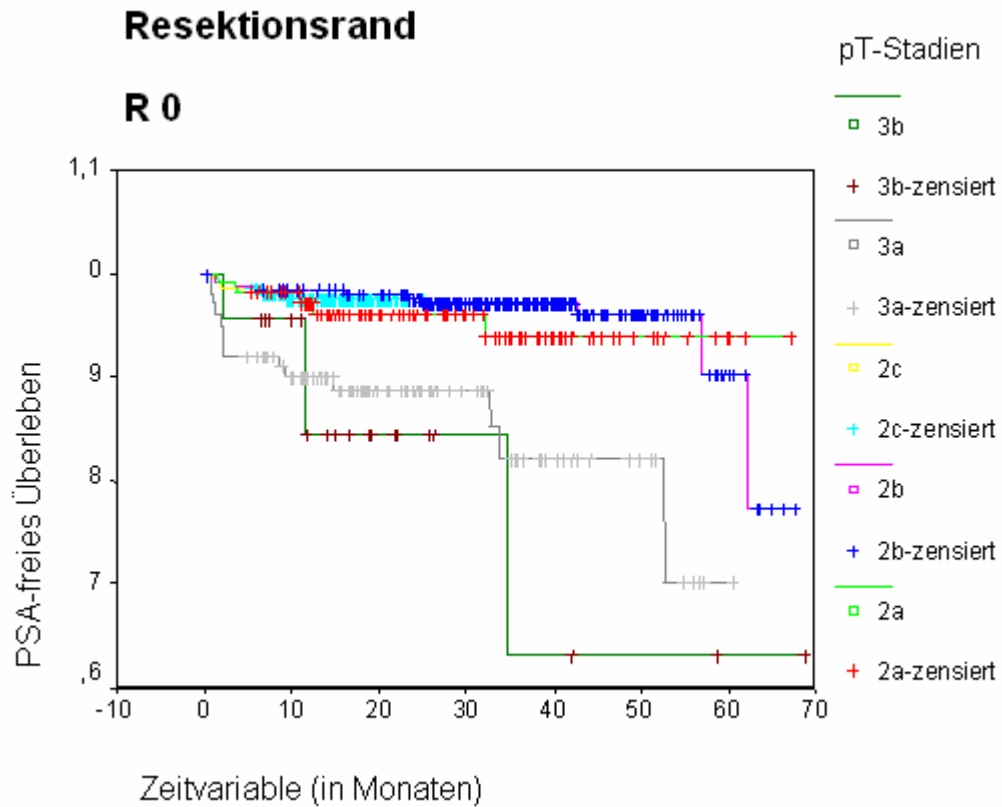


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „R0“

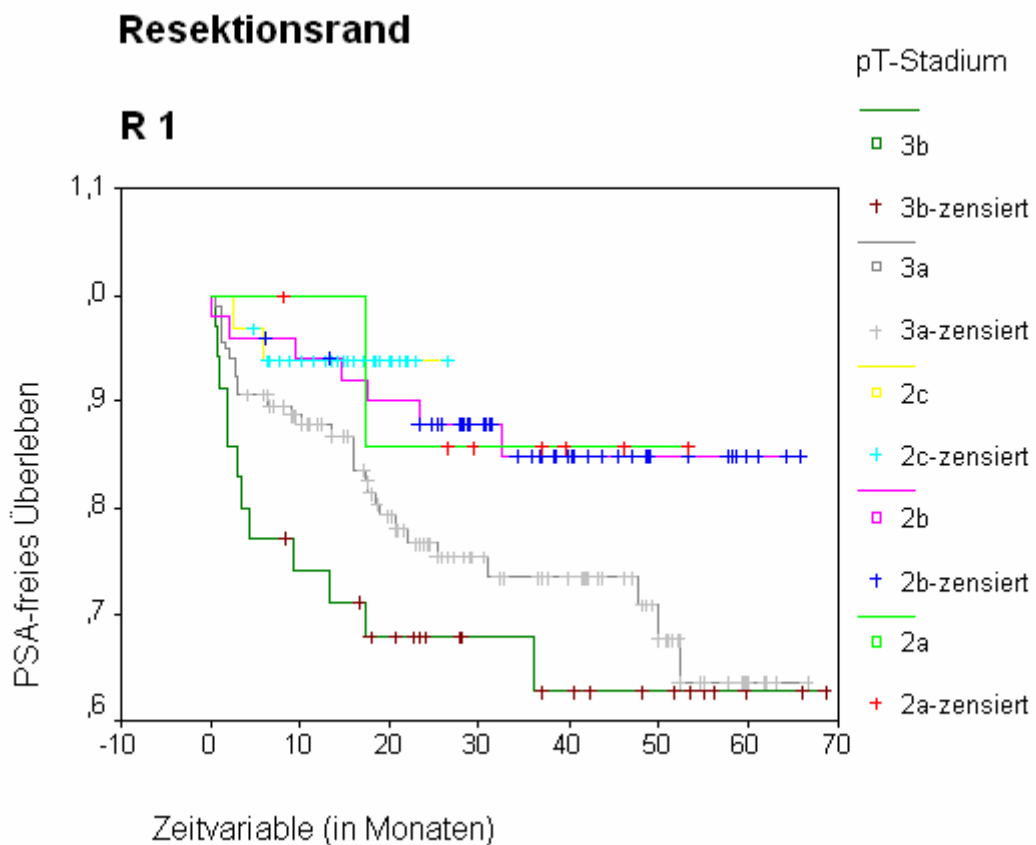


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „R1“

4.1.2.3 Einfluß der Nerverhaltung auf das PSA-freie Überleben

In Tabelle 6 ist die Häufigkeit und das geschätzte Eintreten des PSA-Progresses nach pT-Stadien bei Patienten mit bzw. ohne Nerverhalt (Nerve-Sparing) dargestellt. Der Einfluß des Faktors Nerve-Sparing auf die Differenz in den Raten und Mittelwerten ist signifikant ($p=0,001$). Eine Prognoseveränderung für einen PSA-Progress zwischen einseitigem und beidseitigem Nerverhalt ist nach statistischer Prüfung nicht feststellbar, weshalb im Folgenden auf eine Differenzierung verzichtet wird.

Die höchsten Werte für PSA-freies Überleben ergeben sich für pT2a und pT2b jeweils ohne Nerverhalt. pT3-Patienten haben die niedrigsten Werte. pT2c ausgenommen, liegt die Differenz in der jeweiligen pT-Gruppe zwischen 11 und 21 Monaten. Die Nerverhaltung hat somit von allen Faktoren den stärksten Einfluß auf das Eintreten des PSA-Progresses.

pT- Nerve-Sparing (NS)	Pat. gesamt	Pat. mit PSA-Progress	Pat. mit PSA-freiem Überleben	% Pat. mit PSA-freiem Überleben	Mittelwert in Monaten	Maximalwert in Monaten
2a-NS nein	71	3	68	95,8	64,4	67,2
2a-NS ja	45	3	42	93,3	50,0	53,4
2b-NS nein	235	13	222	94,5	64,2	67,8
2b-NS ja	72	4	68	94,4	43,3	46,2
2c-NS nein	160	4	156	97,5	25,9	26,5
2c-NS ja	79	3	76	96,2	24,3	25,0
3a-NS nein	173	32	141	81,5	54,3	66,8
3a-NS ja	45	11	34	75,6	33,1	43,6
3b-NS nein	50	15	35	70,0	48,3	68,7
3b-NS ja	8	1	7	87,5	37,1	40,5
Gesamt	938	89	849	90,5		

Tabelle 6: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Nerverhalt

Der Anteil der erwarteten Patienten mit PSA-freiem Überleben nach pT-Stadien ohne Nerverhaltung ist in Abbildung 5, für Patienten mit Nerverhaltung in Abbildung 6 dargestellt. Gemäß Abbildung 5 ist die Wahrscheinlichkeit für einen PSA-Progress innerhalb der pT2-Gruppe bis ca. 55 Monate nach RPE nahezu identisch, wenn kein Nerverhalt durchgeführt wurde, erst danach ist die Prognose für pT2b-Patienten schlechter. Der Anteilsunterschied

zwischen pT3a- und pT3b-Patienten nach > 60 Monaten beträgt ohne Nerve-sparing ca. 5% (69% zu 64%).

Bei der Kaplan-Meier-Kurve mit Nerve-sparing zeigt sich überraschend eine deutlich günstigerer Prognose für pT3b-Patienten als solche mit pT3a. Dabei divergieren deren Kurven bereits nach wenigen Monaten. Die pT2-Untergruppen weisen nach 40 Monaten einen ähnlichen prozentualen Anteil am PSA-freien Überleben auf (zwischen 92% und 96%). Erst danach sinkt die pT2b-Kohorte deutlich auf ca. 63% ab und hat damit sogar schlechtere Vorhersagewerte als die pT3b-Gruppe.

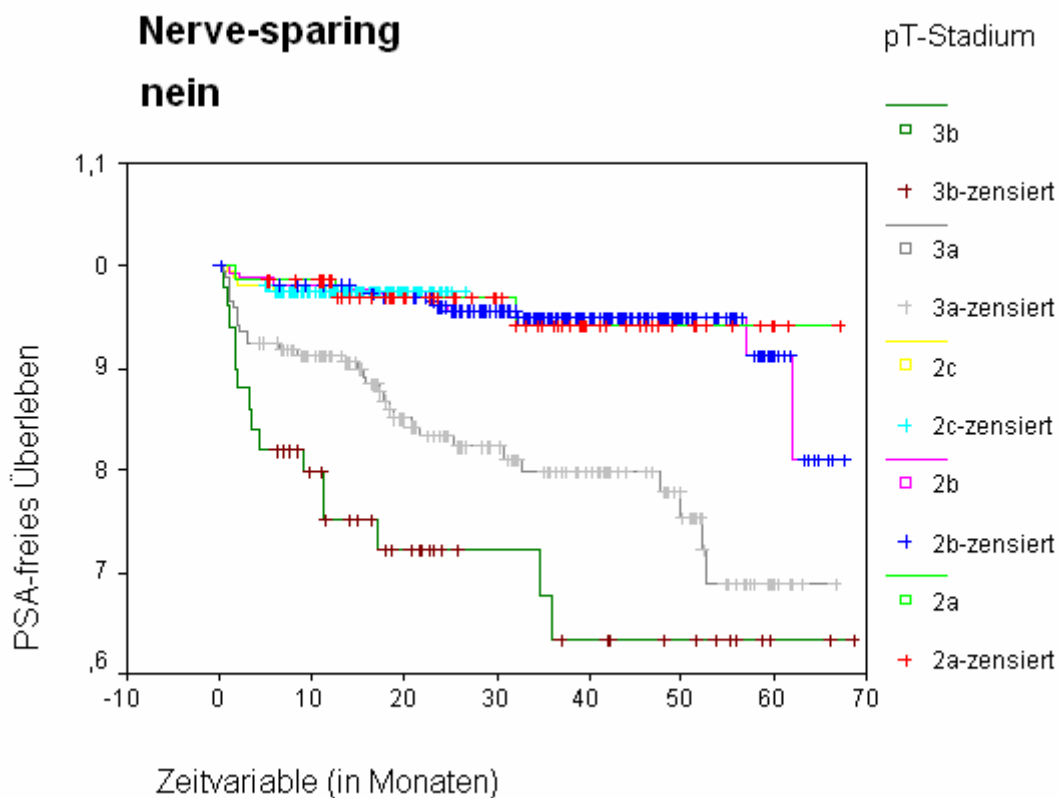


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Nerve-sparing-nein“

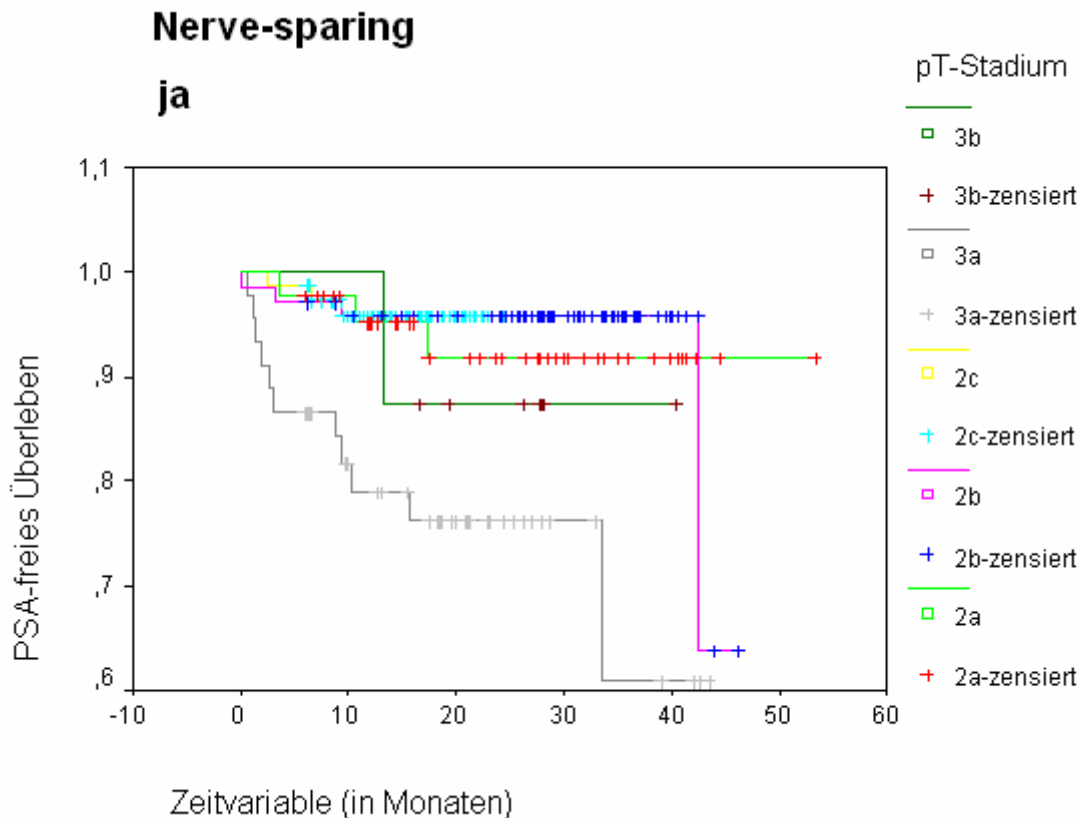


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Nerve-sparing-ja“

4.1.2.4 Einfluß der Gleason-Score-Summe auf das PSA-freie Überleben

Zur Darstellung der Bedeutung des Faktors Gleason-Score-Summe ist die Gesamtkohorte von 938 Patienten in eine Gruppe Gleason-niedrig und Gleason-hoch geteilt worden. Die aussagekräftigste Prognoseberechnung ergibt sich aus deutlichen Unterschieden in den Mittelwerten und der Trennung in zwei annähernd gleich große Gruppen. Dies ist der Fall bei $GI(\leq 6)$ (Niedrig) mit 389 Patienten (41,5%) und $GI(\geq 7)$ (Hoch) mit 549 Patienten (58,5%), wie in Tabelle 7 dargestellt.

Trennkriterium Gleason- Summe (GI)	Mittelwert- niedrig (Anzahl Pat.)	GI Mittelwert- GI hoch (Anzahl Pat.)	Mittelwertdifferenz beider Gruppen
≤ 4 / ≥ 5	65,0 (21)	60,7 (917)	4,3
≤ 5 / ≥ 6	66,4 (138)	59,9 (800)	6,5
≤ 6 / ≥ 7	65,0 (389)	58,4 (549)	6,6
≤ 7 / ≥ 8	63,3 (770)	50,0 (168)	13,3
≤ 8 / ≥ 9	62,0 (881)	38,4 (57)	23,6

Tabelle 7: Erwartungswerte für Gleason-Score-Summen-Gruppen in Monaten

In Tabelle 8 ist die Häufigkeit und das geschätzte Eintreten des PSA-Progresses nach pT-Stadien bei Patienten mit niedriger (≤ 6) und hoher Gleason-Score-Summe (≥ 7) dargestellt. Der Einfluß des Faktors Gleason-Score-Summe auf die Differenz in den Raten und Mittelwerten ist signifikant ($p=0,002$).

Nur in der pT2b-Gruppe ist der Mittelwert annähernd gleich bei hoher Gleason-Score-Summe. Alle übrigen Patienten weisen bei hohem Summenwert eine schlechtere Prognose auf. Die größten Unterschiede treten mit 11 bzw. 12 Monaten in den pT3- Gruppen auf.

pT- Gleason- Score- Summe	Pat. gesamt	Pat. mit PSA- Progress	Pat. mit PSA- freiem Überleben	% Pat. mit PSA- freiem Überleben	Mittelwert in Monaten	Maximal- wert in Monaten
2a- niedrig	81	4	77	95,1	63,7	67,2
2a- hoch	35	2	33	94,3	55,7	58,5
2b- niedrig	155	7	148	95,5	63,3	66,4
2b- hoch	152	10	142	93,4	63,9	67,8
2c- niedrig	104	3	101	97,1	25,8	26,5
2c- hoch	135	4	131	97,0	23,8	24,5
3a- niedrig	41	3	38	92,7	62,1	66,7
3a- hoch	177	40	137	77,4	50,7	66,8
3b- niedrig	8	1	7	87,5	59,1	68,7
3b- hoch	50	15	35	70,0	48,4	68,7
Gesamt	938	89	849	90,5		

Tabelle 8: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Gleason-Score-Summe

Der Anteil der erwarteten Patienten mit PSA-freiem Überleben nach pT-Stadien mit niedriger Gleason-Score-Summe ist in Abbildung 7, für Patienten mit hoher Summe in Abbildung 8 dargestellt.

Bis 60 Monate spielt bei einem niedrigen Summenwert das pT-Stadium mit Ausnahme von pT3b keine wesentliche Rolle für das PSA-Versagen. Erst nach ca. 62 Monaten fällt der pT2b-Anteil auf ca. 75% und hat damit sogar einen niedrigeren Wert als die pT3b-Gruppe.

Bei einem hohen Gleason-Wert hingegen gibt es große Differenzen zwischen pT2 und pT3. So sind ca. 94% der pT2-Gruppen bis > 60 Monate rezidivfrei, dagegen nimmt der Anteil bei den pT3-Gruppen bereits in den ersten 10 Monaten p.o. deutlich ab.

