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

DISSERTATION

# Evaluation der onkologischen Langzeitergebnisse nach transperitoneal laparoskopisch radikaler Prostatektomie

## *Retrospektive Studie an über 1800 Patienten in den Jahren 1999 – 2007 an der Klinik für Urologie der Charité Universitätsmedizin Berlin*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Herold

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Magheli

2. Prof. Dr. med. M. Lein

3. Prof. Dr. med. M. Schrader

Datum der Promotion: 01.02.2013

## Inhaltsübersicht

**Inhaltsverzeichnis……..IV**

**Abbildungsverzeichnis…….....VI**

**Tabellenverzeichnis……..VII**

**Abkürzungsverzeichnis……..VIII**

**1 Einleitung……1**

**2 Zielstellung……23**

**3 Patienten und Methodik…….24**

**4 Ergebnisse…….31**

**5 Diskussion…….52**

**6 Zusammenfassung……..74**

**7 Literaturverzeichnis……76**

**8 Veröffentlichungen…….98**

**9 Lebenslauf…….....99**

**10 Erklärung…….100**

**11 Danksagung……101**

**1 Einleitung ..... 1**
1.1 Epidemiologie und Altersverteilung ..... 1
1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms ..... 2
1.3 Lokalisation des Prostatakarzinoms ..... 4
1.4 Einteilung und Grading ..... 4
1.5 Screening, Früherkennung und Ausbreitungsdiagnostik ..... 5
1.5.1 Prostataspezifisches Antigen ..... 6
1.5.2 Digital-rektale Untersuchung (DRU) ..... 7
1.5.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS) ..... 8
1.5.4 Biopsie der Prostata ..... 8
1.5.5 Bildgebende Diagnostik ..... 9
1.5.6 Lymphknotenstaging ..... 10
1.6 Therapie des Prostatakarzinoms ..... 11
1.6.1 Das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom ..... 12
1.6.1.1 Die radikale Prostatektomie ..... 12
1.6.1.1.1 Die offene radikale Prostatektomie ..... 13
1.6.1.1.2 Die laparoskopisch radikale Prostatektomie ..... 14
1.6.1.2 Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ..... 15
1.6.1.3 Active Surveillance und Watchful Waiting ..... 17
1.6.1.4 Alternative Verfahren ..... 18
1.6.2 Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Prostatakarzinom ..... 19
1.7 Technik der LRP an der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte ..... 21

**2 Zielstellung ..... 23**

**3 Patienten und Methodik ..... 24**
3.1 Patientenzahl und Untersuchungszeitraum ..... 24
3.2 Datenerfassung und Auswertung ..... 24
3.3 Patientendaten ..... 29
3.4 Statistik ..... 30

**4 Ergebnisse ..... 31**
4.1 Deskriptive Patientenanalyse ..... 31
4.1.1 Verlaufsbeobachtungszeit ..... 31
4.1.2 Alter zum Operationszeitpunkt ..... 31
4.1.3 Präoperativer PSA-Wert ..... 32
4.1.4 Prostatavolumen und PSA-Dichte ..... 32
4.1.5 Body-Mass-Index ..... 33
4.1.6 Gleason-Score der Biopsie ..... 34
4.1.7 Klinisches Tumorstadium (cT-Stadium) ..... 34
4.1.8 Risikoklassifikation nach D`Amico ..... 35
4.1.9 Nerverhalt ..... 35
4.1.10 Durchführung einer peripheren Lymphadenektomie ..... 35
4.1.11 Pathohistologisches Tumorstadium (pT) ..... 36
4.1.12 Schnittrandbeurteilung ..... 36
4.1.13 Postoperativer pathohistologischer Gleason-Score ..... 37
4.1.14 Biochemisches Rezidiv (PSA ≥0,2 ng/ml) ..... 37
4.1.15 Postoperative Mortalität ..... 38
4.2 Prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren auf das progressionsfreie Überleben (univariate Cox-Regressions-Analyse, Kaplan-

Meier-Kurven) ..... 39
4.2.1 Prognostische Bedeutung des PSA-Wertes auf das progressionsfreie Überleben ..... 40
4.2.2 Einfluss des cT-Stadiums auf das progressionsfreie Überleben ..... 41
4.2.3 Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach Gleason-Score der Biopsie ..... 43
4.2.4 Progressionsfreies Überleben, stratifiziert nach der D`Amico Risikoklassifikation ..... 44
4.2.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score des Prostatektomiepräparates ..... 46
4.2.6 Einfluss des pT-Stadiums auf das rezidivfreie Überleben ..... 47
4.2.7 Einfluss des Schnittrandstatus auf das rezidivfreie Überleben ..... 49
4.3 Multivariate Analysen: Einfluss verschiedener Parameter auf das rezidiv-freie Überleben ..... 50