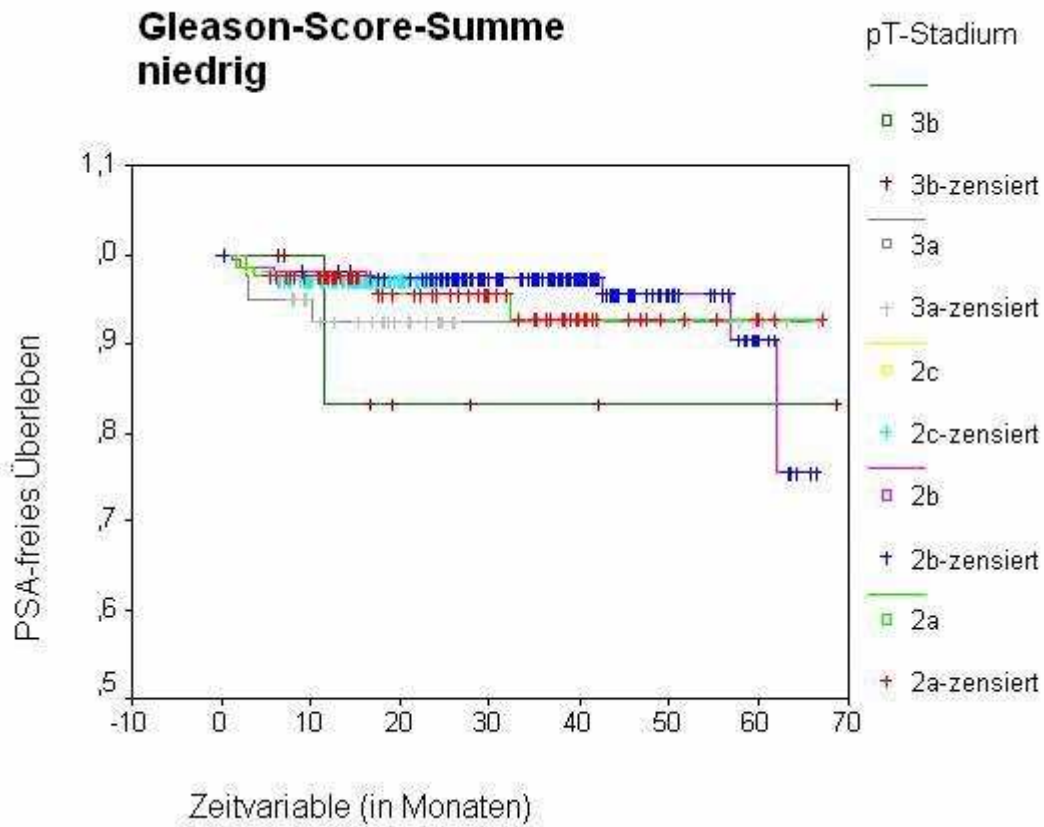


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Gleason-Score-Summe niedrig“

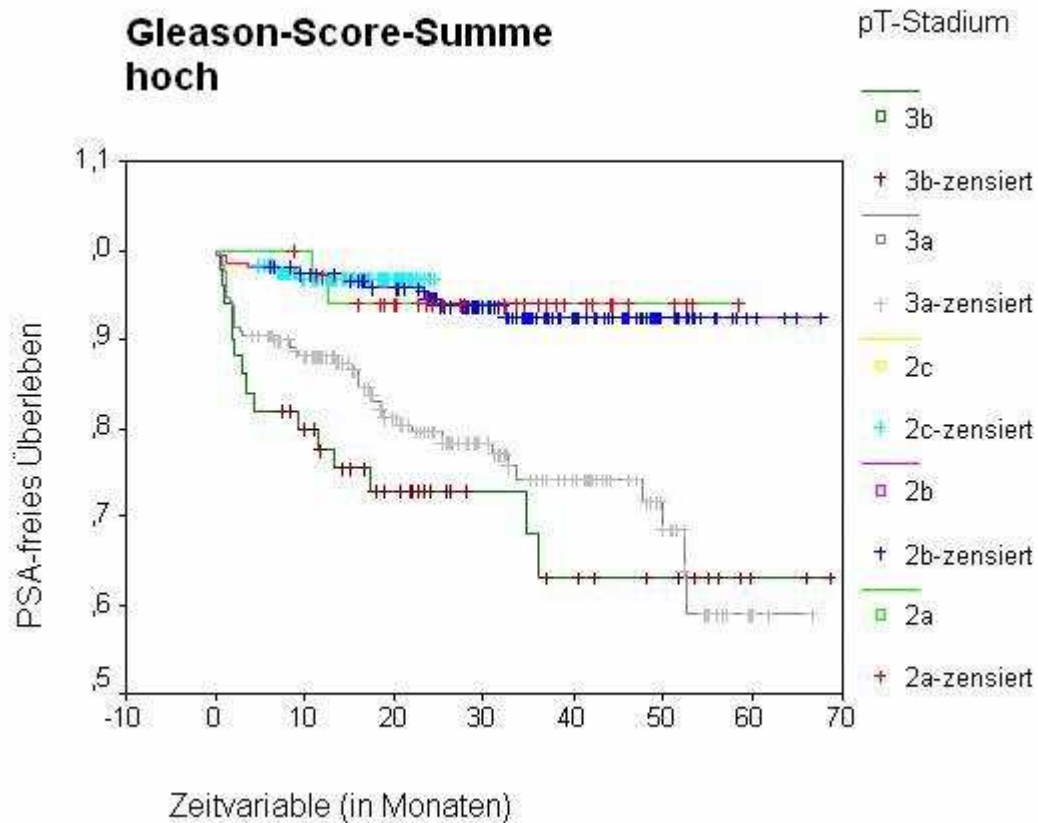


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Gleason-Score-Summe hoch“

4.1.2.5 Einfluß des Ausgangs-PSA-Wertes auf das PSA-freie Überleben

Es wurden 938 Patienten in eine Gruppe mit niedrigem Ausgangs-PSA-Wert (444 Patienten = 47,3%) und eine mit hohem Wert (494 Patienten = 52,7%) unterteilt. Als Grenzwert zeichnet sich 7 ng/ml aus: Die beiden Patientengruppen sind annähernd gleich groß, die Unterschiede in den Erwartungswerten mit ca. 10 Monaten signifikant. Wird der Trennwert kleiner oder größer, gleichen sich die Progresswahrscheinlichkeiten an und die Gruppengrößen differieren erheblich, wie in Tabelle 9 zu sehen ist.

Trennkriterium Ausgangs-PSA-Wert (A-PSA)	Mittelwert- A-PSA niedrig (Anzahl Pat.)	Mittelwert- A-PSA hoch (Anzahl Pat.)	Mittelwertdifferenz beider Gruppen
<=6,0 / >6,0	61,3 (332)	60,2 (606)	1,1
<=7,0 / >7,0	59,3 (444)	50,0 (494)	9,3
<=8,0 / >8,0	62,0 (414)	61,6 (524)	0,4

Tabelle 9: Erwartungswerte für Ausgangs-PSA-Wert-Gruppen in Monaten

In Tabelle 10 ist die Häufigkeit und das geschätzte Eintreten des PSA-Progresses nach pT-Stadien bei Patienten mit niedrigem ($\leq 7,0$ ng/ml) und hohem Ausgangs-PSA-Wert ($> 7,0$ ng/ml) dargestellt. Der Einfluß des Faktors Ausgangs-PSA-Wert auf die Differenz in den Raten und Mittelwerten ist signifikant ($p=0,001$).

Bei Patienten mit pT2a und pT2b wird der PSA-Progress nur unwesentlich vom Ausgangs-PSA-Wert beeinflusst, bei solchen mit pT3a und pT3b am deutlichsten mit einer Differenz von 6 bzw. 8 Monaten. Die wiederholt niedrigen Werte für pT2c erklären sich aus der Umstellung der TNM-Klassifikation.

pT- Ausgangs- PSA-Wert	Pat. gesamt	Pat. mit PSA- Progress	Pat. mit PSA- freiem Überleben	% Pat. mit PSA- freiem Überleben	Mittelwert in Monaten	Maximal- wert in Monaten
2a-niedrig	67	1	66	98,5	60,9	61,7
2a-hoch	49	5	44	89,8	60,8	67,2
2b-niedrig	144	7	137	95,1	64,4	67,8
2b-hoch	163	10	153	93,9	62,3	65,9
2c-niedrig	124	3	121	97,6	24,2	24,8
2c-hoch	115	4	111	96,5	25,7	26,5
3a-niedrig	89	12	77	86,5	56,3	66,7
3a-hoch	129	31	98	76,0	50,9	66,8
3b-niedrig	20	4	16	80,0	54,9	68,7
3b-hoch	38	12	26	68,4	46,9	68,7
Gesamt	938	89	849	90,5		

Tabelle 10: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Ausgangs-PSA-Wert

Der Anteil der erwarteten Patienten mit PSA-freiem Überleben nach pT-Stadien mit niedrigem Ausgangs-PSA-Wert ist in Abbildung 9, für Patienten mit hohem Ausgangs-PSA-Wert in Abbildung 10 dargestellt.

Bis ca. 60 Monate liegen sämtliche pT2-Untergruppen mit einem niedrigen Ausgangs-PSA-Wert in einem ähnlich hohen Bereich um 97%. Erst nach > 60 Monaten fällt der PSA-Überlebensanteil von pT2b deutlich auf ca. 80%. Patienten mit pT3a und pT3b weisen nach > 50 Monaten ein beinahe identischen Anteil von 72% auf, wobei die Versagensquote und somit die Prognose für Patienten mit pT3b früher abfällt.

Bei einem hohen Ausgangs-PSA-Wert fällt der steilere Kurvenverlauf für pT3b im Gegensatz zu pT3a bereits in den ersten 10 Monaten p.o. noch merklicher auf, mit zunehmender Beobachtungsdauer nähern sie sich wieder im Bereich um 62% an. Hervorzuheben ist der initial stärkere Abfall der pT2a-Gruppe im Vergleich zur pT2b- und pT2c-Kohorte. Ab 60 Monaten liegen genannte pT2-Teilgruppen allerdings wieder gleichauf mit einem PSA-freien Überleben von ca. 88%.

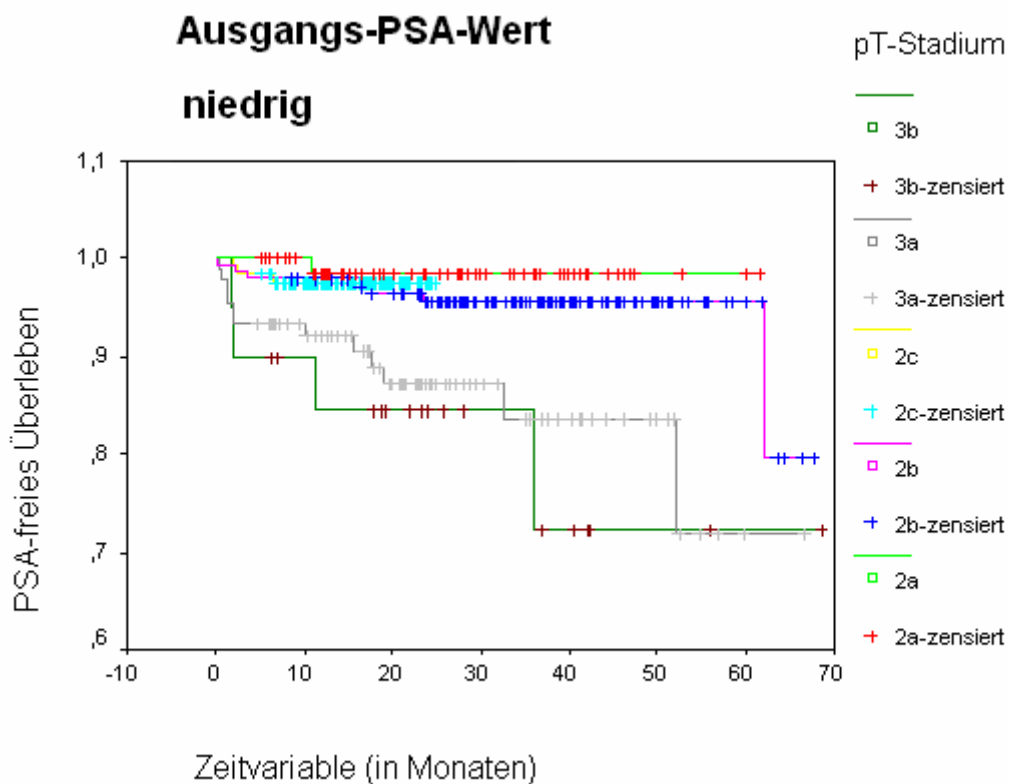


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Ausgangs-PSA-Wert-niedrig“

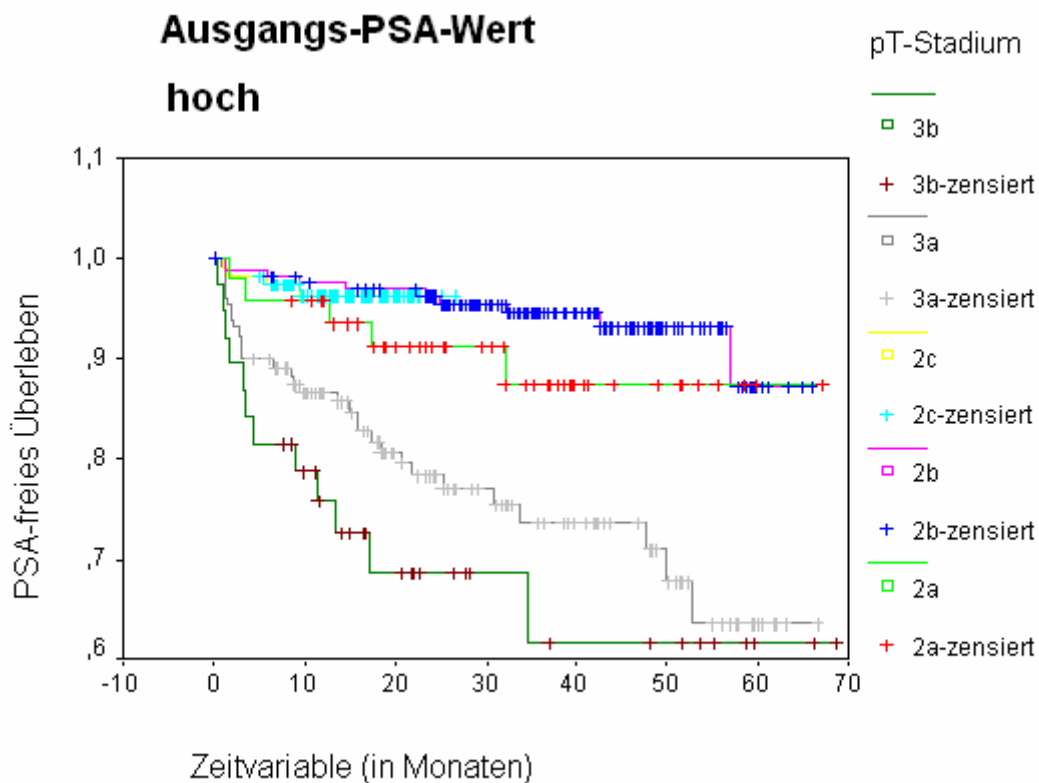


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Ausgangs-PSA-Wert-hoch“

4.1.2.6 Einfluß verschiedener Faktoren auf das PSA-freie Überleben

Im Rahmen dieser multivariaten Analyse (Cox-Regression) werden die Faktoren dargestellt, die den größten Einfluß auf den PSA-Progress haben. Dabei wird die Interaktion der Parameter berechnet und deren Prognosekraft für den PSA-Progress evaluiert.

Als Faktoren werden eingesetzt:

- pT-Stadium (kategoriale Variable, pT3b als Referenzwert)
- Schnitttrand R (dichotome Variable)
- Nerverhaltung (dichotome Variable)
- Gleason-Score-Summe (kontinuierliche Variable)
- Ausgangs-PSA-Wert (kontinuierliche Variable)

In Tabelle 11 ist die Risikoerhöhung für den PSA-Progress unter Einfluß der verschiedenen Faktoren dargestellt. Drei der fünf Faktoren, das pT-Stadium, der Resektionsstatus und der Gleason-Score haben in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluß auf das Progressrisiko. Maßgeblicher Parameter für das Risiko eines Patienten mit einem bestimmten pT-Stadium, einen PSA-Progress zu bekommen ist der Risikoexponent. Dieser setzt das diagnostizierte pT-Stadium in Relation zum Stadium mit dem höchsten berechneten Risiko, nämlich pT3b (=1,00). Patienten mit einem pT2a-Stadium haben eine nur 72%-ige, Fälle mit pT2b eine 75%-ige Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Versagen in Relation zur pT3b-Gruppe. Bei pT3a steigt es auf 89% in Bezug zu pT3b. Somit ist lediglich die Differenz zwischen pT2a und pT2b hinsichtlich der Prognose für den Patienten nicht allzu richtungsweisend.

Bei einer Erhöhung der Gleason-Score-Summe um 1 steigt das Risiko für einen Progress um das 1,5-fache, bei einer Erhöhung um 2 auf das $1,5 \times 1,5 = 2,3$ -fache an.

Patienten mit R1 weisen gegenüber dem R0-Status den höchsten Risikoexponenten, ein um den Faktor 1,8 erhöhtes Progressrisiko auf und stellen damit in der multivariaten Analyse den bedeutendsten Faktor für das Wiederauftreten des Tumors dar. Das nerverhaltende Operieren und der Ausgangs-PSA-Wert zeigen zumindest in der multivariaten Analyse keine signifikante Risikobeeinflussung.

Variable	p-Wert (Signifikanz)	Risikoexponent
pT2a	0,04	0,72
pT2b	0,02	0,75
pT2c	0,01	0,81
pT3a	0,01	0,89
pT3b	0,01	1,00
R	0,02	1,8
Nerverhaltung	0,14	1,5
Gleason-Score-Summe	0,01	1,4
Ausgangs-PSA-Wert	0,16	1,0

Konfidenzintervall: 95%

Tabelle 11: Riskoberechnung für PSA-Progress, n=938

4.2 Inkontinenz nach LRP

Zur Erfassung der Inkontinenz wurden 952 Patienten persönlich bzw. telefonisch befragt, deren Vorlagenverbrauch in 24 Stunden eruiert und in drei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe benötigt keine Vorlagen, die zweite Gruppe eine Vorlage für 24 Stunden und die dritte Gruppe 2 oder mehr Vorlagen für einen ganzen Tag. Der Parameter Verlauf gibt den Zeitpunkt in Monaten nach LRP an, ab dem ein Persistieren bzw. Beenden der Symptomatik mit dem Erreichen des aktuellen Vorlagenwertes eingetreten ist. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum aller Patienten hinsichtlich der Inkontinenz beträgt wie bei den PSA-Analysen 32,0 Monate. Alle befragten Patienten begaben sich nach dem Klinikaufenthalt in eine stationäre bzw. ambulante Rehabilitationseinrichtung und führten Beckenbodengymnastik und andere physiotherapeutische Maßnahmen durch.

4.2.1 Raten in Bezug auf OP-Jahr

314 Patienten (33%) benötigen zum Zeitpunkt der Befragung keine Vorlagen mehr, 408 Männer (43%) benötigen maximal 1 Vorlage über 24 Stunden und 230 Patienten (24%) 2 oder mehr Vorlagen in 24 Stunden. Von letzteren erhielten 9 Patienten (1%) wegen dauerhaft hochgradiger Inkontinenz nach einem p.o.-Zeitraum zwischen 11 und 32 Monaten eine Sphinkterprothese. Bei 4 Patienten wurde eine Sphinkterunterspritzung mit Kollagen vorgenommen, von denen 3 Eingriffe keine Verbesserung der Symptomatik erzielten. In der

Gruppe mit 2 oder mehr Vorlagen lag der Mittelwert für den Bedarf zur Tageszeit (8-22 Uhr) bei 2,38 Vorlagen, für die Nacht (22-8 Uhr) bei 0,61 Vorlagen.

Der Anteil der völlig Kontinenten nimmt mit steigendem OP-Jahr von anfänglich 24% (bei geringer Fallzahl) auf 40% im Jahr 2004 zu. Dies ist der zunehmenden Erfahrung der Operateure (insgesamt 9: 6 + 3 Gastärzte) und Optimierung der Operationsabläufe zuzuschreiben. Bei den anderen beiden Gruppen ist die Tendenz der Abnahme des Vorlagenwertes über die Zeit zwar signifikant, dessen Verlauf jedoch weniger linear. Im Jahr 2004 ist der summierte Anteil der nicht bis geringgradig Inkontinenten (Gruppe 1 und 2) mit ca. 75% mehr als dreimal so hoch wie der Anteil der Gruppe mit 2 oder mehr Vorlagen. Die Darstellung der Raten erfolgt in Abbildung 11.

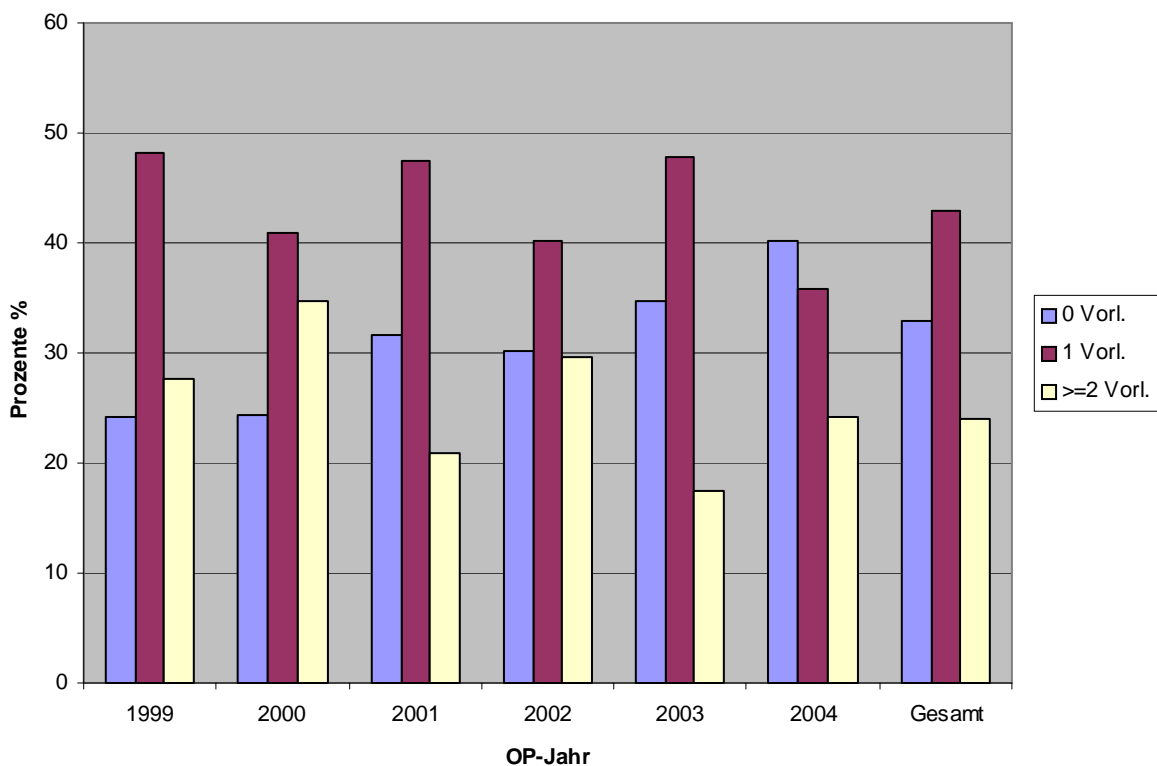


Abbildung 11: Inkontinenzraten nach OP-Jahr

4.2.2 Raten in Bezug auf OP-Jahr und Operateur

In Abbildung 12 wird, differenziert nach OP-Jahr, der Anteil der Patienten mit einem aktuell angegebenen Vorlagenwert von 2 oder mehr für jeden Operateur einzeln dargestellt. Größere Schwankungen ergeben sich nur bei einer geringen Anzahl von Operierten pro Arzt, womit auch die Aussagekraft für das jeweilige Jahr schwindet. Die durchschnittlichen Inkontinenzraten im dritten Jahr der operativen Tätigkeit jedes Urologen liegen zwischen 9%

und 27%. Die Raten von 1999 bis 2002 sind, unabhängig vom Operateur, signifikant höher als die Werte ab 2004. Erklärend für den günstigeren p.o. Verlauf ab 2003 sind wahrscheinlich der Einfluß der individuellen Lernkurve des Therapeuten und eine Verbesserung der gesamten klinischen Arbeitsabläufe. Da bei den Operateuren keine kontinuierliche Abnahme des Anteils Inkontinenter mit steigender OP-Zahl und Erfahrung zu verzeichnen ist, ist der Faktor des Anlernens neuer Operateure beeinflussend.

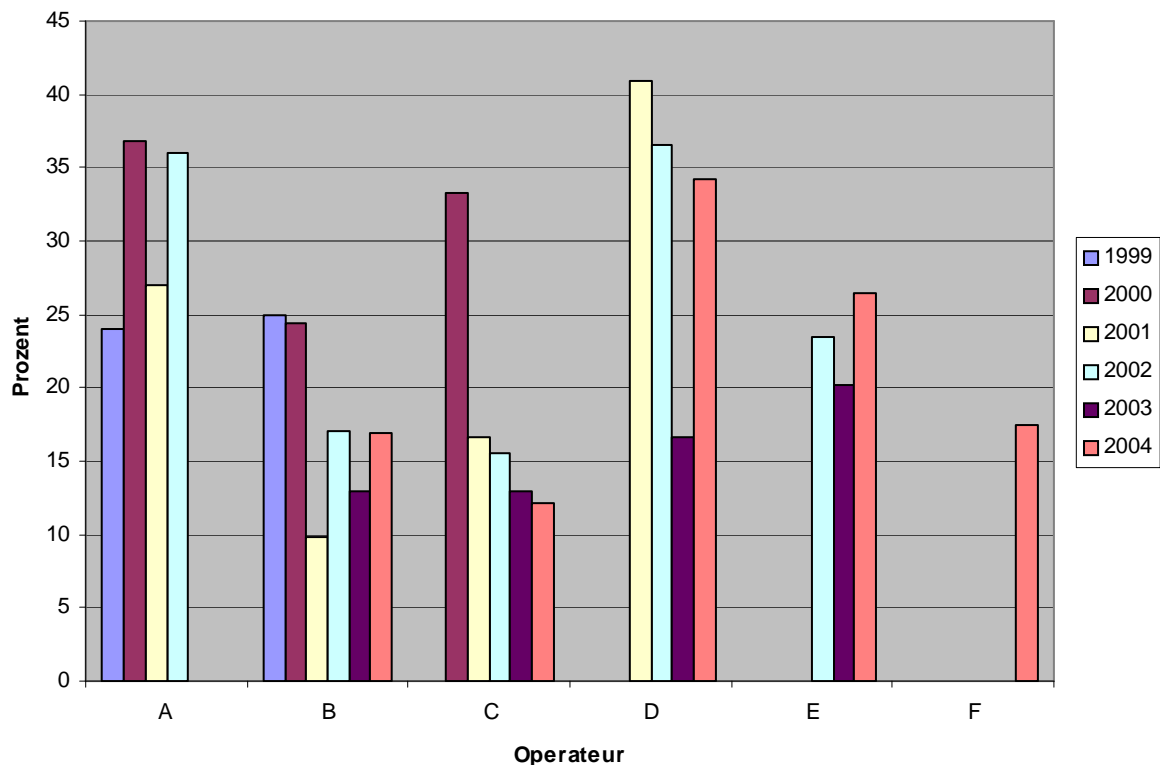


Abbildung 12: Inkontinenzraten (2 oder mehr Vorl.) nach OP-Jahr und Operateur

4.2.3 Inkontinenzverlauf nach LRP

In Abbildung 13 ist der Symptomverlauf p.o. der Patienten in Bezug auf das OP-Jahr dargestellt. Die Grafik zeigt, ab welchem Zeitpunkt (Mittelwert Monate p.o.) eine deutliche Abnahme des Vorlagenverbrauches auf ein konstanten aktuellen Wert eingetreten ist bzw. ab wann p.o. keine Vorlagen mehr benötigt wurden. Patienten mit zum Zeitpunkt der Befragung 2 oder mehr Vorlagen weisen unabhängig vom OP-Jahr die längsten Zeiträume bis zur Besserung auf, 1999 und 2000 zeigen allerdings mit 18,8 Monaten bzw. 13,8 Monaten deutlich höhere Werte als die übrigen OP-Jahre. Patienten der Gruppe mit aktuell 0 Vorlagen weisen mit Zeiträumen zwischen 3,5 Monaten (2002) und 5,1 Monaten (1999) bis zur Erlangung der Kontinenz geringere Schwankungen auf. Innerhalb der Gruppe mit 1 Vorlage

hat es im Jahr 2000 mit 8,3 Monaten am längsten gedauert bis zur Symptombesserung. Bei Patienten im OP-Jahr 2004 ist eine zum Befragungszeitpunkt noch nicht abgeschlossene Symptombesserung wahrscheinlich. Die durchschnittlichen Monatswerte für die 3 Gruppen sind ganz rechts in der Grafik dargestellt.

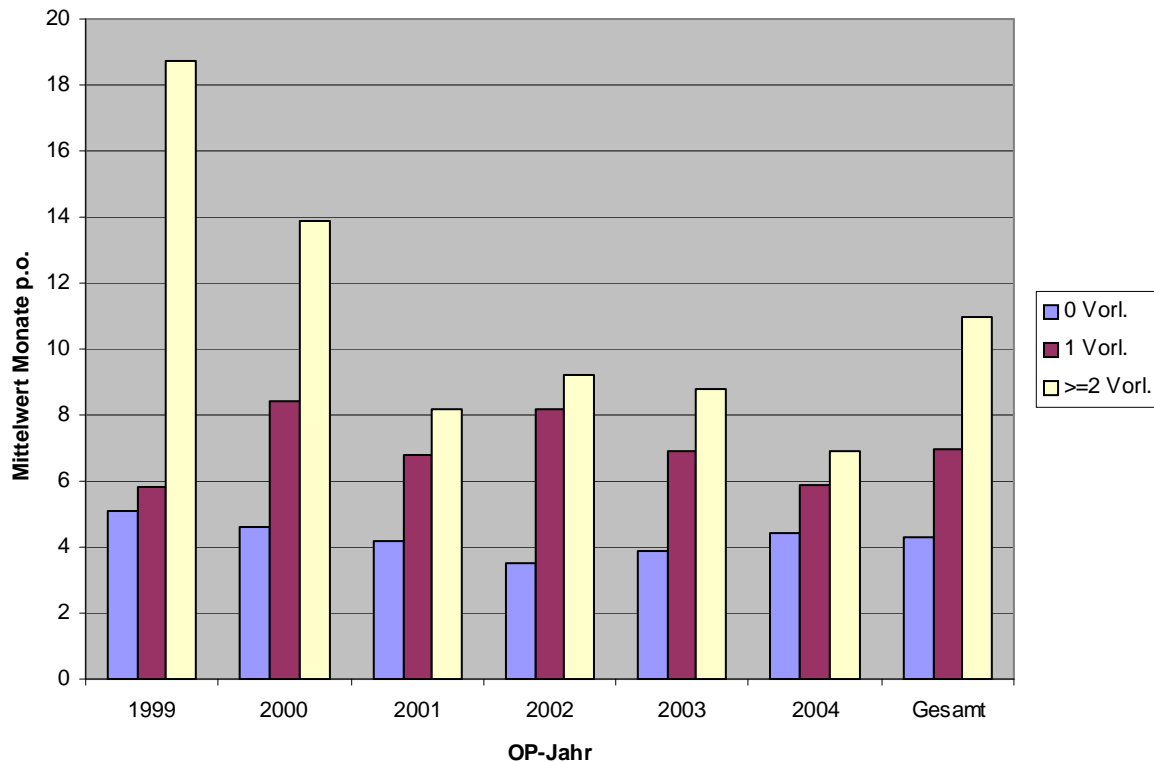


Abbildung 13: Inkontinenzverlauf

4.2.4 Einfluß der Nerverhaltung auf die Inkontinenz

Von den 314 Patienten mit 0 Vorlagen sind 96 (30,6%) nerverhaltend operiert worden. Von 408 geringgradig Inkontinenten mit 1 Vorlage ist bei 108 (26,5%) und von 230 Patienten mit 2 oder mehr Vorlagen ist bei 47 (20,4%) eine Nerverhaltung vorgenommen worden. Somit senkt die nerverhaltende Operationstechnik den Anteil inkontinenter Patienten. Der Anteil nerverhaltend Operierter in der Gruppe der hochgradig Inkontinenten (2 oder mehr Vorlagen) ist somit am geringsten. Mittels statistischer Simulation (Mann-Whitney- U-Test und Chi²-Kreuztabelle) wurde berechnet, daß sich beim Nerverhalt 16% mehr Patienten mit 0 Vorlagen ergeben als bei Unabhängigkeit von der OP-Methode zu erwarten wäre. Dagegen ist die Gruppe mit mindestens 2 Vorlagen beim Nerverhalt mit 77% des Schätzwertes

unterrepräsentiert. Die Korrelation zwischen dem Auftreten einer Inkontinenz und dem Operieren ohne Nerverhaltung ist mit $p=0,003$ signifikant.

4.3 Spätkomplikationen

Als Spätkomplikation sind solche mit eindeutigem Kontext zum operativen Eingriff bzw. damit verbundenen Folgemaßnahmen und Auftreten ab dem 6. p.o. Tag (in 97% der Fälle das Entlassungsdatum) definiert und ausgewertet. Ausgehend von der Befragung von 952 Patienten sind 86 Spätkomplikationen bei 77 Patienten (8,1%) aufgetreten. 875 Patienten (91,9%) wiesen einen komplikationslosen Therapieverlauf auf. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug wie beim PSA-Progress und der Inkontinenz 32 Monate.

4.3.1 Tod

Es waren insgesamt 15 Todesfälle zu verzeichnen, von denen nur bei 3 Fällen (0,3%) eine Spätkomplikation der LRP als Todesursache gesichert bzw. wahrscheinlich ist. Die übrigen Patienten verstarben aus anderen Gründen.

Ein Patient verstarb 18 Tage p.o. an einem Apoplex (Juni 2000), ein weiterer 22 Tage p.o. an einer Lungenembolie (Februar 2000). Der Dritte starb an den Folgen einer Rektumläsion mit Sepsis und Schocksymptomatik aufgrund einer rektovesikalen Fistel 33 Tage p.o. (März 2000). Sämtliche Komplikationen mit Todesfolge geschahen im ersten Jahr seit Einführung der LRP an der Charite. 3 Patienten starben nach jeweils 40, 41 und 45 Monaten p.o. an Fernmetastasierung des Prostatakarzinoms. Bei insgesamt 7 Patienten war eine vom Prostatakarzinom unabhängige maligne Erkrankung Todesursache: 3 Patienten wiesen einen ZNS-Tumor, 2 ein Bronchialkarzinom, ein Mann ein Pleura-Mesotheliom, ein anderer ein Osteosarkom auf.

Ein Patient erlitt bei einem PKW-Unfall tödliche Verletzungen, ein weiterer beging Suizid.

4.3.2 Thrombose und Embolie

Alle Patienten erhielten postoperativ eine Thromboseprophylaxe mittels Kompressionsstrümpfen und „low dose“-Heparinisierung. Dennoch entwickelten 8 von 952 Patienten (0,8%) nach dem 6. p.o. Tag eine Unterschenkelvenenthrombose, von denen 3 in der Charite und die übrigen 5 auswärtig behandelt worden sind. 3 Fälle (0,3%) mit einer aufgetretenen Lungenarterienembolie sind bekannt, ein Patient in der Charite, zwei weitere

auswärtig stationär. Sämtliche thrombotische Ereignisse traten zwischen dem 7. und 22. p.o. Tag auf und sind konservativ mittels i.v.-Heparin-Substitution erfolgreich therapiert worden.

4.3.3 Nervenläsion

34 von 952 Patienten (3,6%) zeigten neurologische Ausfallerscheinungen in den unteren Extremitäten. Bei 21 Operierten handelte es sich um Parästhesien bzw. Hypästhesien. 7 Patienten gaben noch bestehende muskuläre Schwächen an. Insgesamt 6 Fälle zeigten eine Kombination aus sensiblem und motorischem Defizit im jeweiligen Bein.

4.3.4 Fistel und Abzeß

Bei insgesamt 11 von 952 Patienten (1,2%) wurde eine Fistel p.o. diagnostiziert und behandelt, deren Art und Häufigkeit aus Tabelle 13 hervorgehen. Die aufgetretenen Fisteln wurden operativ versorgt. Bei 8 Patienten geschah dies durch eine konsekutive Ileostoma-Anlage, welche zwischen 6 Wochen und 18 Monaten verblieb. Bei 3 Patienten war der Defekt in der Rektumwand nur mit einer Gracilis-Plastik zu verschließen, eine rektovesikale Fistel machte eine Sigmateilresektion notwendig. Es trat bei einem Patienten (0,1%) ein Sigmaabzeß auf, der nach erfolgloser Inzision und Drainage nur mit einer Sigmateilresektion therapiert werden konnte. Alle betroffenen Patienten wiesen nach Beendigung der therapeutischen Maßnahmen keine Residualsymptomatik auf.

Fistel-Lokalisation und - Therapie	Charite	Auswärtig
rektovesikal mit Ileostoma	7 (davon 3 mit Gracilis-Plastik)	-
rektovesikal ohne Ileostoma	1 (dann Sigmateilresektion)	1
rektourethral mit Ileostoma	1	-
rektourethral ohne Ileostoma	1	-

Tabelle 12: Fistel-Komplikationen

4.3.5 Ileus

Als Ileus wurden die Fälle definiert, bei denen infolge einer Darmparalyse oder eines Darmverschlusses eine Dysfunktion der Darmpassage beobachtet wurde. Diese Symptomatik

wurde klinisch bzw. radiologisch bei 3 von 952 Patienten (0,3%) diagnostiziert. Bei 2 Patienten wurde ein paralytischer Dünndarmileus am 7. bzw. 8. p.o. Tag radiologisch bestätigt. Diese wurden nach progredienter Klinik und erfolglosen konservativen Therapiemaßnahmen mit einer Laparotomie und Anlage eines doppelläufigen Ileostomas behandelt. Ein Patient entwickelte nach intraoperativer Ileumperforation und anschließender Adhäsiolyse genannte Symptomatik und wurde 12 Tage p.o. einer Ileumsegmentresektion unterzogen.

4.3.5 Intraoperative Läsion und Andere

Als Spätfolge einer intraoperativen Sigmaperforation ist bei einem Patienten (0,1%) nach Therapieresistenz bei konservativem Vorgehen eine Sigmateilresektion mit Anlage eines doppelläufigen Ileostomas am 34. p.o. Tag vorgenommen worden, welches 2 Monate nach dem Eingriff wieder rückverlagert werden konnte. Die Läsion ist ohne Einschränkung für den Patienten ausgeheilt. Bei insgesamt 5 von 952 Patienten (0,5%) kam es zur intraoperativen einseitigen Ureterläsion, welche nach der LRP durch Reanastomosierung mit Doppel-J-Ureterkatheter-Einlage behandelt wurde. Davon sind 4 Schieneneinlagen zwischen dem Operationstag und 4. p.o. Tag durchgeführt worden, eine Läsion wurde am 9. p.o. Tag auswärtig diagnostiziert und therapiert. Es zeigte sich bei den stationär erkannten Ureterläsionen eine vollständige Besserung der Symptomatik mit Entfernung der DJ-Katheter nach 16 bis 44 Tagen. Der später klinisch und radiologisch auffällige Patient musste nach mehrmaligem Stentwechsel aufgrund rezidivierender Schienendislokationen und einseitiger Dekompensation der Nierenfunktion mit resultierendem postrenalem Nierenversagen 10 Monate p.o. nephrektomiert werden. Der Allgemeinzustand und die Funktionsparameter der verbliebenen Niere sind gut.

2 Patienten (0,2%) zeigten eine Ureterstriktur, die am 38. bzw. 52. p.o. Tag mittels Bougierung behandelt wurde und vollständig ausgeheilt ist. Eine Anastomoseninsuffizienz mit konsekutiver Sepsis erlitten nach Entlassung (9. und 13. p.o. Tag) 2 Patienten, eine Peritonitis wegen Anastomoseninsuffizienz ein Patient (15. p.o. Tag). Nach operativer Versorgung und Antibiose trat bei allen 3 Patienten eine komplette Restitutio ein. Bei einem Patienten wurde auswärtig eine Pneumonie in Kombination mit einer Pleuritis beobachtet (13. p.o. Tag), die unter Antibiose-Therapie vollständig ausheilte. Eine Wundrevision und Sekundärnaht war bei insgesamt 3 Patienten notwendig, alle Eingriffe sind zwischen dem 7. und 11. p.o. Tag in der Charite vorgenommen worden.

5 Diskussion

Die radikale Prostatovesikulektomie ist als Therapieverfahren der Wahl beim lokal begrenzten Prostatakarzinom etabliert. Während die offene radikale Prostatektomie mit verschiedenen Zugangswegen seit mehreren Jahrzehnten kurativ angewandt wird und folglich zahlreiche Langzeitstudien mit großen Kohorten existieren, wird die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) erst seit 1998 in ausgewählten Zentren durchgeführt und hat dort die ORP als Standardverfahren meist abgelöst. Somit liegen in der zugänglichen Literatur lediglich die Daten von weniger als 20.000 Patienten in der postoperativen Verlaufsbeobachtung vor. Langzeitstudien mit einem Follow up von mehr als 10 Jahren können als Vergleichsparameter zur ORP nicht herangezogen werden. Daher stellt diese Studie mit 1000 Patienten und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 32 Monaten einen weiteren Beitrag zur genaueren Beurteilung der LRP als innovatives operatives Verfahren und Alternative zur ORP dar. Besonderes Augenmerk liegt auf der Tumorrezidivrate (PSA-Versagen) als entscheidendes Qualitätskriterium einer kurativen Therapie, den postoperativen Langzeitkomplikationen und der Inkontinenzrate als wichtigem Parameter zur Evaluierung der Lebensqualität der Patienten. In der vorliegenden Dissertation werden alle relevanten in der Datenbank PubMed recherchierbaren Publikationen über die LRP mit mehr als 100 Patienten zur Diskussion herangezogen. Außerdem werden die eigenen Ergebnisse mit denen der aktuellsten und umfangreichsten Veröffentlichungen zur ORP (perineal und retropubisch) verglichen, um so eine qualitative Standortbestimmung der LRP zu leisten.