**5 Diskussion ..... 52**
5.1 Päoperative Daten ..... 52
5.2 Intraoperative Daten ..... 57
5.3 Postoperative Daten ..... 59
5.4 Kumulatives, biochemisch rezidivfreies Überleben und Mortalität ..... 62
5.5 Das biochemische Rezidiv, onkologische Ergebnisse ..... 64

**6 Zusammenfassung ..... 74**

**7 Literaturverzeichnis ..... 76**

**8 Veröffentlichungen ..... 98**

**9 Lebenslauf ..... 99**

**10 Erklärung ..... 100**

**11 Danksagung ..... 101**

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Bild zur Einteilung des Malignitätsgrades; eigene Darstellung ..... 25
Abbildung 2: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach RP ..... 39
Abbildung 3: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten ..... 40
Abbildung 4: Progressionsfreie Überlebensrate nach RP in Abhängigkeit vom PSA-Wert aufgeteilt in drei Untergruppen ..... 41
Abbildung 5: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach RP in Abhängigkeit vom cT-Stadium ..... 42
Abbildung 6: Rezidivfreie Überlebensrate nach RP in Abhängigkeit vom Biopsie-Gleason-Score ..... 44
Abbildung 7: Progressionsfreie Überlebensrate nach RP stratifiziert nach D`Amico ..... 45
Abbildung 8: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach RP in Abhängigkeit vom postoperativen Gleason-Score unterteilt in drei Untergruppen ..... 47
Abbildung 9: Rezidivfreie Überlebensrate nach RP stratifiziert nach pT-Stadium unterteilt in vier Untergruppen ..... 48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der AS-Parameter nach Hopkins, Toronto und den S3-Leitlinien.17
Tabelle 2: Der Gleason-Score, tabellarische Einteilung .....25
Tabelle 3: D`Amico-Risikoklassifizierung.....26
Tabelle 4: Beobachtungszeitraum .....31
Tabelle 5: Alter zum Operationszeitpunkt.....32
Tabelle 6: Präoperativer PSA-Wert .....32
Tabelle 7: Präoperativer PSA-Wert in drei Untergruppen aufgeteilt .....32
Tabelle 8: Prostatavolumen und PSA-Dichte.....33
Tabelle 9: BMI in Untergruppen aufgesplittet.....33
Tabelle 10: Body-Mass-Index.....33
Tabelle 11: Gleason-Score der Prostatabiopsie .....34
Tabelle 12: Klinisches Tumorstadium in cT1 - 3 unterteilt .....34
Tabelle 13: D`Amico Risikoklassifikation .....35
Tabelle 14: Nerverhalt, aufgeteillt in drei Untergruppen .....35
Tabelle 15: pLA-Anteil und positive oder negative Lymphknoten .....36
Tabelle 16: pT-Stadien in vier Untergruppen aufgeteilt .....36
Tabelle 17: Schnittrandstatus .....37
Tabelle 18: Gleason-Score des Prostatektomiepräparates .....37
Tabelle 19: Biochemisches Rezidiv .....37
Tabelle 20: Rezidivfreie Überlebenszeit in Jahren.....38
Tabelle 21: Mortalitätsursachen.....38
Tabelle 22: Überlebenswahrscheinlichkeit gesamt.....39
Tabelle 23: rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit gesamt.....40
Tabelle 24: Prognostische Bedeutung des PSA-Wertes für rezidivfreies Überleben.....41
Tabelle 25: Durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig .....42
Tabelle 26: Durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom ..43
Tabelle 27: Durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig .....45
Tabelle 28: Rezidivfreie Überlebensrate abhängig von der Risikoklassifikation nach D`Amico.....46
Tabelle 29: Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom postoperativen Gleason-Score .....47
Tabelle 30: Rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom pT-Stadium.....49
Tabelle 31: pT-Stadienbedingte rezidivfreie Überlebensrate nach 5, 8 und 10 Jahren .49
Tabelle 32: Durchschnittliches rezidivfreies Überleben in Monaten bezogen auf den Schnittrandstatus.....50
Tabelle 33: Rezidivfreie Überlebensrate in Jahren in Abhängigkeit vom Schnittrandstatus.....50
Tabelle 34: Cox-Regressions-Analyse der postoperativen Variablen und PSA-Werte..51