5.1 Präoperative Daten

Die an der Charite durchgeführten LRP unterliegen bezüglich der Einschlusskriterien wie Lebensalter, BMI, Ausgangs-PSA-Wert und weiterer präoperativer Stagingparameter den selben wissenschaftlich etablierten Standards wie die ORP.

Das in dieser Studie ermittelte Durchschnittsalter von 62 Jahren (37 bis 75) ist vergleichbar mit dem der hierzu herangezogenen Publikationen. Die angegebenen Durchschnittswerte für die Patienten mit LRP lagen zwischen 59,4 und 68,0 Jahren [142,215-226] bzw. für Patienten mit ORP zwischen 62,9 und 66,0 Jahren [216,220,227-236]. Der geringste Minimalwert bei Publikationen über die LRP betrug 41 [223,226], bei der ORP 37 Jahre [229]. Der höchste Maximalwert für die LRP lag bei 82 [215] und für die ORP bei 81 Jahren [229]. Die Indikation für eine radikale Prostatektomie liegt in Bezug auf das Alter bei einer geschätzten

minimalen Lebenserwartung von 10 Jahren, da somit neben der qualitativen Verbesserung eine Lebensverlängerung erreicht werden kann. Zwar konnten Dillioglulig et al. keinen signifikanten Kontext zwischen dem Lebensalter und der Komplikationsrate p.o. nachweisen, sie fanden aber eine höhere Mortalitätsrate in der Gruppe der 75-79-jährigen [124]. Eine der weltweit größten Studien zu diesem Parameter, die 101.604 ORPs zur Grundlage hatte, berichtet über sowohl einen Anstieg der Komplikationsrate v.a. im kardiovaskulären und gastrointestinalen Bereich bei der Gruppe der über 75-jährigen, als auch einen deutlichen Anstieg der (30-Tage-)Mortalitätsrate mit höherem Lebensalter. So wurde eine Erhöhung um 34% der 70-74-jährigen bzw. 134% der Patienten über 75 Jahre im Vergleich zur Gruppe der 65-69-jährigen [237] beobachtet. Die in dieser Arbeit durchgeführte Vergleichsanalyse bezüglich der p.o. Spät komplikationen (ab dem 6. p.o. Tag) ergab keine statistisch signifikante Korrelation von Komplikationen und höherem Lebensalter. Die Mortalitätsrate über den gesamten mehrjährigen Beobachtungszeitraum betrug 0,3%. Das Alter der in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatte ebenso auf das PSA-Versagen und die Inkontinenzrate keinen statistisch nachweisbaren Einfluß.

Der BMI der in der Charite operierten Patienten lag zum OP-Zeitpunkt bei 26,4 und ist mit Angaben in den Veröffentlichungen mit Werten von 25,8 [142] und 28,8 [224] vergleichbar. Lediglich Egawa et al. gaben mit 22,9 [218] einen deutlich niedrigeren Durchschnittswert an. Da ein BMI > 30 kein Ausschlußkriterium für eine radikale Prostatektomie darstellt und somit zahlreiche Daten über p.o. Verläufe bezüglich PSA-Versagen, Inkontinenz und v. a. Komplikationen vorhanden sind, konnten signifikante Unterschiede der verschiedenen BMI-Kohorten in Bezug auf die Follow up-Ergebnisse nicht festgestellt werden. Zwei Studien zur LRP ergaben keine signifikant höhere Komplikationsrate in der BMI-Gruppe > 30 im Vergleich zu der mit einem BMI < 30 [238,239]. Jedoch wird bei stark erhöhtem BMI (> 35) der Eingriff nur sehr erfahrenen Operateuren empfohlen, da Schwierigkeitsgrad und Dauer der OP deutlich steigen [239]. Zu einer möglichen Beeinflussung der Tumorrezidiv- und Inkontinenzraten durch den BMI liegen keine Untersuchungen vor. Vergleichsanalysen unserer Kohorte haben ergeben, daß der Anteil der Patienten mit einem BMI > 30 (11,5%) keine signifikant höhere Rate an PSA-Progress, Inkontinenz und Spät komplikationen aufwies als die Gruppe mit niedrigerem BMI.

Der durchschnittliche Ausgangs-PSA-Wert dieser Untersuchung betrug 8,78 ng/ml mit einem Minimum von 0,8 und einem Maximum von 44,0. Der Median lag bei 7,34 ng/ml. Diese Werte ähneln denen vergleichbarer Publikationen. Bei LRP-Studien liegt der Ausgangs-PSA-Wert zwischen 5,3 und 11,8 [142,214-226], bei der ORP zwischen 6,0 und 14,1

[216,220,227,228,231-236]. Lediglich eine Studie mit einem Durchschnittswert über 20 ng/ml weicht deutlich ab [231]. Als optimaler Grenzwert für die Unterteilung unserer Kohorte in annähernd gleich große Gruppen mit einem niedrigen (492 Patienten) und hohen Ausgangs-PSA-Wert (446 Patienten) hat sich 7 ng/ml angeboten. Sowohl die Differenz der beobachteten Progress-Raten als auch die der berechneten Wahrscheinlichkeitswerte für ein PSA-Versagen unterliegen in signifikantem Maße ($p=0,001$) dem Einfluß des Ausgangs-PSA-Wertes. Die genaue Darstellung der PSA-Versagens-Raten erfolgt im Unterkapitel Onkologische Ergebnisse. Bei Patienten mit einem pT2-Tumor wird der Anteil des PSA-Versagens und dessen Erwartungswerte noch gering von diesem Parameter beeinflusst. In den Stadien pT3a und pT3b ist der Unterschied mit 6 bzw. 8 Monaten im Vergleich zur jeweiligen Gruppe mit niedrigem Ausgangs-PSA-Wert jedoch deutlich. Der PSA-Progress-Anteil ist bei pT3a-Patienten mit einem Wert > 7 ng/ml um 10,5% höher (24% zu 13,5%), bei pT3b-Patienten um 11,6% höher (31,6% zu 20%) als bei der Gruppe < 7 ng/ml. Auch graphisch ist diese signifikante Beeinflußung durch divergierende Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen pT-Gruppen veranschaulicht. Die mittlere Follow up-Spanne beträgt 32 Monate. In der multivariaten Analyse hingegen zeigte dieser Parameter in der berechneten Interaktion zu anderen Faktoren, wie z.B. R1, keine signifikante Risikoänderung für ein biochemisches Rezidiv auf. Die diesbezüglichen Daten anderer LRP- und ORP-Studien sind ähnlich. In einigen Erhebungen wurde die Gesamtkohorte in drei Gruppen mit niedrigem (< 10 ng/ml), mittlerem (10-20 ng/ml) und hohem Risiko (> 20 ng/ml) eingeteilt. So wiesen bei Eden et al. die low-risk-Gruppe eine Progress-Rate von 8%, die intermediate-risk-Gruppe von 12% und die high-risk-Gruppe von 24% auf [217]. Bei den 150 LRP-Patienten von Galli et al. betrug der durchschnittliche Ausgangs-PSA-Wert in der PSA-Rezidiv-Gruppe 18,1 ng/ml, in der PSA-freien Gruppe lediglich 9,3 ng/ml [219]. Guillonnet et al. gaben für ihre 1000 Patienten eine 3-Jahres-PSA-Versagensquote von 11% der Gruppe < 10 ng/ml gegenüber 26% bei Patienten mit einem Wert > 10 ng/ml an [142]. Ebenso geben umfangreiche ORP-Studien ähnliche Zahlen wieder. So wiesen von 2500 Patienten nach 5 Jahren 6% (0-4 ng/ml), 11% (4,1-10 ng/ml), 17% (10,1-20 ng/ml) und 40% (> 20 ng/ml) ein Rezidiv auf [240]. Zwei weitere Untersuchungen berichten über Raten von 20% (< 10 ng/ml) und 47% bzw. 64% (> 10 ng/ml) [234,241]. In Langzeitstudien von 15 Jahren war die Differenz zwischen Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert von 10-19 ng/ml mit 34% Progress-Rate und der Gruppe > 20 ng/ml mit 52% Rezidivanteil noch größer [233]. Hull et al. errechneten in der univariaten Analyse bei einer Verdopplung des präoperativen PSA-Wertes eine relative Risikoerhöhung

für das PSA-Versagen um das 2,1-fache, in der multivariaten Analyse um den Faktor 1,8 [236].

Ein Einfluß des Ausgangs-PSA-Wertes auf die Inkontinenz- und Spätkomplikationsraten war nicht Gegenstand dieser Arbeit und wird auch in keiner in PubMed verfügbaren Publikation beschrieben.

5.2 Intraoperative Daten

Als intraoperative Parameter fanden der Anteil der vorgenommenen peripheren Lymphadenektomien (pLa) und der nerverhaltenden Operationstechnik (Nerve-Sparing=NS) an der Gesamtzahl der Eingriffe sowie, in Hinblick auf die Inkontinenzraten, der jeweilige Operateur Einzug in die Datenauswertung. Der letzte Punkt wird der Übersichtlichkeit wegen im Unterkapitel Inkontinenz diskutiert.

Bei 552 Patienten (55,2%) wurde vor der LRP die pLa mit histologischer Schnellschnittdiagnostik durchgeführt. Alle im Rahmen dieser Studie operierten Patienten wiesen den Status pN0 auf. Zur besseren Vergleichbarkeit mit postoperativen Parametern wie pT-Stadien, Resektionsstatus (R) und Gleason-Score-Summe ist der prozentuale Anteil der pLa-Patienten an der Gesamtkohorte (% pLa) auch in die folgenden Übersichtstabellen zum PSA-Überleben (Tabellen 13/14, Seite 54/55) eingegliedert.

Die Indikation für eine pLa bei den Prostatektomie-Patienten der Charite stimmt mit den evidenzbasierten und allgemeingültigen Standards überein und richtet sich nach definierten Stagingparametern wie dem klinischen Tumorstadium, Ausgangs-PSA-Wert und dem bioptischen Gleason-Score. Unser pLa-Anteil von 55,2% ist mit denen der relevanten LRP-Studien vergleichbar. Wie aus der Literaturübersicht in den Tabellen 13 und 14 (Seite 54/55) ersichtlich, beträgt der geringste pLa-Anteil bei den LRP-Studien 14,0% [217], der größte 68,0% [226]. Bei der ORP ist er mit Zahlen zwischen 73% [230] und 100% [220,231,235,236] höher, was sich aus der meist weiter gefaßten Indikationsstellung für diesen Eingriff bei der perinealen und retropubischen Prostatektomie erklärt. Es zeigte sich in der univariaten Analyse eine grenzwertig signifikante Beeinflussung des PSA-freien Überlebens durch die pLa. Die multivariate Cox-Regression hingegen wies keine Korrelation beider Parameter nach, so dass auf eine detaillierte Datendarstellung im Ergebnisteil verzichtet wurde. Die höhere Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs wegen schlechterer präoperativer Stagingwerte und daraus resultierender pLa kann diesen Effekt erklären. Eine signifikante Beziehung zu der postoperativen Inkontinenz- und Komplikationsrate ist in der Literatur nicht beschrieben und war nicht Gegenstand dieser

Untersuchung. Zwar erhöhte sich bei unseren LRP-Patienten die mittlere OP-Zeit bei vorgenommener pLa und/oder nerverhaltender Technik von 237,6 min auf 375,8 min, eine Zunahme der Komplikationen konnte nach Vergleichsanalysen jedoch nicht beobachtet werden.

Bei 29,5% der Operationen ist eine Nerverhaltung erfolgt. Von dieser Gruppe erhielten 108 Patienten einen Nerverhalt rechts, 135 einen Nerverhalt links und 52 Patienten sind beidseitig nervschonend operiert worden. Da die bei der LRP zum Einsatz kommenden Optiktrokare eine vergrößerte und optimierte Visualisierung der anatomischen Strukturen bewirken, kann der Operateur die Schonung des Gefäßnervenbündels und Blasenhalses mit hoher Präzision durchführen. Der Anteil der nerverhaltenden Operationen vergleichbarer LRP-Studien lag überwiegend zwischen 64,0% [217] und 89,0% [224]. Nur zwei Studien hatten ähnliche Zahlen mit 21,8% [215] und 33,6% [223], wobei Rassweiler et al. bei den ersten 300 Eingriffen einen Anteil von 13,3% mit Nerverhalt beschreiben und erst im Folgezeitraum diese Technik in höherer Zahl anwendeten [215]. Die Rate des Nerverhaltes bei der ORP ist mit angegebenen 26,8% bei Harris et al. nahezu identisch [228] mit unserem Anteil. Von den 1800 retropubischen Prostatektomien von Catalona et al. sind 92,7% nervschonend durchgeführt worden. Auch hier nahm die Rate proportional zur OP-Anzahl zu. Die ausgeprägte Differenz der Raten zwischen den einzelnen Studien erklärt sich aus der unterschiedlichen Indikationsstellung bzw. Patientenselektion für diesen Eingriff in Bezug auf Stagingparameter und präoperative Potenz. Die laparoskopisch prostatektomierten Charite-Patienten ohne Nerverhalt wiesen deutlich längere Zeiträume des PSA-freien Überlebens bzw. einen höheren Anteil an Progress-freien Fällen auf als die mit Nerverhalt. So betrug die Differenz der berechneten Mittelwerte bis zum erwarteten biochemischen Rezidiv zwischen Nerverhalt ja oder nein in der jeweiligen pT-Gruppe 11 Monate (bei pT3b) bis maximal 21 Monate (bei pT2b und pT3a). Somit stellt der Faktor Nerverhalt, zumindest in der univariaten Analyse, den stärksten Einfluß aller untersuchten Parameter auf das PSA-Versagen dar. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einseitigem und beidseitigem Nerverhalt war in unserer Kohorte nicht festzustellen. Die multivariate Analyse hingegen zeigte keine signifikante Risikobeeinflussung.

Smith et al. wiesen bei der ORP eine um 13% verminderte Rate an positiven Schnitträndern der Gruppe mit breiter Exzision des Gefäßnervenbündels zu der Gruppe ohne „Nerve-Sparing“ (NS) nach (45% zu 58%). Bei einem Follow up von 20 Monaten betrug das berechnete PSA-Progress-Intervall 33 Monate gegenüber lediglich 22 Monaten in der Gruppe ohne NS [242]. Die einzige große LRP-Studie, die explizit den Einfluß dieses Parameters auf

das PSA-Versagen untersucht hat, konnte bei 555 Patienten keine signifikante Risikoveränderung nachweisen [243]. Zwei ORP-Publikationen fanden ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen Nerverhalt und Rezidivraten. Allerdings wiesen die Autoren ausdrücklich darauf hin, daß nur Patienten mit niedrigerem bioptischen Gleason-Score und Ausgangs-PSA-Wert in die NS-Gruppe aufgenommen wurden, so daß eine abschließende Beurteilung des Risikos wegen der inhomogenen matched-groups nicht vorgenommen werden kann [244,245]. Somit ist bei jedem Patienten individuell abzuwägen, ob die höhere Lebensqualität nach der nervschonenden Operation mit dem existenten Risiko eines früheren PSA-Versagens vertretbar ist. Die prognostischen Auswirkungen dieser OP-Technik sind nach unseren Ergebnissen statistisch deutlich nachweisbar. Daher stellt das NS als fakultative Therapiekomponente einen eliminierbaren Risikofaktor dar.

Der Einfluß des Nerverhaltes auf die Inkontinenzsymptomatik wird der Übersichtlichkeit wegen im Inkontinenz-Unterkapitel dargestellt. Vergleichsanalysen ergaben keine signifikante Veränderung der Komplikationsraten durch eine OP mit bzw. ohne Nerverhalt in unserer Kohorte.

5.3 Onkologische Ergebnisse

In den nachfolgenden beiden Tabellen ist die Literaturübersicht aller relevanten Publikationen zu postoperativen Kontrollparametern, wie pathologisches Tumorstadium (pT), positiver Schnittrand (R1), histopathologische Gleason-Score-Summe und das PSA-freie Überleben aufgelistet, ergänzt um Angaben zu Kohortengröße und Anteil vorgenommener peripherer Lymphadenektomien (pLa). In Tabelle 13 (Seite 54) werden LRP-Studien, differenziert nach ihrem genauen Zugangsweg, dargestellt und mit den eigenen Ergebnissen verglichen. In Tabelle 14 (Seite 55) geschieht dies mit den betreffenden ORP-Studien.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der in der Charite operierten Patienten betrug 32,0 Monate mit einem Maximum von 69,7 Monaten und einem Minimum von 7,2 Monaten. Der Median lag bei 28,8 Monaten. Die in der Literatur angegebenen Durchschnittswerte für den Follow up liegen bei LRP-Studien zwischen 9,6 [220] und 44,4 Monaten [217]. Den höchsten Median-Wert weisen mit 30 Monaten Rassweiler et al. auf [215]. Der geringste Minimalwert liegt bei 0,5 Monaten [218], der höchste Maximalwert bei 84 Monaten [216]. Somit besitzt diese Arbeit mit im internationalen Vergleich überdurchschnittlich langen Beobachtungszeiträumen eine nicht geringe Aussagekraft bezüglich der onkologischen Sicherheit der LRP als Alternative zum offenen Verfahren. Für die ORP liegen aufgrund der

mehrere Jahrzehnte langen Erfahrung mit diesem Verfahren Langzeitstudien mit Durchschnittswerten bis zu 76,8 Monaten vor [232]. Der höchste Median beträgt 84,0 Monate [235] und der größte Maximalwert 240 Monate [232].

Als postoperative Parameter des onkologischen Outcome sind der Einfluß des pT-Stadiums, des positiven Resektionsrandes (R1) und der histopathologisch ermittelten Gleason-Score-Summe auf die Raten des PSA-freien Überlebens berechnet worden.

Um die eigenen Ergebnisse in Bezug auf die Progress-Raten anderer Publikationen besser einordnen zu können, muß erst ein Vergleich der absoluten Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien an der Gesamtgröße der 1000 Patienten mit denen anderer relevanter Studien vorgenommen werden. Der pT2-Anteil von 70,6% und pT3-Anteil von 29,4% ist, wie aus den Tabellen 13 und 14 (Seite 54/55) ersichtlich, vergleichbar mit denen der meisten LRP- und ORP-Zentren. Gravierende Abweichungen zeigen sich nur bei Park et al. bzw. Stolzenburg et al. mit einem wesentlich höheren pT3- als pT2-Anteil [216,223]. Bei den robotergestützten LRPs von Mottrie et al. ist dieser Effekt weniger stark ausgeprägt [225]. Die pT3-Rate bei Eden et al. dagegen stellt bei den LRP-Publikationen mit 8,0% den geringsten Wert dar [217]. Da bei Zwergel et al. ausschließlich Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert von > 20 ng/ml in die Studie eingeschlossen wurden, läßt sich ein pT3-Anteil von 75% hinreichend erklären [231].

Sämtliche Veröffentlichungen definieren ein biochemisches Rezidiv als ein ein- oder mehrmaliges Überschreiten von 0,1 ng/ml (wie in der vorliegenden Arbeit) bzw. 0,2 ng/ml als Grenzwert.

Unseren Ergebnissen folgend zeigt der organbegrenzte Tumor (Stadium pT2) mit rezidivfreien Raten zwischen 97,1% (pT2c) und 94,8% (pT2a) deutlich höhere Erfolgsquoten als die Werte für pT3a (80,3%) und pT3b (72,4%). Ebenso verdeutlichen die berechneten Mittelwerte mit 64 Monaten p.o. bis zum erwarteten PSA-Versagen für die pT2-Gruppe eine statistisch signifikante günstigere Prognose für die Patienten als die Stadien pT3a (53 Monate) und pT3b (49,8 Monate). In der multivariaten Cox-Regression war ebenfalls ein signifikanter Einfluß des Parameters pT auf das Progressrisiko festzustellen.