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AS | Active Surveillance |
| ASAP | Atypical Small Acinar Proliferation |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BPH | benigne Prostatahypersie |
| cT | Klinisches Tumorstadium |
| CT | Computertomographie |
| DES | Diethylstilbestrol |
| DRU | digitale rektale Untersuchung |
| 3D | dreidimensional |
| ELRP | extraperitoneal radikale Prostatektomie |
| f-PSA | freies PSA |
| FSH | follikelstimulierendes Hormon |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormon |
| Gy | Grey |
| HIFU | hochintensiver fokussierter Ultraschall |
| HR | Hazardratio |
| KI | Konfidenzintervall |
| LRP | laparoskopisch radikale Prostatektomie |
| M | Metastase |
| MAB | maximale Androgenblockade |
| MRT | Magnetresonanztomogaphie |
| N | Nodulus (Lymphknoten) |
| N+ | Tumorpositiver Lymphknoten |
| OP | Operation |
| ORP | Offene radikale Prostatektomie |
| PCa | Prostatakarzinom |
| pLA | pelvine Lymphadenektomie |
| PIN | Prostate Intraepitheliale Neoplasia |
| pT-Stadium | Pathologisches Tumorstadium |
| PSA | prostataspezifisches Antigen |
| %f-PSA | prozentuales freies PSA |
| R0 | tumorfreier Absetzungsrand |
| R1 | Tumorgewebe im Absetzungsrand |
| RALP | Roboterassistierte laparoskopisch radikale Prostatektomie |
| RP | radikale Prostatektomie |
| RPP | radikale perineale Prostatektomie |
| RRP | radikale retropubische Prostatektomie |
| TNM-Klassifikation | Tumor-, Nodulus-, Metastase-Klassifikation |
| TRUS | transrektaler Ultraschall |
| t-PSA | Gesamt-PSA |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| WW | Watchful Waiting |

# 1 Einleitung

Seit der Einführung des PSA-Tests hat sich das Prostatakarzinom (PCa) in der männlichen Bevölkerung der westlichen Welt zu einem Hauptgesundheitsproblem entwickelt. Jedes Jahr werden in Europa ca. 2,6 Millionen neue Karzinomfälle diagnostiziert. Für den onkologisch arbeitenden Urologen stellt dieser Tumor damit die größte Herausforderung dar.[1] Die Inzidenz hat inzwischen ein „epidemisches“ Niveau erreicht.[2]

## 1.1 Epidemiologie und Altersverteilung

In Deutschland ist das PCa mit 25,4 % die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung des Mannes noch vor dem Kolorektalen- und Bronchialkarzinom. Es treten etwa 58000 Neuerkrankungen pro Jahr auf.[3] Die stark altersabhängige Inzidenz beträgt 97,8 Neuerkrankungen auf 100000 Einwohner pro Jahr, wobei diese ab dem 55. Lebensjahr exponentiell ansteigt. Während im 60. Lebensjahr die Inzidenz bei 50 pro 100000 liegt, beträgt diese im 75. Lebensjahr schon 400 pro 100000 pro Jahr. Aktuell werden 10,4 % der Krebssterbefälle in Deutschland (im Jahr 2002: 11422 Fälle) durch das PCa verursacht, wodurch es zur dritthäufigsten Ursache von Krebstod beim Mann in Deutschland wird.[3] Das mittlere Sterbealter liegt bei 78 Jahren. Unter den urologischen Tumoren stellt das PCa die häufigste Todesursache dar. Ab dem 80. Lebensjahr ist es die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt.[4]

Das PCa ist mit einem medianen Alter von 71 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Malignom des älteren Mannes.[5] Weniger als 1 % der PCas werden vor dem 40. Lebensjahr und weniger als 8 % vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert. Die wenigen im jüngeren Alter festgestellten Karzinome sind meist hochmaligne, undifferenzierte Tumoren mit hoher Metastasierungsneigung.[6]

Im Vergleich zu anderen Ländern der Europäischen Union liegen die in Deutschland ermittelten Erkrankungsraten für Prostatakrebs im oberen Bereich. Die höchsten Raten finden sich in Schweden und Finnland, die niedrigsten in Griechenland, Polen und Lettland. Betrachtet man die Prävalenz weltweit, so zeigen sich die geographischen und ethnischen Unterschiede noch deutlicher: die niedrigste Prävalenz liegt bei ca. 12 % in Asien, die höchste mit über 30 % bei der schwarzen Bevölkerung in den USA.[7] Hierbei muss allerdings bedacht werden, dass in den westlichen Industrieländern aufgrund des höheren Durchschnittsalters wesentlich mehr Männer das Erkrankungsalter erreichen

und sowohl die Diagnostik als auch die statistische Datenerfassung besser sind. In den USA wurden über 200.000 neue Fälle von Prostatakrebs im Jahr 2001 festgestellt. Das PCa ist hier die zweithäufigste Ursache des Krebstodes beim Mann.[8,9] In den USA wurden Langzeitstudien mit den größten Kohorten aller westlichen Industrienationen durchgeführt. Es zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz des PCa um 85 % zwischen 1987 und 1992. Auch in Deutschland erhöhte sich die Zahl der Neuerkrankungen zwischen 1980 und 2002 von 17000 auf über 48000 pro Jahr. Damit direkt korrelierend ist einerseits die Einführung und Optimierung der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Screening-Methode und andererseits die gestiegene Lebenserwartung.[8,10] Seit der Einführung des Screening-Verfahrens verlagerte sich ebenfalls die Tumorstadienverteilung hin zu lokal begrenzten Tumoren bei der Erstdiagnose, und der Anteil der bei Diagnosestellung bereits metastasierten PCas verringerte sich.[8,11] Die 5-Jahres-Überlebensrate des lokal begrenzten PCa hat sich in den USA seitdem von 70 % in den Jahren von 1973-77 über 94 % von 1988-89 auf aktuell fast 100 % erhöht.[12]

## 1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die Ätiologie des PCa ist in der Vergangenheit intensiv untersucht, aber letztlich nicht endgültig geklärt worden. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, wobei zahlreiche Variablen, wie etwa Alter, Rasse, Ernährung und Umwelteinflüsse, endokrine und virale Faktoren sowie die Familiengeschichte als Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.[7] Testosteron hat einen nachgewiesenen, begünstigenden Einfluss auf das Wachstum von bestehenden PCas. Es scheint allerdings bei der Entstehung des PCa keine wesentliche Rolle zu spielen.[13] Einer der größten Risikofaktoren ist das Alter. In zahlreichen Studien konnte die Determinierung einer hereditären Komponente belegt werden. 15 % der Männer mit PCa haben einen Verwandten ersten Grades mit der gleichen Erkrankung, verglichen mit etwa 8% in der Gesamtbevölkerung. Das Risiko erhöht sich um das 5- bis 11-Fache, wenn zwei oder mehr direkt Verwandte erkrankt sind.[14-16] Die Ursachen für die Entstehung eines PCa liegen in diversen Gendefekten, die meist familiär prädisponiert auftreten.[17-20] Es wurden Gendefekte auf den Chromosomen 1, 7, 10, 13 und 16 beschrieben. So kommen bei Erkrankten unter anderem diverse Mutationen des Androgenrezeptors vor. Eine reduzierte Aktivität der 5-α-Reduktase Typ II hingegen verringert das Risiko zur Entwicklung eines Karzinoms.[21] Des Weiteren ist eine Inaktivierung verschiedener

Tumorsuppressorgene mit der Entstehung von PCas in Verbindung gebracht worden. Auf der anderen Seite trägt eine Überfunktion von Onkogenen zur Tumorentstehung bei.[22,23] Einen großen Beitrag leisten nach neuestem Stand der Wissenschaft auch Entzündungsprozesse, aus denen präneoplastische oder neoplastische Läsionen hervorgehen.[17]

Die ethnische Zugehörigkeit hat ebenfalls Einfluss auf die Entstehung eines PCa. Dies verdeutlichen die schon oben erwähnten Daten aus Europa mit einem Nord-Süd-Gefälle und v. a. die US-amerikanischen Inzidenzraten: Afroamerikaner haben mit 271 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner ein deutlich erhöhtes Risiko im Vergleich zu Kaukasiern mit 176 pro 100000.[9] Immigration in ein Land mit einem dem US-amerikanischen vergleichbaren Gesundheitssystem führt bei den Immigranten zu einem Anstieg der PCa-Erkrankungsraten, wie z.B. bei in die USA immigrierten Südostasiaten.[24,25] Diese Studien unterstreichen, dass neben den genetischen Faktoren Umwelteinflüsse und andere exogene Faktoren wie z.B. Ernährungsgewohnheiten eine erhebliche Rolle bei der Entstehung des PCa spielen. In den westlichen Industrienationen ist die Ernährung zugunsten tierischer Fette verschoben und erhöht somit, wie in mehreren Studien gezeigt wird, das Risiko für die Entstehung eines PCa um 1,8- bis 2,9-Fache.[26] Auch das Risiko für einen Tumorprogress bei bestehender Erkrankung potenziert sich um den Faktor 2,5 bis 3.[27] Eine vegetarische Ernährung hingegen scheint den PSA-Wert zu senken.[28] Ebenfalls konnte eine Korrelation zwischen konsumiertem Fettanteil und PSA-Verlauf beim bestehenden PCa verzeichnet werden. Inwieweit sich diese Beobachtungen auf das Gesamtüberleben oder tumorspezifische Überleben auswirken, ist allerdings nicht hinreichend geklärt. Es wird angenommen, dass die in Asien niedrige Inzidenzrate des PCa zumindest teilweise auf die zur westlichen Welt differierende Ernährung mit dem hohen Gehalt an Phyto-Östrogenen, wie Ligane in Sojabohnen, Körnern und Leinsamen und Flavone/Isoflavone in Obst und Gemüse zurückzuführen ist. Die Phyto-Östrogene erwirken beim PCa einen antiöstrogenen Effekt am Östrogenrezeptor, eine gesteigerte Apoptoserate und eine Downregulation der Neo-Angiogenese in Verbindung mit einer Abnahme der zirkulierenden Androgene.[29,30] Viele weitere Ernährungskomponenten wie Lykopin aus Tomaten, ein antioxidativ wirkendes Karotinoid,[31] Selen, ein Spurenelement mit immunaktivierender und apoptoseinduzierender Wirkung,[32] und die Vitamine A, E und D stehen wahrscheinlich in inverser Relation zur Entstehung des PCa.[33-36] Diese Fakten unterstreichen die erhebliche Rolle von exogenen Faktoren auf