Die rezidivfreie Rate aller in der Charite Operierten betrug 90,5%. Dieser Wert reiht sich in die der meisten übrigen LRP-Publikationen mit Prozentzahlen zwischen 88,0% [217] und 97,0% [216] bei ähnlich langen Beobachtungszeiträumen ein. Lediglich drei Studien mit Raten um 80% weichen nach unten ab, wobei hier der relativ hohe Anteil von nerverhaltenden Operationen bzw. Präparaten mit positivem Schnittrand als Argument erwähnt werden muß [218,222,223]. Die absoluten Anteile an rezidivfreien Patienten bei ORP bewegen sich

zwischen 66,0% [230] und 87,8% [228]. Sie sind im Durchschnitt niedriger als die der LRP-Reihen, weisen allerdings auch wesentlich längere Follow up-Spannen auf. Zur einfachen Vergleichbarkeit des PSA-Versagens kann die bei einigen Artikeln angegebene 3-Jahres-Rezidivrate, differenziert nach pT2 und pT3, herangezogen werden. Zwischen 3,2% [224] und 11,0% [142] bei pT2 bzw. zwischen 12,0% [215] und 43,2% [220] bei pT3 liegen die PSA-Versagensquoten bei der LRP. Sicherlich die aussagekräftigste Veröffentlichung ist aufgrund ihrer 3600 eingeschlossenen Patienten die Studie der German Working Group mit Raten von 8,6% (pT2) bzw. 17,5% (pT3) [226]. Die 3-Jahres-Progressraten der ORP sind mit Bereichen von 3,7% [228] bis 7,5% [234] für pT2 und 14,7% [236] bis 42,0% [220] für pT3 ähnlich. Sämtliche in den Tabellen 13 und 14 aufgeführten Publikationen weisen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Parameter pT-Stadium und der PSA-Versagensquote nach.

Eine signifikante Beeinflussung der Inkontinenz- bzw. Komplikationsraten durch das pT-Stadium konnte in unseren Vergleichsanalysen nicht beobachtet werden.

Die Einordnung der Patienten dieser Arbeit in die R0 – bzw. R1-Gruppe unterlag hinsichtlich der Lamellenbreite und anderer pathologischer Parameter den Normen der international gültigen R-Klassifikation. Der R1-Anteil unserer Patienten lag bei 13,9% (pT2) bzw. 55,1% (pT3), der pT-unabhängige R1-Gesamtanteil betrug 26,0%. Dieser Parameter besaß ebenfalls eine statistische Signifikanz in der Beeinflussung des Progressrisikos. Der Anteil der Patienten ohne ein PSA-Versagen lag in sämtlichen pT-Untergruppen (außer pT2c) mit R1 um 8-17% unter denen mit R0. Die Mittelwerte des p.o. Zeitraumes bis zum erwarteten biochemischen Rezidiv liegen innerhalb derselben pT-Gruppe bei R0 um 6 Monate (pT3b) bis 16 Monate (pT2a) über denen von R1. Die multivariate Auswertung ergab ein um den Faktor 1,8 erhöhtes Risiko für R1-Patienten gegenüber der R0-Gruppe, einen Wiederanstieg des PSA-Wertes nach der Prostatektomie zu beobachten.

Sowohl die Gesamtrate von 26,0%, als auch die nach pT2 und pT3 differenzierten Werte sind mit denen der in den Tabellen 13 und 14 (Seite 54/55) aufgelisteten Studien vergleichbar. Lediglich Stolzenburg et al. weichen mit deutlich niedrigeren R1-Anteilen für pT2 (6,1%) und pT3 (20,0%) in der LRP-Gruppe vom Durchschnitt ab [223]. Bei der ORP fallen drei Veröffentlichungen mit einem im Vergleich zu unseren Ergebnissen halbierten R1-Gesamtanteil von 12-13% auf [229,233,236]. Von diesen weist Hull et al. mit 1000 Patienten sogar eine nahezu identische Kohortengröße auf [236].

Eine aktuelle LRP-Studie von Hara et al. wies in der univariaten und auch multivariaten Analyse den positiven Resektionsrand als unabhängigen Prognosefaktor für eine verkürztes

PSA-freies Intervall bzw. eine geringere PSA-Überlebensrate der betroffenen Patienten im Vergleich zur R0-Gruppe nach [246]. Eine umfangreiche Multi-Center-Studie mit 5800 Patienten ergab in der Cox-Regression ein um 3,7-fach erhöhtes Risiko eines PSA-Versagens bei einem R1-Befund gegenüber R0 [247]. Bei 500 RRP von Öbek et al. zeigten R1-Patienten eine deutlich höhere Inzidenz für einen PSA-Progress als die Patienten mit negativem Schnittrand (27,8% versus 6,9%) [248]. Die 5-Jahres-PSA-freie Überlebensrate, ausgehend von 1200 Patienten, in der pT3a/b Gruppe mit einer Gleason-Score-Summe von 7-10 ergab einen Anteil von 72% in der R0-Gruppe gegenüber 56% in der R1-Gruppe [249].

Vergleichsanalysen ergaben keine signifikante Beeinflussung der Spätkomplikations- und Inkontinenzraten durch den positiven Schnittrand im anatomischen Präparat.

Als nun letzter onkologischer Kontrollparameter zeigte die histopathologische Gleason-Score-Summe eine signifikante Korrelation zur Rate des PSA-freien Überlebens. Zur anschaulichen Darstellung der prognostischen Unterschiede wurden zwei annähernd gleich große Teilgruppen mit einem niedrigen (≤ 6) und einem hohen Gleason-Score (≥ 7) gebildet. Nur in der pT2b-Gruppe war der Mittelwert in Monaten für das erwartete PSA-Versagen annähernd gleich groß. In allen übrigen pT-Gruppen stellt ein Summenwert von 7 und mehr eine schlechtere Prognose für ein PSA-freies Überleben dar als dies bei Patienten mit einem Wert ≤ 6 der Fall ist. Die größten Unterschiede treten mit 11 bzw. 12 Monaten in den pT3-Stadien auf. Der prozentuale Anteil der Fälle ohne PSA-Versagen liegt bei pT3a mit niedrigem Gleason bei 92,7%, bei hohem Gleason hingegen nur noch bei 77,7%. Die multivariate Analyse hat die Risikoerhöhung bei höherem Gleason-Score statistisch konkretisiert. So steigt die Wahrscheinlichkeit für einen PSA-Progress bei der Erhöhung des Summenwertes um 1 um das 1,5-fache an, bei einer Erhöhung um 2 auf das $1,5 \times 1,5 = 2,3$ -fache, bei einer Erhöhung um 3 auf das $1,5 \times 1,5 \times 1,5 = 3,4$ -fache der Ausgangswahrscheinlichkeit.

Die prozentualen Verteilungen der einzelnen Gleason-Summen sind in der LRP- und ORP-Tabelle (Tabellen 13/14, Seite 54/55) ähnlich denen dieser Arbeit. Wieder stellen Zwergel et al. mit 92 %-igem Anteil des Gleason-Summenbereichs 7-10 eine Ausnahme dar, da sie nur Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert > 20 ng/ml und folglich wesentlich schlechterer Ausgangsprognose eingeschlossen haben [231]. Zwei große Studien beschreiben eine Gleason-Score-Summe von 7-10 als unabhängigen signifikanten Faktor, der den Zeitraum bis zum PSA-Versagen verkürzt. Auch die multivariate Cox-Regression identifiziert diesen Summenbereich als entscheidenden negativen Prognoseparameter [247,248].

Die Gleason-Score-Summe wies keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Inkontinenzsymptomatik und Komplikationsrate der LRP-Patienten der Charite auf. Nach Auswertung sämtlicher onkologischer Ergebnisse und Vergleichen mit anderen LRP-Studien ist festzustellen, daß die PSA-freien Überlebensraten der 1000 Patienten dieser Erhebung als das entscheidende Kriterium der therapeutischen Erfolgskontrolle ähnlich bzw. überdurchschnittlich im Vergleich zu den relevanten LRP-Reihen sind. Die onkologische Sicherheit der LRP ist, zumindest im bisher verfügbaren Beobachtungszeitraum, mindestens gleichwertig zu der der offenen Methode und läßt in Hinsicht auf längerfristige Verlaufsbeobachtungen das laparoskopische Verfahren als beständige Alternative zu der offenen Prostatektomie erscheinen.

Autor/ Jahr	N Patient	Zugang	% pLa	% pT	% PSA-Überleben	% R1	Gleason-Summe
Guilloneau B/2003 [142]	1000	T-LRP	21,6%	pT2a: 20,3% pT2b: 57,2% pT3a: 14,2% pT3b: 7,7%	pT2a: 91,8% pT2b: 88,0% pT3a: 77,0% pT3b: 44,0%	pT2a: 6,9% pT2b: 18,0% pT3a: 30,0% pT3b: 32,0%	2-6: 46,7% 7-10: 53,3%
Rassweiler J/ 2004 [215]	500	T-LRP	---	pT2a: 18,8% pT2b: 40,2% pT3a: 21,4% pT3b: 13,8%	pT2: 95,9% pT3: 88,0%	pT2: 7,4% pT3: 31,8%	7 (Median)
Park S/ 2007 [216]	111	T-LRP	25,0%	pT2a: 9,9% pT2b: 3,6% pT3a: 24,3% pT3b: 1,8%	97% (Gesamt)	pT2: 19,5% pT3: 55,0%	3-6: 40,5% 7-10: 59,4%
Eden CG/ 2005 [217]	100	T-LRP	14,0%	pT2a: 36,0% pT2b: 56,0% pT3a: 6,0% pT3b: 2,0%	88% (Gesamt)	pT2: 15,0% pT3: 25,0%	3-6: 67,0% 7-10: 33,0%
Egawa S/ 2003 [218]	123	T-LRP	55,0%	pT2: 77,2% pT3: 19,5%	80,5% (Gesamt)	34,1% (Gesamt)	2-6: 55,3% 7-10: 41,5%
Galli S/ 2006 [219]	150	T-LRP	31,3%	pT2a: 58,7% pT3a: 28,0% pT3b: 8,6% pT4: 0,7%	88,3% (Gesamt)	pT2: 11,3% pT3a: 38,1% pT3b: 81,3% pT4: 100%	2-6: 40,0% 7-10: 60,0%
Salomon L/ 2002 [220]	137	T-LRP	---	pT2: 75,9% pT3a: 13,8% pT3b: 10,2%	84,1% (Gesamt)	pT2: 21,9% pT3: 40,8%	7 (Median)
Tse E/ 2004 [161]	200	T-LRP +E-LRP	---	pT2: 73,2% pT3: 26,8%	95% (Gesamt)	pT2a: 0% pT2b: 20,0% pT3a: 52,0% pT3b: 53,0%	---
Rozet F/ 2005 [221]	600	E-LRP	---	pT2: 72,0% pT3: 28,0%	95% (Gesamt)	pT2: 14,6% pT3: 25,6%	7 (Median)
Goeman L/ 2006 [222]	550	E-LRP	60,1%	pT2: 55,8% pT3: 38,7%	78,8% (Gesamt)	pT2: 17,9% pT3: 44,8%	7 (Median)
Stolzenburg J/2007 [223]	1300	E-LRP	46,8%	pT2a: 11,1% pT2b: 5,7% pT3a: 24,7% pT3b: 9,8%	81,4% (Gesamt)	pT2: 6,1% pT3: 20,0%	6 (Median)
Zorn KC/ 2007 [224]	300	Rob-LRP	15,4%	pT2: 54,6% pT3: 21,2%	93,1% (Gesamt)	pT2: 15,1% pT3: 52,1%	2-6: 70,4% 7-10: 28,9%
Mottrie A/ 2007 [225]	184	Rob-LRP	---	pT2a: 14,0% pT2b: 18,5% pT3a: 30,0% pT3b: 7,5%	91,8% (Gesamt)	pT2a: 0% pT2b: 5,8% pT3a: 34,0% pT3b: 50,0%	4-6: 60,0% 7-10: 39,5%
Rassweiler J / 2007 [226]	5824	T/E/Rob-LRP	68,0%	pT2: 60,7% pT3a: 26,7% pT3b: 10,7% pT4: 1,9%	pT2: 91,4% pT3a: 82,5%	pT2: 10,6% pT3a: 32,7% pT3b: 56,2%	---
Eigene Daten/ 2006	938	T-LRP	55,2%	pT2: 70,6% pT3: 29,4%	90,5% (Gesamt)	pT2: 13,9% pT3: 55,1%	4-6: 41,5% 7-10: 58,5%

Tabelle 13: Literaturübersicht über onkologische Ergebnisse bei LRP (Legende=Tab.14)

Autor/ Jahr	N Patient	Zugang	% pLa	% pT	% PSA-Überleben	% R1	Gleason-Summe
Salomon L/ 2002 [220]	119	P-ORP	---	pT2: 72,2% pT3a: 18,5% pT3b: 9,2%	85,2% (Gesamt)	pT2: 13,9% pT3: 30,3%	6 (Median)
Lance RS/ 2001 [227]	190	P-ORP	---	pT2: 57,0% pT3: 41,8%	82,4% (Gesamt)	43,1% (Gesamt)	6 (Median)
Harris MJ/ 2006 [228]	704	P-ORP	---	pT2a: 19,0% pT2b: 54,9% pT3a: 21,1% pT3b: 4,1%	87,8% (Gesamt)	pT2: 9,2% pT3: 48,3%	2-6: 50,3% 7-10: 49,7%
Stephenson A/2005 [229]	1881	P-ORP	---	pT2a: 23,2% pT2b: 46,8% pT3a: 22,5% pT3b: 5,7%	79,0% (Gesamt)	13,0% (Gesamt)	2-6: 48,0% 7-10: 52,0%
Gillitzer R/ 2006 [230]	294	P-ORP	73,0%	pT2: 75,0% pT3: 25,0%	66,0% (Gesamt)	pT2: 21,4% pT3: 54,8%	---
Zwergel U/ 2007 [231]	275	P-ORP	100%	pT2: 20,7% pT3: 74,9% pT4: 3,7%	66,5% (Gesamt)	---	2-6: 7,6% 7-10: 92,4%
Park S/ 2007 [216]	169	R-ORP	99,4%	pT2: 72,8% pT3: 26,5%	87,3% (Gesamt)	pT2: 30,5% pT3: 46,7%	2-6: 39,0% 7-10: 61,0%
Salomon L/ 2002 [220]	145	R-ORP	100%	pT2: 62,1% pT3a: 17,2% pT3b: 20,6%	75,0% (Gesamt)	pT2: 18,8% pT3: 52,7%	6 (Median)
Khan MA/ 2003 [232]	1288	R-ORP	---	pT2: 66,5% pT3: 31,8%	87,0% (Gesamt)	pT2: 23,4% pT3: 49,7%	6 (Median)
Bianco FJ/ 2005 [233]	1746	R-ORP	---	pT2: 66,0% pT3: 32,0%	75,0% (Gesamt)	12,0% (Gesamt)	2-6: 49,0% 7-10: 51,0%
Catalona WJ/ 1998 [234]	1778	R-ORP	---	pT2: 64,0% pT3: 34,0%	81,0% (Gesamt)	pT2: 10,8% pT3: 29,6%	2-4: 12,3% 5-7: 77,3% 8-10: 10,4%
Vis AN/ 2006 [235]	281	R-ORP	100%	pT2: 75,0% pT3a: 17,4% pT3b: 7,5%	83,6% (Gesamt)	23,5% (Gesamt)	2-6: 58,7% 7-10: 41,3%
Hull GW/ 2002 [236]	1000	R-ORP	100%	pT2: 63,4% pT3: 35,8%	75,0% (Gesamt)	12,8% (Gesamt)	6 (Median)
Eigene Daten/ 2006	938	T-LRP	55,2%	pT2:70,6% pT3:29,4%	90,5% (Gesamt)	pT2: 13,9% pT3: 55,1%	4-6: 41,5% 7-10:58,5%

T-LRP-transperitoneale LRP, E-LRP-extraperitoneale LRP, Rob-LRP-robotergestützte LRP,
P-ORP-perineale ORP, R-ORP-retropubische ORP, --- keine Angaben

Tabelle 14: Literaturübersicht über onkologische Ergebnisse bei ORP

5.4 Inkontinenz

Nach der operativen kurativen Therapie und Abschluß der Rekonvaleszenz steht für die Patienten die Lebensqualität, die maßgeblich durch die Inkontinenzsymptomatik beeinflusst wird, zunehmend im Mittelpunkt ihres Interesses. Da die Operierten eine mittlere Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren aufweisen, stellen mögliche Probleme mit der Kontinenz und Miktion eine langjährige und deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar. Da die Beurteilung dieses Parameters im Gegensatz zu den onkologischen Ergebnissen in nicht unerheblichem Maße der subjektiven Einschätzung des Patienten unterliegt, ist in dieser Arbeit durch die Form der Erhebung, das persönliche bzw. telefonische Gespräch und nicht mittels eines zugesandten Fragebogens, eine möglichst detaillierte und validierte Datenerfassung möglich gewesen. Sämtlichen im Folgenden herangezogenen Publikationen liegt entweder ebenso eine direkte Befragung oder ein vergleichbarer standardisierter Fragebogen der International Continence Society (ICS) zugrunde, um dadurch eine möglichst hohe Aussagekraft der diskutierten Ergebnisse zu erzielen. Der eingeschränkten Vergleichbarkeit dieses Parameters kann so am effizientesten begegnet werden.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der Inkontinenzsymptomatik von 32 Monaten ist identisch mit dem der onkologischen Ergebnisse. Von 952 befragten Patienten benötigten 314 Patienten (33%) zum Zeitpunkt der Befragung keine Vorlagen mehr, 408 (43%) gaben einen Verbrauch von maximal 1 Vorlage über 24 Stunden (1 Vorl.) und 230 Operierte (24%) von 2 oder mehr Vorlagen über 24 Stunden (≥ 2 Vorl.) an. In der letzten Gruppe betrug der durchschnittliche Bedarfswert 2,38 Vorlagen zur Tageszeit (8-22 Uhr), der für die Nacht (22-8 Uhr) lag bei 0,61 Vorlagen. Mit steigendem OP-Jahr nimmt der Anteil der völlig Kontinenten von 24% (1999) auf 40% (2004) zu. Gegenteilig sinkt der Anteil der anderen beiden Gruppen signifikant, allerdings weniger linear. Bei Patienten des letzten OP-Jahres ist der summierte Anteil der nicht bis geringgradig Inkontinenten (0 bis 1 Vorl./Tag) mit ca. 75% mehr als dreimal so hoch wie der Anteil der Inkontinenten mit 2 oder mehr Vorl./Tag. Im Rahmen des evaluierten p.o. Symptomverlaufs wiesen Patienten mit aktuell 0 Vorlagen die kürzeste Rehabilitationszeit mit gemittelt ca. 4 Monaten auf, gefolgt von 7 Monaten der Gruppe mit 1 Vorlage. Bis die Inkontinenten mit 2 oder mehr Vorl./Tag ihren aktuellen Wert erreicht haben, sind durchschnittlich 11 Monate p.o. vergangen.

In den folgenden Literaturübersichten wird der Anteil der kontinenten Patienten sowie die im Kontext dazu relevanten Faktoren Kohortengröße, operativer Zugangsweg, mittleres Patientenalter, Evaluationstyp, Follow up und Definition der Kontinenz für die LRP (Tabelle

15, Seite 59) bzw. die ORP (Tabelle 16, Seite 60) dargestellt. Wie aus den Übersichtstabellen ersichtlich, ist das Alter unserer Patienten mit dem der relevanten LRP- und ORP-Studien vergleichbar. So liegen die meisten Kohorten zwischen 60 und 64 Jahren. Eine Ausnahme stellt lediglich 56,1 Jahre [255] dar. Da das Lebensalter einen maßgeblichen Einfluß auf die Qualität und Quantität des Regenerationsvermögens hat, kommt der Tatsache einer vergleichbaren Altersstruktur der einzelnen Untersuchungsreihen besondere Bedeutung zu. Der Anteil völlig Kontinenter (0 Vorl.) liegt bei der LRP zwischen 82,0% [250] und 95,2% [254], bei der ORP zwischen 61,0% [259] und 97,0% [265] nach jeweils 12 Monaten p.o.. Die Mehrheit der Studien zeigen, unabhängig vom Operationsverfahren, Werte im Bereich von 80% bis 93% auf. Somit weicht der Anteil dieser Arbeit mit 76% völlig Kontinenten bzw. leichtgradig Inkontinenten (0-1 Vorl.) deutlich nach unten ab. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum mit 32 Monaten fast dreimal so lang wie bei den Vergleichsuntersuchungen, da zumindest bei den LRP-Studien keine ähnlichen Zeitspannen bei relativ aussagekräftiger Gruppengröße (>100 Patienten) existieren. Hingegen verdeutlicht eine ORP-Studie die Möglichkeit, bei Beobachtung über mehr als 4 Jahre einen 95%-igen Anteil von völlig Kontinenten zu erzielen [261]. Dagegen bewegt sich wiederum eine andere Erhebung mit einem Ergebnis um 80% bei einem Follow up von >18 Monaten in einem ähnlichen Bereich zu unseren Daten [263]. Sie stützt die Annahme, daß die laparoskopische Prostatektomie auch in Hinsicht auf die p.o. Kontinenz eine sinnvolle Alternative zum offenen Verfahren darstellt.

Die Anzahl der Charite-Operateure (6 + drei Gastärzte mit geringer OP-Anzahl) ist vergleichbar mit denen der meisten relevanten Publikationen. Bei den LRP-Veröffentlichungen sind zwischen einem Chirurgen [217] und 50 an der deutschen Multicenterstudie beteiligten Operateuren [226] tätig gewesen. Bei der ORP liegt die Zahl zwischen einem Arzt, der mit 1325 Eingriffen auch den individuellen Maximalwert aufweist [261], und 35 Operateuren [233]. Zwar ähnelt die durchschnittliche Anzahl vorgenommener Eingriffe jedes Arztes in den LRP- und ORP-Studien der dieser Untersuchung, allerdings stellen im Unterschied zu einigen Publikationen, welche Lernkurven z. B. vom 100. bis 300. Eingriff eines Operateurs darstellen, die in dieser Arbeit untersuchten Operationen die jeweils ersten 50 bis 200 Eingriffe eines jeden Operateurs dar. Die Vergleichbarkeit der Inkontinenzdaten ist gewährleistet, da die onkologischen und v.a. funktionellen Ergebnisse signifikant von der Erfahrung des Operateurs beeinflusst werden. Hierfür seien je eine umfangreiche EERPE- und eine ORP-Studie hinsichtlich der Tumorkontrolle [281,282] und eine große Erhebung bezüglich PSA-Versagen, Inkontinenz- und Komplikationsrate bei ORPs

[283] genannt. Bei der Analyse des Einflusses der Erfahrung des Charite-Operators auf die Inkontinenzraten hat sich herausgestellt, daß die Werte zwar signifikant aber nicht deutlich linear mit zunehmender OP-Zahl eines einzigen Chirurgen abnehmen. Als schlüssige Erklärung kann dem Effekt der steigenden Lernkurve des Operators und der Optimierung der klinischen Arbeitsabläufe das Anlernen neuer Ärzte entgegenwirken.

Mittels statistischer Berechnungen ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen dem nerverhaltenden Operieren und einer Abnahme der Inkontinenzrate nachweisen. Der Anteil der nervschonenden Eingriffe stieg von 20,4% in der Gruppe der Inkontinenten mit 2 oder mehr Vorl./Tag über 26,5% bei Patienten mit 1 Vorlage/Tag bis auf 30,6% bei den Kontinenten an. Eine umfangreiche RRP-Studie konnte in der uni- und multivariaten Analyse eine signifikante Reduktion der Inkontinenzrate durch den Nerverhalt nachweisen [266].

Kübler et al. verzeichneten außerdem bei ihren 265 perineal Prostatektomierten eine Verkürzung der Rehabilitationszeit bis zur völligen Kontinenz um 1,3 Monate (4,8 Monate zu 6,1 Monate) bei den nervschonend Operierten [267]. Allerdings stellt sich in Hinblick auf die oben dargestellte onkologische Prognoseverschlechterung des Nerverhalts die Frage nach der individuellen Abwägung der Lebensqualität.

Autor/ Jahr	N Patient	Zugang	Patienten -Alter (Jahre)	Evaluation	Follow up (Monate)	% Kontinenz	Def. (Vorl./ Tag)
Guilloneau B/2002 [250]	550	T-LRP	63,0	Fragebogen	12	82,0	0
Eden CG/ 2005 [217]	100	T-LRP	62,2	Persönlich	12	90,0	0
Galli S/ 2006 [219]	150	T-LRP	64,0	Fragebogen	12	91,7	0
Hoznek A/ 2001 [251]	200	T-LRP	64,8	Fragebogen	12	86,0	0
Salomon L/ 2002 [252]	235	T-LRP	63,8	Fragebogen	12	90,0	0
Rozet F/ 2005 [221]	600	E-LRP	---	Fragebogen	12	84,0	0
Goeman L/ 2006 [222]	550	E-LRP	62,4	Fragebogen	12	82,9	0
Stolzenburg J/2007 [223]	995	E-LRP	63,4	Fragebogen	12	91,9	0
Tewari A/ 2003 [253]	200	Rob-LRP	59,9	Fragebogen	12	91,0	0
Menon M/ 2007 [254]	2652	Rob-LRP	60,2	Fragebogen	12	95,2	0-1
Esposito M/ 2006 [255]	625	Rob-LRP	56,1	Fragebogen	12	86,0	0
Zorn KC/ 2007 [224]	300	Rob-LRP	59,2	Fragebogen	12	90,2	0
Mottrie A/ 2007 [225]	184	Rob-LRP	62,0	Fragebogen	6	95,0	0
Rassweiler J / 2007 [226]	5824	T/E/Rob-LRP	64,0	Fragebogen	12	84,9	0
Eigene Daten/ 2006	952	T-LRP	62,0	Persönlich	32,0	76,0%	0-1

T – transperitoneal, E – extraperitoneal, Rob – roboterunterstützt, --- keine Angaben

Tabelle 15: Literaturübersicht über Inkontinenzraten bei LRP

Autor/ Jahr	N Patient	Zugang	Patienten -Alter (Jahre)	Evaluation	Follow up (Monate)	% Kontinenz	Def. (Vorl./ Tag)
Harris MJ/ 2003 [256]	439	P-ORP	65,8	Persönlich	12	96,0	0
Eastham JA/ 1996 [257]	390	P-ORP	51-75	Persönlich	24	95,0	0-1
Kao TC/ 2000 [258]	1069	P-ORP	63,6	Fragebogen	>12	77,0	0
Stanford JL/ 2000 [259]	1291	P-ORP	62,9	Fragebogen	12	61,0	0
Davidson PJ/ 1996 [260]	170	P-ORP	63,0	Fragebogen	12	85,9	0-1
Bianco FJ/ 2005 [233]	1288	R-ORP	---	Fragebogen	12	91,0	0
Catalona WJ/ 1999 [261]	1325	R-ORP	63,0	Persönlich	50	92,0	0-1
Leandri P/ 1992 [262]	620	R-ORP	68,0	Persönlich	12	95,0	0-1
Geary ES/ 1995 [263]	456	R-ORP	64,1	Persönlich	>18	80,1	0
Steiner MS/ 2000 [264]	593	R-ORP	34-76	Persönlich	12	94,5	0
Feneley MR/ 1996 [265]	177	ORP	63,0	Persönlich	12	97,0	0-1
Eigene Daten/ 2006	952	T-LRP	62,0	Persönlich	32,0	76,0%	0-1

RPP - radikale perineale Prostatektomie, RRP – radikale retropubische Prostatektomie , --- keine Angaben

Tabelle 16: Literaturübersicht über Inkontinenzraten bei ORP

5.5 Spätkomplikationen

In dieser Arbeit sind die erfassten und ausgewerteten Spätkomplikationen definiert als solche mit Auftreten ab dem 6. p.o. Tag (in 97% der Fälle das Entlassungsdatum) und einem eindeutigen Kontext zum operativen Eingriff bzw. den sich anschließenden Folgemaßnahmen. Ausgehend von 952 Patienten sind 86 Spätkomplikationen bei 77 Patienten (8,1%) beobachtet worden. 875 Patienten (91,9%) wiesen einen komplikationslosen Therapieverlauf auf. Die beobachteten Gesamt-Komplikationsraten anderer LRP-Reihen befinden sich zwischen 4,0% [271] und 37,2% [270], die der ORP-Veröffentlichungen zwischen 4,1% [279] und 22,1% [274]. Die Literaturübersicht der Gesamtraten und Differenzierung nach einzelnen Komplikationsarten im Vergleich zur eigenen Studie erfolgt in den Tabellen 17 (Seite 65) für die LRP und Tabelle 18 (Seite 66) für die ORP. Die meisten der in der Literaturübersicht dargestellten Raten liegen somit über unserem Ergebnis von 8,1%.

Der Beobachtungszeitraum für diesen Parameter ist der selbe wie bei den onkologischen und Inkontinenz-Daten, nämlich durchschnittlich 32 Monate bei einem Median von 28,8 Monaten. Dies ist in Hinsicht auf die herangezogenen LRP-Publikationen ein überdurchschnittlicher, auf die ORP-Untersuchungen vergleichbarer Wert. Auch die Anzahl der Charite-Operateure (insgesamt 9, davon 3 Gastärzte mit geringer Fallzahl) ist vergleichbar mit denen relevanter Publikationen. Zwar treten in den LRP-Studien mit Werten zwischen einem [271] bis 50 (an einer Multicenterstudie beteiligten) Operateuren [226] und bei der ORP einem einzigen, welcher mit 1000 Prostatektomien auch die individuell höchste Anzahl aufweist [278], und 18 Operateuren [278] größere Schwankungen auf. Die durchschnittliche Anzahl von Operateuren ist bei den herangezogenen Quellen jedoch der unserer Erhebung ähnlich, ebenso die gemittelte Anzahl von Prostatektomien je Arzt. Der Einfluß der Anzahl und des Erfahrungsstandes der Operateure auf die Komplikationsrate war in dieser Arbeit signifikant und ist auch in anderen Publikationen belegt [283].

Im Folgenden werden die eigenen Ergebnisse mit denen der relevanten in PubMed verfügbaren Veröffentlichungen zu den Ereignissen Tod, Thrombose/Embolie, Nervenläsion, Fistel/Abzeß, Ileus und anderen Komplikationen verglichen. Auf den Vergleich der Daten zu den im Ergebniskapitel dargestellten intraoperativen Läsionen (Sigmaperforation und Ureterläsion) wird verzichtet, da es sich bei diesen nicht um p.o. aufgetretene Komplikationen handelt.

Zur besseren Einschätzung der Literaturrecherche muß darauf hingewiesen werden, daß sich die Aussagen der verschiedenen Autoren zu den Komplikationsraten nur bedingt vergleichen

lassen. Zu berücksichtigen sind die z. T. unterschiedlichen Definitionen der Spät komplikation. In dieser Erhebung wurden sämtliche postoperativen Komplikationen ab dem 6. p.o. Tag, unabhängig von Art und Ausmaß, ausgewertet. In den zur Diskussion herangezogenen Artikeln sind unterschiedliche Zeitintervalle zur Evaluierung der Spät komplikationen verwendet worden,. Des weiteren erfolgte in einigen Publikationen lediglich die Einteilung in „Major“ und „Minor“ Komplikationen, unabhängig von deren p.o. Auftreten. Abschließend bleibt festzuhalten, daß in diesem Kapitel die Häufigkeit des Auftretens einzelner Spät komplikationen verglichen werden kann. Allerdings unterliegt der Vergleich dieses Parameters nur bedingt einer einheitlichen Norm.

5.5.1 Tod

Von insgesamt 15 Todesfällen war nur bei 3 von ihnen (0,3%) eine Spät komplikation der LRP als Todesursache gesichert. Die übrigen verstarben aus anderen Gründen. Ein Patient verstarb 18 Tage p.o. an einem Apoplex, ein weiterer 22 Tage p.o. an einer Lungenembolie und der Dritte am 33. p.o. Tag an den Folgen einer Rektumläsion mit Sepsis und Schocksymptomatik auf dem Boden einer rektovesikalen Fistel. Alle genannten Fälle traten im ersten Jahr seit Einführung der LRP an der Charite auf.

Die Mortalitätsraten der relevanten LRP-Studien liegen zwischen 0% [220,222,224,268-271,273] und 0,6% [272], die der ORP-Publikationen zwischen 0% [220,227,228,269,274-277,279] und 0,7% [220]. Da die meisten Studien wesentlich kleinere Kohorten aufweisen, ist unsere Rate von 0,3% bei 1000 Patienten als aussagekräftiger Wert für die Sicherheit der LRP an der Charite als chirurgische Alternative zu deuten.

5.5.2 Thrombose und Embolie

8 von 952 Patienten (0,8%) entwickelten eine Unterschenkelvenenthrombose, 3 Patienten (0,3%) eine Lungenarterienembolie. Sämtliche Fälle ereigneten sich zwischen dem 7. und 22. p.o. Tag und sind mittels i.v.-Heparin-Substitution erfolgreich therapiert worden.

Die Raten anderer LRP-Arbeiten liegen zwischen 0% [270,271,273] und 0,6% [224,226], die der ORP-Studien zwischen 0% [227,274,275] und 4,8% [220]. Im LRP-Vergleich sind die Werte dieser Arbeit leicht überdurchschnittlich, allerdings auch im Kontext unserer hohen Patientenzahl zu sehen. Die ORP-Veröffentlichungen beziffern z. T. deutlich höhere Werte bei ähnlicher bzw. wesentlich höherer Kohortengröße. Die Inzidenz der thrombotischen

Ereignisse beim offenen Verfahren ist merklich höher bei der retropubischen Methode mit Raten bis zu 4,8% [220]. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist die fehlende Manipulation der V. iliaca externa beim perinealen Verfahren. Die Steinschnittlage könnte begünstigend auf die Thrombosegefahr wirken.

5.5.3 Nervenläsion

34 von 952 Patienten (3,6%) zeigten neurologische Ausfallerscheinungen in den unteren Extremitäten. Im Konkreten lagen bei 21 Operierten Parästhesien bzw. Hypästhesien vor, 7 Patienten gaben persistierende Muskelschwäche an und insgesamt 6 Fälle zeigten eine Kombination aus sensiblem und motorischem Defizit im betroffenen Bein.

Andere LRP-Zentren geben Werte von 0,2% [273] bis 1,4% [224] an, ORP-Studien 0,1% [277] bis 2,5% [275]. Dabei reicht die Definition dieser Komplikation von einer isolierten Hypästhesie über ein motorisches Defizit bis zu der Kombination beider Symptome.

5.5.4 Fistel und Abzeß

Bei 11 Patienten (1,2%) traten Fisteln auf, deren genaue Art und Lokalisation aus Tabelle 12 (Seite 41) im Ergebniskapitel ersichtlich ist. 8 dieser 11 Patienten erhielten konsekutiv eine Ileostoma-Anlage. In 3 Fällen war der Defekt nur mittels einer Gracilis-Plastik zu beheben, eine rektovesikale Fistel machte eine Sigmateilresektion notwendig. Ein Patient mit einem Sigmaabzeß (0,1%) unterzog sich nach erfolgloser Inzision und Drainage ebenfalls einer Sigmateilresektion.

Die in der Literaturübersicht dargestellten Studien weisen mit Werten zwischen 0,1% [273] und 2,0% [224] für die LRP bzw. 0% [220,276] bis 4,6% [274] für die ORP vergleichbare bzw. höhere Raten dieser Komplikationsart als in dieser Erhebung auf und unterstreichen somit die gewebsschonende Eigenschaft der laparoskopischen Methode im Vergleich zum offenen Verfahren.

5.5.5 Ileus und Andere

Bei unseren Patienten trat in 3 Fällen (0,3%) ein Ileus auf. Bei zwei von diesen wurde ein paralytischer Dünndarmileus am 7. bzw. 8. p.o. Tag bestätigt und ist nach erfolgloser konservativer Therapie mit einer Laparotomie und Anlage eines doppelläufigen Ileostomas

behandelt worden. Ein Patient entwickelte nach intraoperativer Ileumperforation diese Symptomatik und ist 12 Tage p.o. einer Ileumsegmentresektion unterzogen worden. In der Literatur wurde nach einer LRP bei 0%-2,4% der Patienten ein Ileus beobachtet (Tabelle 17; Seite 63). Somit liegen unsere Ergebnisse im Bereich der international vorliegenden Daten. Nach der ORP betragen die Raten 0% bis 0,3% (Tabelle 18; Seite 64). Als weitere Komplikationen traten einseitige Urethrastrikturen (0,2%), Anastomoseninsuffizienz (0,2%), Peritonitis (0,1%), Pneumonie mit Pleuritis (0,1%) und Wundrevisionen, mit Sekundärnähten versorgt, auf (0,3%).

Im internationalen Vergleich liegen diese Raten unter denen der meisten anderen Prostatektomie-Zentren. So berichten Rassweiler et al. über eine Strikturrate von 5,3% in der LRP-Gruppe und sogar 16,0% in der R-ORP-Kohorte [269]. Arai et al. geben Werte von 1,4% für die Peritonitis bzw. 6,8% für die Anastomoseninsuffizienz an [270]. In einer Studie von Ruiz et al. traten bei 1,8% der T-LRP-Gruppe bzw. 1,2% der E-LRP-Gruppe Wundinfektionen mit konsekutiver Revision auf [272].

Abschließend läßt sich feststellen, daß die LRP als minimal-invasives Verfahren die auch in anderen chirurgischen Disziplinen bekannten Vorteile des im Vergleich zum offenen Verfahren reduzierten Gewebstraumas und der damit verbundenen kürzeren Rekonvaleszenzphase bietet. Des weiteren resultiert aus dem intraoperativ detailgetreueren Sichtfeld eine geringere Komplikationsrate hinsichtlich Blutungen und Perforationen. Der signifikant geringere Verbrauch von Opiaten und anderen Analgetika ist auch ein ökonomisch zu beachtender Faktor, der die höheren OP-Kosten der LRP im Verhältnis zum offenen Verfahren rechtfertigen kann. In gleicher Weise stellt die schnellere Reintegration der berufstätigen Patienten in das Arbeitsleben eine bedeutende gesamtwirtschaftliche Komponente dar. Die in umfassenden Life-Quality-Evaluierungen festgestellte geringe p.o. Schmerzsymptomatik und gute kosmetische Ergebnisse ergänzen neben den wichtigsten Follow up-Parametern wie niedrige Tumorrezidiv-, Inkontinenz- und Komplikationsrate die Argumentation für ein laparoskopisches Vorgehen bei der radikalen Prostatektomie.