die Tumorentstehung und -progression, auch wenn die molekularen Wirkmechanismen bisher nicht im Detail geklärt sind.

## 1.3 Lokalisation des Prostatakarzinoms

Die Prostata ist eine exokrine Drüse mit in die Urethra mündenden Ausführungsgängen. Aus histologischer Sicht besteht sie aus 30 - 50 tubulo-alveolären Drüsen mit zumeist einschichtig, hochprismatischem Epithel, je nach Funktionszustand aber auch mit mehrschichtigem Epithel. Das PSA und die prostataspezifischen sauren Phosphatasen werden hier produziert.[37] Die periphere Zone enthält den größten Anteil des Drüsengewebes. Ein Drüsengewebsanteil von 5 - 10 % findet sich in der Transitionalzone. Sie besteht aus Drüsen lateral des Colliculus seminalis und entspricht der inneren Zone. Die fast drüsenfreie anteriore, fibromuskuläre Region reicht vom Sphincter internus am Blasenhals bis zum Sphincter externus an der Prostataspitze. Das PCa entsteht in bis zu 90 % in der peripheren Zone, in bis zu 25 % in der Übergangszone, der so genannten Transitionalzone, und nur ein geringer Prozentsatz entsteht in der zentralen Zone der Drüse.[38-40] Die zu Beginn der Erkrankung zumeist sehr gering ausgeprägte Symptomatik erklärt sich durch die späte Kompression der Urethra. Neuere Erkenntnisse zeigen eine Tendenz der PCas, multifokal und unabhängig voneinander zu wachsen.[41]

Die Infiltration und der Durchbruch der Prostatakapsel mit Befall der Samenblasen und auch des Beckenbindegewebes so wie die meist spät auftretende Infiltration in Harnröhre, Harnblase und Rektum sprechen für die Malignität des PCa. Die lymphogene Metastasierung betrifft vor allem die pelvinen (obturatorischen und iliakalen) Lymphknoten, hämatogene Metastasen finden sich meist im Skelettsystem. Hier sind zunächst Becken und Wirbelsäule betroffen.[42]

## 1.4 Einteilung und Grading

Das PCa wird nach der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodulus, Metastase) in die entsprechenden Tumorstadien eingeteilt.[43] Der eigentliche Vorläufer des invasiven Adenokarzinoms ist die Prostate Intraepithelial Neoplasia (PIN). Die PIN tritt in der Peripherie und in der Transitionalzone der Prostata auf und ist durch Proliferation des luminalen Epithels (androgen-abhängig) charakterisiert. Im Verlauf der Progression entwickelt das PCa eine enorme Heterogenität und ein multifokales Muster. Gleason entwickelte in den 60er Jahren ein Klassifizierungssystem, in dem das Endresultat die

Summe der dominanten Formen (1 - 5) und der sekundären Formen (1 - 5) des Karzinoms ist. So kann der Grad zwischen 2 (1 + 1) und 10 (5 + 5) liegen. Der Gleason-Score ist das für das Grading des PCa am häufigsten angewandte System.[44] Fortgeschrittene PCas korrelieren generell mit einem höheren Gleason-Score.[45] In neuester Zeit wurde von den führenden Uropathologen in einer Konsensuskonferenz die Einführung eines tertiären Gleason-Grades für Prostatektomiepräparate propagiert.[46] Ein tertiärer Gleason-Grad liegt vor, wenn eine dritte, höher als die erste und zweite Gleason-Komponente vorliegt, aber weniger als 5 % des Tumors betrifft. Mehrere Studien belegten, dass dieser tertiäre Gleason-Grad relevanten, negativen Einfluss auf das biochemisch progressionsfreie Überleben und auf die Organbegrenztheit des Tumors hat.[47-52] Ein tertiärer Gleason-Grad 4 ist mit einer Prognose assoziiert, welche eher zwischen der Prognose, der Summe des primären und sekundären Gleason-Grades und der der Summe des primären und tertiären Gleason-Grades liegt. Bei einem tertiären Gleason-Grad 5 ist die Prognose vergleichbar mit der Summe des primären und tertiären Gleason-Grades.[46,53-55]