Autor/ Jahr	N Patient	Zugang	Mortalität	Gesamt-Kompl.	Thromb./ Embolie	Fistel/ Abzeß	Ileus
Salomon L/ 2002 [220]	137	T-LRP	0%	5,1%	0,3%	0,3%	0%
Vallancien G/ 2002 [268]	813	T-LRP	0%	4,4%	0,07%	0,4%	---
Rassweiler J/ 2003 [269]	438	T-LRP	0%	9,4%	0,5%	1,6%	1,8%
Arai Y/ 2003 [270]	148	T-LRP	0%	37,2%	0%	1,4%	2,0%
Eden CG/ 2004 [271]	100	T-LRP	0%	8,0%	0%	---	1,0%
Ruiz L/ 2004 [272]	165	T-LRP	0,6%	11,5%	---	1,8%	2,4%
Goeman L/ 2006 [222]	550	E-LRP	0%	10,9%	---	0,2%	0,4%
Eden CG/ 2004 [271]	100	E-LRP	0%	4,0%	0%	1,0%	0%
Ruiz L/ 2004 [272]	165	E-LRP	0%	8,5%	---	1,2%	0,6%
Stolzenburg J/ 2006 [273]	900	E-LRP	0%	---	0%	0,1%	0%
Zorn KC/ 2007 [224]	300	Rob- LRP	0%	9,0%	0,6%	2,0%	---
Rassweiler J / 2007 [226]	5824	T/E/Rob -LRP	---	8,9%	0,6%	1,0%	---
Eigene Daten/ 2006	952	T-LRP	0,3%	8,1%	1,1%	1,3%	0,3%

T-LRP-transperitoneale LRP, E-LRP-extraperitoneale LRP, Rob-LRP-robotergestützte LRP

Tabelle 17: Literaturübersicht über p.o. Komplikationsraten bei LRP

Autor/ Jahr	N Patient	Zugang	Mortalität	Gesamt-Kompl.	Thromb./ Embolie	Fistel/ Abzeß	Ileus
Salomon L/ 2002 [220]	119	P-ORP	0%	4,2%	0,8%	0%	0%
Lance RS/ 2001 [227]	190	P-ORP	0%	11,7%	0%	1,6%	---
Harris MJ/ 2006 [228]	704	P-ORP	0%	5,8%	0,1%	0,3%	---
Gillitzer R/ 2004 [274]	630	P-ORP	0%	22,1%	0%	4,6%	0%
Brehmer B/ 2001 [275]	200	P-ORP	0%	8,0%	0%	1,5%	0%
Weldon VE/ 1997 [276]	220	P-ORP	0%	18,0%	1,5%	0%	0%
Salomon L/ 2002 [220]	145	R-ORP	0,7%	8,3%	4,8%	0,7%	0%
Rassweiler J/ 2003 [269]	219	R-ORP	0%	18,3%	2,3%	2,7%	0,5%
Kundu SD/ 2004 [277]	3477	R-ORP	0%	9,2%	1,3%	0,9%	0%
Lepor H/ 2001 [278]	1000	R-ORP	0,1%	6,6%	0,4%	---	0,2%
Augustin H/ 2003 [279]	1243	R-ORP	0%	4,1%	1,2%	0,2%	0,3%
Arai Y/ 2000 [280]	638	R-ORP	0,2%	20,2%	0,6%	0,3%	0%
Eigene Daten/ 2006	952	T-LRP	0,3%	8,1%	1,1%	1,3%	0,3%

P-ORP-perineale ORP, R-ORP-retropubische ORP, T-LRP-transperitoneale LRP, --- keine Angaben

Tabelle 18: Literaturübersicht über p.o. Komplikationsraten bei ORP

6 Zusammenfassung

Die laparoskopische radikale Prostatektomie (LRP) wird seit 1999 als operatives Standardverfahren zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms an der Klinik für Urologie der Charite Mitte durchgeführt. In dieser Dissertation wurden die Daten von 1000 LRP, zwischen Mai 1999 und Oktober 2004 durchgeführt, ausgewertet und mit aktuellen Studien verglichen. Es wurden als die drei Säulen der postoperativen Verlaufskontrolle 1. die biochemische Rezidivrate, in Korrelation zu den Parametern pT-Stadium, Resektionsstatus, Nerverhaltung, Gleason-Score-Summe und Ausgangs-PSA-Wert, 2. die Inkontinenzrate, in Bezug auf OP-Jahr, Operateur und Nerverhaltung und 3. Art und Häufigkeit aufgetretener Spät komplikationen ab dem 7. p.o. Tag erhoben und ausgewertet.

Das Alter unserer Patienten lag zum Operationszeitpunkt zwischen 37 und 75 Jahren bei einem Durchschnitt von 62 Jahren. Der BMI betrug im Durchschnitt 26,4, der mittlere Ausgangs-PSA-Wert lag bei 8,78 ng/ml. 55,2% der LRPs wurden mit einer pelvinen Lymphadenektomie durchgeführt. 295 Operationen (29,5%) erfolgten nerverhaltend. Die pathohistologische Auswertung ergab einen Anteil von 70,6% pT2, 29,4% pT3 und 0,4% pT4. 22,3% der Patienten hatten einen positiven Schnittrand (R1). Nach pT-Stadium differenziert betrug der R1-Anteil bei pT2-Patienten 13,9%, bei pT3-Patienten 55,1%. 41,5% der gewonnenen histologischen Präparate sind mit einer Gleason-Score-Summe von 4-6, 58,5% im Bereich 7-10 bewertet worden.

Von den 1000 Patienten konnten die Daten von 952 Personen (95,2%) für die Follow up-Auswertung der Inkontinenz und Spät komplikationen erhoben werden. In die Analysen der PSA-Progress-Raten flossen die Ergebnisse von 938 Fällen ein. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 32,0 Monate mit einem Median von 28,8 Monaten.

90,5% der beobachteten Patienten wies zum Evaluierungszeitpunkt kein PSA-Versagen auf mit rezidivfreien Raten zwischen 97,1% (pT2c) und 94,8% (pT2a) bzw. 80,3% (pT3a) und 72,4% (pT3b). Ebenso verdeutlichen die berechneten Mittelwerte bis zum erwarteten PSA-Versagen für die pT2-Gruppe mit 64 Monaten p.o. eine deutlich günstigere Prognose als für Patienten mit pT3a (53 Monate) und pT3b (49,8 Monate). Auch der Schnittrandbefund (R) besaß einen signifikanten Einfluß auf das Progressrisiko. Der Anteil der Patienten mit PSA-Versagen lag in allen Untergruppen (außer pT2c) bei R1 um 8-17% über denen mit R0. Gleiches gilt für die Gleason-Score-Summe. Als präoperativer Parameter hat der Ausgangs-PSA-Wert einen signifikanten Einfluß auf die PSA-Versagens-Raten. So liegt der PSA-

Progress-Anteil bei pT3a-Patienten mit einem Wert >7 ng/ml um 10,5% höher, bei pT3b-Patienten um 11,6% höher als bei der Gruppe < 7 ng/ml. Der Nerverhalt ist ebenfalls ein signifikanter Faktor hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit. Bis zu 21 Monate betrug die Differenz der Erwartungswerte bis zum PSA-Versagen zwischen Nerverhalt ja oder nein in der jeweiligen pT-Gruppe. Die multivariate Cox-Regression ergab für die Parameter pT-Stadium, Resektionsstatus und Gleason-Score-Summe einen signifikanten Einfluß auf das Progressrisiko. Die PSA-freien Überlebensraten der Charite-Patienten sind ähnlich bzw. unterdurchschnittlich im Vergleich zu anderen LRP- und ORP-Studien. Dies unterstreicht die onkologische Sicherheit der LRP. Allerdings existieren bisher keine Langzeitbeobachtungen von 10 oder mehr Jahren.

Die Inkontinenzrate beträgt 24%, wobei ein persistierender Vorlagenbedarf von 2 oder mehr Vorlagen/ Tag als Kriterium definiert worden ist. Hervorzuheben ist die Abnahme des Anteils Inkontinenter mit steigender Anzahl durchgeführter Eingriffe (OP-Jahr) und folglich zunehmender Erfahrung des Operateurs. Die Inkontinenzraten dieser Arbeit sind im Vergleich zu anderen LRP-Publikationen höher. Betont werden muss in diesem Kontext, daß die ausgewerteten Operationen für sämtliche 6 Urologen die jeweils ersten Eingriffe (initial 50-200 OPs je Operateur) darstellten. Ebenso müssen die unterschiedlichen Definitionen und Einteilung der Vorlagengruppen als relativierendes Kriterium einbezogen werden. Die Nerverhaltung hat einen signifikanten Einfluß auf die Inkontinenz. Deren Raten nehmen bei dieser OP-Methode deutlich ab.

Die Gesamtkomplikationsrate von 8,1% ist ähnlich bzw. unterdurchschnittlich im Vergleich zu relevanten LRP- und ORP-Veröffentlichungen,. Ebenso liegen Einzelkomplikationen an der Charite wie Fisteln/Abzesse (1,3%) und Thrombosen/ Embolien (1,1%), weltweit betrachtet, im unteren Bereich.

Die LRP wird zurecht als eine Optimierung der ORP angesehen, da sie bezüglich der onkologischen Ergebnisse als absolut gleichwertig und in Bezug auf die Morbidität sogar als leicht überlegene Methode gegenüber dem offenen Verfahren bezeichnet werden kann. Lediglich die Inkontinenzrate dieser Arbeit lag über der anderer LRP-Studien. Jedoch wurde auch bei diesem Parameter das Ansteigen der Lernkurve mit zunehmender Anzahl der Operationen deutlich. Die Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens beweist, daß die Technik der LRP ohne Einschränkung an nachfolgende Operateure weitergegeben werden kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit beweisen die an der Klinik für Urologie der Charite Mitte durchgeführte Methode der LRP als ein zuverlässiges Verfahren zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms.

7 Literaturverzeichnis

1. Quinn M, Babb P; Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part 1: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90:162-73
2. Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2006; 5. Ausgabe
<http://www.rki.de/krebsbericht>
3. Hölzel D; Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Fortschr. Med.* 109 1991; 26: 521-25
4. Breul J, Zimmermann F, Dettmar P et al.; Prostatakarzinom; Manual Urogenitale Tumoren; Tumorzentrum München; 2003
5. Statistisches Bundesamt Deutschland 2003.
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab/20.phb#Nicht>
6. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33
7. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101(10 Suppl);2371-490
8. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55;10-30
9. Sakr WA, Grignon DJ, Crissmann JD et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases: *In Vivo* 8 1994:439-443
10. Epstein JI, Steinberg GD, 1990. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 66(9): 1927-1932
11. Gronberg H, Damber L, Damber JE, 1986. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 77(1): 138-43
12. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990 (17); 337-347
13. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN et al. Family history and prostate cancer risk in black, white and asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995; 141; 732-740
14. Cui J, Staples MP, Hopper JL et al. Segregation analyses of 1476 population-based australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68; 1207-1218
15. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML et al. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62; 1425-1438
16. Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L et al. Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: A confirmatory study. *Urology* 2001; 57; 97-101
17. Gronberg H, Damber L, Damber JE et al. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: Support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997; 146; 552-557
18. Lin X, Tascilar M, Lee WH et al. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2001; 159; 1815-1826
19. Nelson WG, DeMarzo AM, DeWeese TL. The molecular pathogenesis of prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *Urology* 2001; 57; 39-45
20. Millar DS, Hafez KS, Stewart A et al. Prostate carcinoma presentation, diagnosis and staging. *Cancer* 2003; 98; 1169-1178
21. Donaldson L, Fordyce C, Gilliland F et al. Association between outcome and telomere DNA content in prostate cancer. *J Urol* 1999; 162; 1788-1792
22. DeMarzo AM, Marchi VL, Epstein JI et al. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155; 1985-1992
23. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988; 12; 619-633

24. Gomez SL, Le GM, Clarke CA, et al. Cancer incidence patterns in Koreans in the US and in Kangwha, South Korea. *Cancer Causes Control* 2003; 14; 167-174
25. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L et al. Cancer of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63; 963-966
26. Yu H, Harris RE, Gao YT 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; 76-81
27. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet* 2003; 361; 859-864
28. Fair WR, Fleshner NE, Heston W et al. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 1997; 50; 840-848
29. Fradet Y, Meyer F, Bairati I et al. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *Eur Urol* 1999; 35; 388-391
30. Ornish D. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174; 1065-1069
31. Stattin P, Adlercreutz H, Tenkanen L et al. Circulating enterolactone and prostate cancer risk: a Nordic nested case-control study. *Int J Cancer* 2002; 73; 634-638
32. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9; 795-804
33. Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM et al. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database. *Nutr Cancer* 1999; 33; 20-25
34. Severson RK, Nomura AM, Grove JS et al. A prospective study of demographics, diet and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989; 49; 1857-1860
35. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91; 317-331
36. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y et al. A prospective study of tomato products, lycopene and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94; 391-398
37. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato-sauce based entrees as a whole food intervention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93; 1872-1879
38. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90; 1219-1224
39. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81; 730-734
40. Cook NR, Le IM, Manson JE et al. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study. *Cancer Causes Control* 2000; 11; 617-626
41. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxy-vitamin D levels. *Cancer Causes Control* 2000; 11; 847-852
42. Corder EH, Guess HA, Hulka BS et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2; 467-472
43. Gross C, Stamey T, Hancock S et al. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Urol* 1998; 159; 2035-2039
44. Van Veldhuizen PJ, Taylor SA, Williamson S et al. Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. *J Urol* 2000; 163; 187-190
45. Schmitz-Dräger BJ, Eichholzer M, Beiche B et al. Nutrition and prostate cancer. *Urol Int* 2001; 67; 1-11

46. Hartmann TJ, Albanes D, Pietinen P et al. The association between baseline vitamin E, selenium and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7; 335-340
47. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90; 440-446
48. Hautmann R, Huland H. *Prostatakarzinom. Urologie*; 1. Auflage (1997) Springer Verlag; 230 ff
49. Müller-Lisse U.L., Hofstetter A. Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Der Radiologe* 2003; 43; 432-440
50. Luboldt HJ, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). *Urologe A* 2002; 41; 509-513
51. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324; 1156-1161
52. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R et al. The relationship of prostate-specific antigen to a digital examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1992; 69; 1195-1200
53. Müller-Lisse UL, Waidelich R. Diagnostik und Früherkennung des Prostatakarzinoms. In: Hofstetter A, Hrsg. *Prostatakarzinom. Fortschritte in Diagnostik und Therapie*. München: Urban & Vogel 2004; 23-25
54. Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology* 1989; 34; 10-12; discussion 46-56
55. Enlund A et al. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostate carcinoma. *Acte Radiol.*; 31; 597-600
56. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990; 300; 1041-1044
57. Adolphs HD. Screening , Diagnostik und Ausschlussdiagnostik urologischer Tumoren. Prostatakarzinom- rektale Palpation mit hoher Sensitivität. *Therapiewoche* 41 1991; 12; 735-740
58. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151; 1283-1290
59. Khan MA, Partin AW, Mangold LA. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathological stage, Gleason score and margin status for localized prostate cancer. *Urology* 2003; 62; 866-871
60. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45; 70-74
61. Polaschik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162; 293-306
62. Reissigl A. Screening und Prävention des Prostatakarzinoms. *Onkolge* 2000; 6; 90-96
63. Elgema A. The role of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. In: *Carcinoma of the Prostate Innovations in Management*. Springer Verlag 1996; 179-196
64. Wirth MP, Frohmüller HG. Prostate-specific antigen and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 1992; 22; 27-32
65. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273; 289-294
66. Schroder FH, Kranse R, Rietbergen J et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: an update. *Eur Urol* 1999; 35; 539-543

67. Haas GP, Montie JE, Pontes JE. The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol* 1993; 23; 337-347
68. Kleer E, Oesterling JE. PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20; 695-705
69. Hofer C, Sauerstein P, Wolter C et al. The value of free Prostate-specific antigen PSA (Hybritech Tandem E) in symptomatic patients consulting the Urologist. *Urol Int* 2000; 64; 18-23
70. Lein M, Stephan C, Jung K et al. Molekulare Formen des prostata-spezifischen Antigens und des humanen Kallikrein 2 als mögliche Indikatoren in der Prostatakarzinomdiagnostik. *Urologe A* 2000; 39; 313-323
71. Lujan M, Paez A, Sanchez E et al. Prostate specific antigen variations in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol* 1999; 162; 1311-1313
72. Luboldt H, Rübber H. PSA Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39; 22-26
73. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative biopsies. *J Urol* 1997; 158; 2180-2181
74. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 44; 150-151
75. Seaman E, Whang M, Olsson CA et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20; 653-663
76. Haese A, Graefen M, Palisaar J et al. Serummarker in der Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2003; 42; 1172-1187
77. Zacharias M, Jenderka KV, Heynemann H et al. Transrectal ultrasound of the prostate. Current status and prospects. *Urologe A* 2002; 41; 559-568
78. Hammerer P, Sparenberg A, Huland H. Digital rectal examination, imaging and random biopsy in identifying operable lymph-node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22; 281-285
79. Hammerer et al. Preoperative staging. In: Hofmann R, Heidenreich A, Moul JW, eds. *Prostate cancer: diagnosis and surgical treatment*. Heidelberg: Springer 2003; 82-86
80. Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ et al. Hypoechoic lesion of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Radiology* 1989; 170; 29-36
81. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994; 151; 99-102
82. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al. Random-systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142; 71-78
83. Merkle W. 3 D-Sonographie in der Urologie – Fortschritt oder Spielerei?. *Akt Urol* 1998; 29; 21-28
84. Lippmann HR, Ghiatas AA, Sarosdy MF. Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after negative digitally directed prostate biopsy. *J Urol* 1992; 147; 827
85. Norming U, Gustafsson O, Nyman CR et al. Fine-needle aspiration biopsy with a new fine-needle gun versus histological core in ultrasonically-guided transrectal biopsy for detection of prostate cancer. *Acta Oncol* 1991; 30; 155-157
86. Brenner DW, Ladaga LE, Fillion MB et al. Comparison of transrectal fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosis of prostate cancer. *Urology* 1990; 35; 381-384
87. Ma WX. Cytologic diagnosis of prostatic carcinoma by transrectal prostatic aspiration biopsy. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1989; 27; 660-663

88. Faul P. Die klinische Bedeutung der transrektalen Feinnadelbiopsie und zytologischen Diagnose des Prostatakarzinoms. Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms 1991; Springer-Verlag
89. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology 1995; 45; 2-12
90. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142; 71-75
91. Engelstein D, Mukamel E, Cytron S et al. A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. Br J Urol 1994; 74; 210-223
92. Narayan P, Jajodia P, Stein R. Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration. J Urol 1991; 145; 795-797
93. Terris MK. Sensitivity and Specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. Urology 1999; 54; 486-489
94. Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A et al. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4,0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff; Eur Urol 2001; 39; 131-137
95. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U et al. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. J Urol 1998; 159; 2023-2029
96. Altwein JE und Rübber H. Prostatakarzinom. In: Urologie. Enke, Stuttgart 1991; 3. Auflage
97. Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1995; 154; 1795-1797
98. Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Hum Pathol 1993; 24; 624-629
99. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol 1997; 157; 199-202
100. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program: Urology 2002; 60; 826-830
101. Weingärtner K, Gerharz EW et al. Prostatakarzinom. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1994; 119; 235-243
102. Breul J, Paul R. Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg. Prostatakarzinom. Heidelberg: Springer, 1999:61-70
103. Lee N, Fawaaz R, Olsson C.A.. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? A analysis based on 631 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48; 1443-1446
104. Miller K, Weißbach L. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. Urologe 1999; 38; 388-401
105. Cariou G, Vuong-Ngog P, Merran S et al. Correlations between radiography, ultrasonography, computedtomography and pathological findings in prostatic disease. Urology 1985; 26; 599-604
106. Bretan PN, Williams RD. Imaging techniques in the diagnosis and pelvic staging of prostate cancer. In: Bruce AW, Trachtenberg J: Adenocarcinoma of the prostate. Springer Verlag; 83-106
107. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. Am J Roent 1987; 149; 315-319

108. Breul F, Zimmermann P, Paul R. Manual Prostatakarzinom, Zuckschwerdt Verlag München 2003; 1-3
109. Heuck A, Scheidler J, Sommer B et al. MR - Tomographie des Prostatakarzinoms; Radiologe 2003; 43; 464-473
110. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol 1971; 156; 1969-1971
111. Golimbu M. CAT scanning in staging of prostatic cancer. Urology 1981; 18; 305-308
112. Bezzi M. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1,5 T. Radiology 1988; 169; 339-346
113. Hricak H. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. Radiology 1987; 162; 331-336
114. Wolf JS. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995; 153; 993-999
115. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. Urology 2001; 58; 843-848
116. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U et al. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. J Urol 2002; 167; 521-525
117. Djavan B, Seitz C, Marberger M. Minimal invasive treatment alternatives for localized prostate cancer. In: Schröder F; Recent advances in prostate cancer and BPH; Parthenon (London) 1999; 159-169
118. Djavan B, Susani M, Bursa B et al. Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen; Tech Urol 1999; 5; 139-142
119. Aus G, Abbou CC, Pacik D et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2001; 40; 97-101
120. Chapelon JY, Ribault M, Vernier F et al. Treatment of localized prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. Eur J Uktrasound 1999; 1; 31-38
121. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J et al. Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate. J Endourol 1993; 7; 249-253
122. Cox RL, Crawford ED. Complications of cryosurgical ablation of the prostate or treat localized adenocarcinoma of the prostate. Urology 1995; 45; 932-935
123. Chang Z, Finkelstein JJ, Ma H. Development of a high-performance multiprobe cryosurgical device. Biomed Instum Technol 1994; 28; 383-390
124. Dilliogluligil O, Leibman BD, Leibman NS et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy; J Urol 1997; 157; 1760-1767
125. Frohmüller H, Theiß M. 15-Jahres-Ergebnisse der radikalen Prostatektomie; Urologe A 1995; 34; 225-230
126. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases 1905. J Urol 2002; 167; 939-947
127. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases 1945. J Urol 2002; 167; 976-980
128. Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC. Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. J Urol 1987; 138; 823-827
129. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979; 121; 198-200

130. Gillitzer R, Melchior SW, Hampel C et al. Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. *J Urol* 2004; 172; 124-128
131. Graefen M, Hammerer PG, Haese A et al. Indikationsstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie. *Urologe* 2003; 42; 1203-1211
132. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152; 1850-1857
133. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162; 433-438
134. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997; 158; 1470-1475
135. Brehmer B, Borchers H, Kirschner-Hermanns R et al. Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. *Eur Urol* 2001; 40; 139-143
136. Da Pozzo LF, Francesca F, Colombo R et al. Pathologic features and clinical outcome after anatomic radical prostatectomy by transcoccygeal approach. *Urology* 1997; 49; 392-399
137. Schuessler WW, Kavoussi LR, Clayman RV et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. *J Urol* 1992; 147; 130 (abstract)
138. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997; 50; 854-857
139. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Preliminary evaluation after 28 interventions: *Presse Med* 1998; 27; 1570-1574
140. Guillonneau B, Rozet F, Barret E et al. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. *Urol Clin North Am* 2001; 28; 189-202
141. Vallancien G, Guillonneau B, Cathelineau X et al. Localized prostatic cancer: treatment with laparoscopic radical prostatectomy: study with 841 cases. *Bull Acad Natl Med* 2002; 186; 117-124
142. Guillonneau B, El-Fettouh H, Baumert H et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases at Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169; 1261-1266
143. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O et al. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. Technique and results after 100 cases. *Eur Urol* 2001; 40; 54-64
144. Rassweiler J, Marrero R, Hammady A et al. Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: ascending technique. *J Endourol* 2004; 18; 593-599
145. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1997; 50; 849-853
146. Bollens R, Vanden Bossche M, Roumeguere T et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. *Eur Urol* 2001; 40; 65-69
147. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H et al. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol* 2002; 20; 48-55
148. Stolzenburg JU, Ho KM, Do M et al. Impact of previous surgery on endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE). *Urology* 2005; 65; 325-331
149. Binder J, Kramer W: Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87; 408-410
150. Wolfram M, Brautigam R, Engl T et al. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: the Frankfurt technique. *World J Urol* 2003; 21; 128-132
151. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol* 2001; 165; 1964-1966
152. Tewari A, Peabody J, Sarle R et al. Technique of da Vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2002; 60; 569-572

153. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: The Mountsouris experience. *J Urol* 2000; 163; 418-422
154. Hoznek A, Salomon L, Olsson LE et al. Laparoscopic radical prostatectomy- The Creteil experience. *Eur Urol* 2001; 61; 617-622
155. Türk I, Deger S, Winkelmann B et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. *Eur Urol* 2001; 40; 46-52
156. Brown JA, Rodin D, Lee B et al. Transperitoneal versus extraperitoneal approach to laparoscopic radical prostatectomy: an assessment of 156 cases. *Urology* 2005; 65; 320-324
157. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169; 1689-1693
158. Su LM, Link RE, Bhayani SB et al. Nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: replicating the open surgical technique. *Urology* 2004; 64; 123-127
159. Eden CG, Cahill D, Vass JA et al. Laparoscopic radical prostatectomy: The initial UK series. *BJU Int* 2002; 90; 876-882
160. Hara I, Kawabata G, Miyake H et al. Feasibility and usefulness of laparoscopic radical prostatectomy: Kobe University experience. *Int J Urol* 2002; 9; 635-640
161. Tse E, Knaus R. Laparoscopic radical prostatectomy – results of 200 consecutive cases in a Canadian medical institution. *Can J Urol* 2004; 11; 2172-2185
162. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL et al. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long-term hazard rate observations and possibilities cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28; 39-45
163. Kupelian PA. Comparison of the efficiency of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20; 3376-3385
164. Deger S, Böhmer D. Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2001; 40; 181-184
165. Perez CA, Lee HK, Georgiou A et al. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26; 565-581
166. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS et al. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-/3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000; 55; 85-90
167. Van den Ouden D, Davidson PJT, Hop W et al. Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994; 151; 646-651
168. DEGRO R14. Radiotherapie des Prostatakarzinoms. Leitlinien in der Radioonkologie. 1998
169. Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337; 295-300
170. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al. Phase 3 trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15; 1013-1021
171. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50
172. DEGRO P1. Dosisspezifikation für die Teletherapie mit Photonenstrahlung. Leitlinien in der Radioonkologie. DGMP-Bericht Nr. 11 1998
173. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover TPH et al. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer* 1999; 3; 152-158

174. Peschel RE, Fogel TD, Kacinski BM et al. Iodine-125 implants for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11; 1777-1781
175. Böhmer D, Dinges S, Budach V. Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Onkologe* 2000; 6; 130-136
176. Critz FA, Levinson AK, Williams WH et al. Prostate specific-antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol* 1999; 161; 1199-1205
177. Critz FA, Levinson AK. 10-year-disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urol* 2004; 172; 2232-2238
178. Helgason AR, Fredrickson M, Adolfsson J et al. Decreased sexual capacity after external radiation therapy for prostate cancer impairs quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32; 33-39
179. Flanders S, Henning JM, Lubeck DP et al. A multivariate analysis of sexual function and bother in men treated with prostatectomy or irradiation for early stage prostate cancer: Quality of life results from the CAPSURE database. *J Urol* 1998; 159A; 219
180. Roach M, Chinn DM, Holland J et al. A pilot survey of sexual function and quality of life following 3D conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35; 869-874
181. Banker FL. The preservation of potency after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15; 219-220
182. Beard CJ, Lamb C, Buswell L et al. Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41; 257-262
183. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14; 449-453
184. Stock RG, Stone NN, Lannuzi C. Sexual potency following interactive ultrasound guided brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35; 267-272
185. Bonoit RM, Cohen JK, Miller RJ et al. Complications and adjuvant treatment after prostate brachytherapy. *J Urol* 1998; 159A; 64
186. Blasko JC, Ragde H, Luse RW et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer?. *Urol Clin N Am* 1996; 23; 633-650
187. Hofstetter A. Prostatakarzinom. *Fortschritte in Diagnostik und Therapie*. Urban & Vogel München 2004; 51-72
188. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology* 2002; 60; 645-649
189. Fiedler U, Wirth MP. Gen- und Immuntherapie beim Prostatakarzinom. *Urologe A* 2001; 40; 207-216
190. Tjota A, Zhang YQ. Adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 preventing and treating spontaneous pulmonary metastases of syngenic Dunning rat prostate tumor. *J Urol* 1991; 146; 177-183
191. Hautmann SH, Huland H. Local intratumor immunotherapy of prostate cancer with Interleukin-2 reduces tumor growth. *Anticancer Res* 1999; 19; 2661-2664
192. Maffezzini M, Simonato A. Salvage immunotherapy with subcutaneous rec. IL-2 and alpha-Interferon for stage D3 prostate carcinoma failing second-line hormonal treatment. *The Prostate* 1996; 28; 282-286
193. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154; 460-465
194. Allaf ME, Carter HB. Update on watchful waiting for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004; 14; 171-175

195. Droz JP, Flechon A, Terret C. Prostate cancer: management of advanced disease. *European Society for Medical Oncology* 2002; 89-94
196. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer J Clin* 1972; 22; 232-240
197. Miller K, Weißbach L. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 1999; 38; 632-639
198. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988; 7; 165-170
199. Garnick MB. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial. *Urology* 1986; 27; 21-28
200. Soloway MS, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71; 1083-1088
201. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficiency in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34; 405-417
202. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157; 439-444
203. Iversen P. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6,3 years of followup. *J Urol* 2000; 164; 1579-1582
204. Pavone-Macaluso M. Comparison of DES, CPA and MAP in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the EORTC. *J Urol* 1986; 136; 624-631
205. Eisenberger MA. Hormonal treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 340; 812-813
206. Prostate Cancer Trialists` Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 death in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346; 265-269
207. Iversen P. Orchiectomy and oestrogen therapy revisited. *Eur Urol* 1998; 34; 7-11
208. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C et al. Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167; 1670-1674
209. Harnett PR. Aminoglutethimide in advanced prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1987; 59; 323-327
210. Trachtenberg J, Halpern N, Pont A. Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 1983; 130; 152-153
211. Murphy GP. Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983; 51; 1264-1272
212. Wirth MP, Altwein JE. Chemotherapie beim Prostatakarzinom. *Urologe A* 1991; 30; 17-24
213. Schwarmborn J, Pfreundschuh M. Update Onkologie `92. Das Zeitalter der Metaanalysen. *Medizinische Klinik* 1992; 87; 646-660
214. Petrylak DP. Chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23; 10-13
215. Rassweiler J, Schulze M, Dogu T et al. Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol* 2004; 14; 75-82
216. Park S, Jaffer O, Lotan Y et al. Contemporary laparoscopic and open radical retropubic prostatectomy: Pathologic outcomes and kattan postoperative nomograms are equivalent. *Urology* 2007; 69; 118-122

217. Eden CG, Moon DA. Laparoscopic radical prostatectomy: minimum 3-year follow-up of the first 100 patients in the UK. *BJU Int* 2005; 97; 981-984
218. Egawa S, Arai Y, Kawakita M et al. Surgical outcome of laparoscopic radical prostatectomy: summary of early multiinstitutional experience in Japan. *Int J Clin Oncol* 2003; 8; 97-103
219. Galli S, Simonato A, Bozzola A et al. Oncologic outcome and continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy: 3 years` follow-up in a „second generation center“. *Eur Urol* 2006; 49; 859-865
220. Salomon L, Levrel O, De La Taille A et al. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002; 42; 104-111
221. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005; 174; 908-911
222. Goeman L, Salomon L, La De Taille A et al. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to a prospective evaluation of 550 patients. *World J Urol* 2006; 24; 281-288
223. Stolzenburg J, Rabenalt R, Do M et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the university of Leipzig experience of 1300 cases. *World J Urol* 2007; topic paper
224. Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: Functional and pathologic outcomes with Interfacial Nerve Preservation. *Eur Urol* 2007; 51; 755-763
225. Mottrie A, Van Migem P, De Naeyer G et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Oncologic and functional results of 184 cases. *Eur Urol* 2007; in press
226. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T et al. Laparoscopic radical prostatectomy- the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2007; 49; 113-119
227. Lance RS, Freidrichs PA, Kane C et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int* 2001; 87; 61-69
228. Harris MJ. The anatomic radical perineal prostatectomy: An outcomes-based evolution. *Eur Urol* 2007; 52; 81-88
229. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23; 7005-7012
230. Gillitzer R, Melchior SW, Thomas C et al. Krankheitsspezifische Überlebensraten nach radikaler perinealer Prostatektomie mit einem Follow-up von mindestens 5 Jahren. *Aktuel Urol* 2006; 37; Abstract
231. Zwergel U, Suttman H, Schroeder T et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA>20ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; in press
232. Khan MA, Han M, Partin AW et al. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology* 2003; 62; 86-91
233. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function („trifecta“). *Urology* 2005; 66; 83-94
234. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: Intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160; 2428-2434
235. Vis AN, Schroder FH, van der Kwast TH. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 50; 258-265
236. Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167; 528-534

237. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy-a population-based study. *Urology* 1999; 54; 301-307
238. Singh A, Fagin R, Shah G et al. Impact of prostate size and body mass index on perioperative morbidity after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173; 552-554
239. Brown JA, Rodin DM, Lee B et al. Laparoscopic radical prostatectomy and body mass index: an assessment of 151 sequential cases. *J Urol* 2005;173; 442-445
240. Han M, Partin AW, Piantadosi S et al. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166; 416-420
241. Kupelian P, Katcher J, Levin H et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am* 1997; 3; 78-81
242. Smith RC, Partin AW, Epstein JI et al. Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer and extensive capsular perforation. *J Urol* 1996; 156; 454-458
243. Ates M, Teber D, Gözen AS et al. Do tumor volume, tumor volume ratio, type of nerve-sparing and surgical experience affect prostate specific antigen recurrence after laparoscopic radical prostatectomy? A matched pair analysis. *J Urol* 2007; 177; 1771-1776
244. Palisaar RJ, Noldus J, Graefen M et al. Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure. *Eur Urol* 2005; 47; 176-184
245. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Schlesselman JJ et al. Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20; 1853-1858
246. Hara I, Kawabata G, Tanaka K et al. Oncological outcome of laparoscopic prostatectomy. *Int J Urol* 2007; 14; 515-520
247. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M et al. Prognostic impact of surgical margins in surgically treated prostate cancer: Multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology* 2005; 66; 1245-1250
248. Öbek C, Sadek S, Shenghan L et al. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54; 682-688
249. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002; 95; 1215-1219
250. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD et al. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43; 123
251. Hoznek A, Salomon L, Olsson LE et al. Laparoscopic radical prostatectomy. The Creteil experience ; *Eur Urol* 2001; 40; 38-45
252. Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R et al. Urinary continence and erectile function : A prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy; *Eur Urol* 2002; 42; 338-343
253. Tewari A, Srivastava A, Menon M et al. Prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003; 92; 205-210
254. Menon M, Srivastava A, Kaul S et al. Vattikuti institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results; *Eur Urol* 2007; 51; 648-658

255. Esposito M, Ahmed M, Dakwar G et al. Pure extraperitoneal laparoscopic robotic prostatectomy (EP-LRP): a large series experience; AUA Abstract [1148]
256. Harris MJ. Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimally invasive prostate cancer management. *Eur Urol* 2003; 44; 303-308
257. Eastham JA, Kattan MV, Rogers E et al. Risk factors of urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156; 1707-1713
258. Kao TC, Cruess DF, Garner D et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163; 870-871
259. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. *JAMA* 2000; 283; 354
260. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996; 29; 168-173
261. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE et al. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162; 433-438
262. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR et al. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. *J Urol* 1992; 147; 883-887
263. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS et al. Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1995; 45; 1000-1006
264. Steiner MS. Continence-preserving anatomical radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2000; 55; 427-435
265. Feneley MR, Gillat DA, Hehir M et al. A review of radical prostatectomy from three centers in the UK: clinical presentation and outcome. *Br J Urol* 1996; 78; 911-920
266. Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A et al. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy- Does it have an impact on urinary continence?. *J Urol* 2006; 176; 189-195
267. Kübler HR, Tseng TY, Sun L et al. Impact of nerve sparing technique on patient self-assessed outcomes after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 2007; in press
268. Vallancien G, Cathelineau X, Baumert H et al. Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: review of 1311 procedures at a single center. *J Urol* 2002; 168; 23-26
269. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: A comparative study at a single institution. *Clin Urol* 2003; 169; 1689-1693
270. Arai Y, Egawa S, Terachi T et al. Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: summary of early multi-institutional experience in japan. *Int J Urol* 2003; 10; 430-434
271. Eden CG, King D, Kooiman GG et al. Transperitoneal or extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: does the approach matter? *J Urol* 2004; 172; 2218-2223
272. Ruiz L, Salomon L, Hoznek A et al. Comparison of early oncologic results of laparoscopic radical prostatectomy by extraperitoneal versus transperitoneal approach. *Eur Urol* 2004; 46; 50-56
273. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M et al. Complications of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): prevention and management. *J Urol* 2006; in press
274. Gillitzer R, Melchior SW, Hampel C et al. Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. *J Urol* 2004; 172; 124-128
275. Brehmer B, Borchers H, Kirschner-Hermanns R et al. Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. *Eur Urol* 2001; 40; 139-143
276. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997; 158; 1470-1475

277. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE et al. Potency, continence and complications in 3477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172; 2227-2231
278. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J Urol* 2001; 166; 1729-1733
279. Augustin H, Hammerer P, Graefen M 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; 113-118
280. Arai Y, Egawa S, Tobisu K et al. Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in japan. *BJU Int* 2000; 85; 287-294
281. Blana A, Straub M, Wild PJ et al. Approach to endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): the impact of previous laparoscopic experience on the learning curve. *BMC Urol* 2007; 7: 11.
282. Vickers AJ, Bianco FJ, Gonen M et al. Effects of pathologic stage on the learning curve for radical prostatectomy: Evidence that recurrence in organ-confined cancer is largely related to inadequate surgical technique. *Eur Urol* 2008; in print
283. Vickers AJ, Bianco FJ, Serio AM et al. The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99; 1171-77

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeiten der pT-Stadien, n=1000

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „pT-Stadium“

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „R0“

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „R1“

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Nerve-sparing-nein“

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Nerve-sparing-ja“

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Gleason-Score-Summe niedrig“

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Gleason-Score-Summe hoch“

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Ausgangs-PSA-Wert-niedrig“

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Faktor „Ausgangs-PSA-Wert-hoch“

Abbildung 11: Inkontinenzraten nach OP-Jahr

Abbildung 12: Inkontinenzraten (2 oder mehr Vorl.) nach OP-Jahr und Operateur

Abbildung 13: Inkontinenzverlauf

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der Operationsarten

Tabelle 2: Beobachtungszeiträume (in Monaten) entsprechend den pT-Stadien, n=952

Tabelle 3: PSA-Progress nach RPE entsprechend den pT-Stadien

Tabelle 4: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien

Tabelle 5: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Schnitttrand

Tabelle 6: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Nerverhalt

Tabelle 7: Erwartungswerte für Gleason-Score-Summen-Gruppen in Monaten

Tabelle 8: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Gleason-Score-Summe

Tabelle 9: Erwartungswerte für Ausgangs-PSA-Wert-Gruppen in Monaten

Tabelle 10: Progress-Raten und Erwartungswerte nach pT-Stadien und Ausgangs-PSA-Wert

Tabelle 11: Risikoberechnung für PSA-Progress, n=938

Tabelle 12: Fistel-Komplikationen

Tabelle 13: Literaturübersicht über onkologische Ergebnisse bei LRP

Tabelle 14: Literaturübersicht über onkologische Ergebnisse bei ORP

Tabelle 15: Literaturübersicht über Inkontinenzraten bei LRP

Tabelle 16: Literaturübersicht über Inkontinenzraten bei ORP

Tabelle 17: Literaturübersicht über p.o Komplikationsraten bei LRP

Tabelle 18: Literaturübersicht über p.o Komplikationsraten bei ORP

Danksagung

Ich bedanke mich überaus herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Lein für die umfangreiche und kontinuierliche Unterstützung bei Anfertigung dieser Dissertation. Ohne seine engagierte Betreuung wäre das Erstellen und Auswerten einer solch komplexen Datenbank nur schwer zu realisieren gewesen.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Klinik für Urologie der Charite Mitte und allen weiteren an dieser Arbeit beteiligten Personen für ihre Hilfsbereitschaft. Im besonderen Maße seien Prof. Dr. Miller, Prof. Dr. Loening (emerit.), Prof. Dr. Schnorr, Prof. Dr. Jung, PD Dr. Deger und Dipl. Psych. Herr Droß erwähnt.

Nicht zuletzt Menschen in meinem persönlichen Umfeld haben Anteil an dieser Promotion, deren Fertigstellung ohne die Unterstützung meiner Familie nicht möglich gewesen wäre. Meiner Mutter, Isolde, und meinen Großeltern, Vera und Walter, widme ich diese Arbeit.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Ramin Mansour, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema -
Onkologische Langzeitergebnisse, Inkontinenz und Spätkomplikationen nach
transperitonealer laparoskopischer radikaler Prostatektomie, Follow up von 1000 Patienten,
operiert 1999-2004 an der Klinik für Urologie der Charite Mitte – selbst verfasst und keine
anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe
Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 1.06.2008

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Ramin Mansour, erkläre, daß die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema – Onkologische Langzeitergebnisse, Inkontinenz und Spätkomplikationen nach transperitonealer laparoskopischer radikaler Prostatektomie, Follow up von 1000 Patienten, operiert 1999-2004 an der Klinik für Urologie der Charite Mitte- meine erste und einzige Dissertation darstellt und ich zu keinem vorherigen Zeitpunkt weder mit dieser noch einer anderen Dissertation ein Promotionsverfahren beantragt, eröffnet oder abgeschlossen habe.“

Berlin, den 1.06.2008