## 1.5 Screening, Früherkennung und Ausbreitungsdiagnostik

Die systematische Untersuchung asymptomatischer Männer mit vorhandenem Risiko bezeichnet man als Screening bzw. Früherkennung. Dies hat zum Ziel, den Tumor in einem frühen, organbegrenzten Stadium zu erfassen, bevor das Auftreten von Symptomen wie Hämaturie, Impotenz, Hämospermie oder Miktionsstörungen auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium hinweisen oder sogar Knochen- bzw. Beckenschmerzen für eine ossäre Metastasierung sprechen.[56] Die Screeninguntersuchung ermöglicht es, den Tumor in einem frühen Tumorstadium zu entdecken und diesen kurativ zu therapieren.[57] Zu einer solchen Screening-Untersuchung gehören die laborchemische Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und seiner Unterfraktionen im Serum, die digitale rektale Untersuchung (DRU) sowie der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS).[58] Liegt hier ein suspekter Befund vor, erfolgt die Prostatastanzbiopsie. Bei pathohistologischem Vorliegen eines PCa schließt sich ggf. eine weitere Ausbreitungsdiagnostik an. Zu dieser Ausbreitungsdiagnostik gehören die bildgebenden Verfahren wie die Magnetresonanztomographie, Computer-tomographie oder Skelettszintigraphie sowie unter Umständen die pelvine Lymphadenektomie (pLA). Ab dem 50. Lebensjahr, bei Männern mit familiärer Disposition ab dem 45. Lebensjahr, empfiehlt die Deutsche

Gesellschaft für Urologie eine jährliche Untersuchung mit PSA-Bestimmung, DRU und TRUS.[59] Die Kombination genannter Verfahren erhöht die Erkennungsrate des PCa um das Vierfache bei zusätzlicher PSA-Bestimmung zur DRU[60] und um den Faktor 10 bei Durchführung von PSA-Bestimmung, DRU und TRUS[61] und ist somit der singulären Tastuntersuchung, wie es die Leitlinie der gesetzlichen Krankenkasse vorsieht, deutlich überlegen.

### 1.5.1 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease und ist ein prostatagewebspezifischer Marker. Es wird von den epithelialen Zellen der Prostata gebildet und in das Lumen der Ductuli sezerniert. Unter den Tumormarkern des PCa hat das PSA die größte klinische Bedeutung, sowohl in der Früherkennung, beim Staging, als auch in der Tumornachsorge.[62] Die physiologische Hauptfunktion besteht in der Verflüssigung des Ejakulats bei der Ejakulation.[63] Da der Serumspiegel des PSA neben malignen Prozessen auch nach mechanischer Manipulation wie DRU, Biopsie, Zystoskopie, transurethraler Resektion, Radfahren oder Orgasmus und auch bei entzündlichen Prozessen sowie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) erhöht sein kann, ist das PSA kein karzinomspezifischer Marker. In Spezifität und Sensitivität ist das PSA als unabhängige Variable allerdings der DRU und TRUS überlegen.[64,65] Aktuell wird eine Senkung des Grenzwertes von 4ng/ml Gesamt-PSA (t-PSA) auf 3 bzw. 2 ng/ml diskutiert, da bei negativer DRU und einem t-PSA-Serumwert im Bereich von 2 und 4 ng/ml die Wahrscheinlichkeit an einem PCa erkrankt zu sein noch bei 20 % liegt.[66] Das kumulative Siebenjahresrisiko an einem PCa zu erkranken lag bei Männern mit einem PSA-Wert zwischen 3 und 6 ng/ml bei 34 %, bei Männern im Bereich zwischen 6 und 10 ng/ml bei 44 und bei Männern im Bereich >10 ng/ml bei 71 %.[67] Lokal begrenzt sind 75 % der mittels PSA-Titeranstieg diagnostizierten Karzinome.[64] Steigt der Wert auf über 10 ng/ml, sind es nur noch 30 %.[68]

Im Alter ist der PSA-Serum-Wert physiologisch durch die altersbedingte BPH erhöht. Zur weiteren Sensitivitätssteigerung können altersspezifische PSA-Grenzwerte herangezogen werden. So können unnötige Biopsien bei älteren Patienten vermieden werden.[69] Da bei einer BPH bei bis zu 33 % der Patienten der PSA-Wert über 10 ng/ml liegen kann,[70] fanden Modifikationen der PSA-Bestimmung statt, um diese zu optimieren. Die Bestimmung des prozentualen freien PSA (%f-PSA) ist hier eine

anerkannte Methode. Es leitet sich aus dem Quotienten von freiem PSA (f-PSA) und Gesamt-PSA (t-PSA) her.[71] Bei einem PCa ist dieser Parameter erniedrigt. Als Grenzwert wird im Intervall zwischen 4 und 10 ng/ml eine Schwelle von 15 %f-PSA angegeben,[72] im Intervall zwischen 2,6 und 4 ng/ml von 27 %f-PSA.[73] So reduziert sich die Anzahl der Biopsieproben pro Patient im Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml t-PSA,[74] und 90 % der tatsächlich vorhandenen Karzinome konnten mittels Biopsie diagnostiziert werden.[73] Es erhöht sich somit die Sensitivität des Tumormarkers[72] wie auch die Spezifität im Bereich von 4 - 10 ng/ml t-PSA.[75] Zur effektiven Diagnostik kann des Weiteren die PSA-Anstiegsrate genutzt werden. Als karzinomverdächtig gilt hier ein Anstieg von 0,75 ng/ml/Jahr, allerdings nur bei Verwendung desselben Assays.[69] Mittels altersspezifischer PSA-Grenzwerte können sowohl die im Alter physiologisch erhöhten PSA-Serumspiegel, bedingt durch die altersbedingte BPH, besser eingeschätzt werden, als auch die Sensitivität bei jüngeren Patienten mit suspekten PSA-Werten erhöht werden. Es können so unnötige Biopsien und die Detektion insignifikanter Karzinome des älteren Mannes, die einen Einfluss auf das Überleben haben, vermieden werden.[69]

### 1.5.2 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU gilt als Basisuntersuchung zur Entdeckung des PCa, obwohl ihr Aussagewert limitiert ist. Sie ist nach der Blutentnahme für den PSA-Wert durchzuführen, um ein mögliche artifizielle Erhöhung der Werte durch Manipulation des Organs zu verhindern. Die DRU ist preisgünstig, wird in der Regel gut toleriert und ist einfach ohne Apparatur von jedem Urologen ausführbar. Auf Grund einer suspekten DRU ist eine weitere Diagnostik (Biopsie) unabhängig vom PSA-Wert angezeigt. Die DRU wird in Steinschnittlage, Seitenlage oder beim stehenden sich nach vorne überbeugenden Patienten durchgeführt. Bei der Untersuchung ist auf die Größe, die Konsistenz, die Druckschmerzhaftigkeit und das Vorhandensein von tumorverdächtigen Indurationen sowie auf die Verschieblichkeit der Rektummukosa zu achten. Sind knotige Areale, Indurationen oder andere oberflächliche Unebenheiten zu ertasten, spricht man von einem positiven Tastbefund. Karzinomspezifisch sind diese Befunde jedoch nicht.
Die Mehrzahl der Karzinome befindet sich wie oben erwähnt in der peripheren Zone. Zentrale oder sich in der Transitionalzone befindende PCas können so allerdings nicht beurteilt werden.[76] Die Karzinomdetektionsrate bei beschwerdefreien Männern mittels

der DRU ist gering und liegt bei 0,1 - 4 %.[77,78] Für Organ-überschreitende Tumoren hat die DRU hingegen einen guten positiven Vorhersagewert (80 - 93 %).[79] In einer großen internationalen Studie bei 6630 Männern wurden 18 % der PCas nur mittels DRU diagnostiziert, wobei hiervon jedoch 50 % bereits organüberschreitend waren.[64,80] Bei stanzbioptisch gesichertem PCa mit suspektem PSA-Wert und/oder suspektem TRUS-Befund zeigten 23 - 45 % der Männer unauffällige DRU-Ergebnisse.[57]

### 1.5.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Zum Erkennen von Detailveränderungen ist die hochauflösende, transrektale Sonographie (TRUS) hilfreich. Die Prostata wird in transversaler und in sagittaler Ebene beurteilt. So erfolgt eine differenzierte Darstellung des Organs in seiner Größe und seines Volumens mit der Formel: Länge x Breite x Höhe x 0,52 sowie der Kontur und der umliegenden Strukturen. Als typisches Zeichen für Malignität gelten echoarme Zonen. Diese enthalten in 20 - 30 % der Fälle maligne Zellen[2] und sind somit nicht malignomspezifisch. Echoarm erscheinen auch Hyperplasien, entzündliche Bereiche und Atrophien.[81] Würde man jedoch nur echoarme Bezirke biopsieren, so übersähe man 25 % der Karzinome,[82] 12 - 28 % der Karzinome stellen sich isodens dar,[83-85] möglich ist auch eine hyperdense oder inhomogene Struktur. Wichtig ist der transrektale Ultraschall als Hilfestellung bei der Entnahme der Prostatabiopsien und stellt hier den Goldstandard in der Diagnostik des PCa dar.[85,86]
Im Rahmen des präoperativen Tumorstagings wird inzwischen routinemäßig der TRUS zur Bestimmung des Tumor- und Prostatavolumens und einer möglich bestehenden Kapselüberschreitung oder Infiltration der Samenblasen eingesetzt.

### 1.5.4 Biopsie der Prostata

Zur Sicherung der histopathologischen Diagnose ist bei einem Verdachtsfall eines PCa, d.h. bei positiver DRU, einem suspekten PSA-Wert oder suspektem TRUS-Befund, die Prostatabiopsie indiziert. Hier ist die ultraschallgestützte transrektale Prostatastanzbiopsie mit einer lateral gelegenen 18G-Biopsienadel der Goldstandard und erlaubt bei Patienten mit palpatorisch auffälliger Prostata eine höhere Sensitivität als die digital gestützte Prostatabiopsie.[85,87,88] In Einzelfällen kann es jedoch sinnvoll sein, palpatorisch suspekte Areale digital gestützt zu biopsieren, da diese Auffälligkeiten nicht unbedingt transrektalsonograpisch suspekt erscheinen. Alternativ bietet sich hier

eine technische Weiterentwicklung des Ultraschalls, die sogenannte Elastographie an. Hierbei wird zusätzlich zum konventionellen Ultraschall simultan die Konsistenz der Prostata untersucht und auf dem Untersuchermonitor dargestellt.[89]

Ein weiteres Verfahren stellt die transrektale Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) dar, welche auf identische Art und Weise entnommen werden kann. Die FNAB hat eine hohe Sensitivität von 95 % und Spezifität von >95 %,[90,91] hat sich im klinischen Alltag aber nicht durchgesetzt, da es für reproduzierbare Ergebnisse eines sehr erfahrenen Zytologen bedarf und eine der wichtigsten Informationen bei dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms, das Gleason-Grading, mit Gewebe aus einer FNAB nicht geliefert werden kann.

Kontrovers wird die Anzahl der entnommenen Biopsien diskutiert. In verschiedenen Studien steigt die Anzahl positiver Befunde mit der Menge der entnommen Stanzzylinder, so dass aktuell die allgemeine Empfehlung lautet, 10 - 12 Biopsien zu entnehmen. Die Prostatastanzbiopsien erfolgen nach einem festen Schema aus den verschiedenen Regionen des Organs beidseits der Basis, dem medialen Anteil und dem Apex.[92-95] Sie wird randomisiert und gezielt in suspekten Arealen durchgeführt. Die Sensitivität beträgt etwa 60 % bei der Erstbiopsie.[96] Liegt in der ersten Serie eine high grade PIN oder eine Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) vor oder kommt es im weiteren Verlauf zu einem suspekten PSA-Verlauf, so soll nach sechs Monaten eine Rebiopsie erfolgen.[97] Es zeigt sich bei 42 - 48 % der Patienten mit ASAP in der ersten Biopsieserie ein invasives Karzinom in der Kontrollbiopsie.[98,99] Bei Patienten mit high grade PIN liegt die Rate an invasiven PCa's in der Kontrolle bei 35 - 47 %.[98,100] Bei Patienten mit Zeichen beider Atypien liegt das Risiko bei 57 %.[98]

Als mögliche Komplikationen der Stanzbiopsie treten Harnwegsinfektionen, Hämaturie, Blutauflagerungen auf dem Stuhl, Hämospermie, obstruktive Miktionsbeschwerden und Dysurie in 10 - 49 % der Fälle auf. Schwerwiegende Komplikationen wie Sepsis, Abszesse der Prostata, Prostatitis, Epididymitis oder starke rektale Blutungen kommen in <1 % vor.[101]

### 1.5.5 Bildgebende Diagnostik

Die Knochen stellen mit über 90 % die häufigste Lokalisation primärer Fernmetastasierung dar, da das PCa überwiegend hämatogen in Lenden- und Brustwirbelsäule, Beckenschaufel und Rippen metastasiert. Die Knochenszintigraphie

ist aktuell die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen bei Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa und einem PSA-Wert von >10 ng/ml, einem Gleason-Score ≥8, einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen.[102-105] Der Nachweis erfolgt durch die Detektion eines lokal gesteigerten Metabolismus der knochenaffinen Radionuklide, hier v.a. 99m-Technetium. Obwohl diese Methode eine hohe Sensitivität hat, ist sie nicht metastasenspezifisch, da sich chronisch-degenerative, entzündliche oder traumatische Prozesse ebenfalls durch Mehranreicherung darstellen können.[106] Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen sollte eine weitere radiologische und ggf. neurologische Diagnostik veranlasst werden.

Die Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung ist mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) beschränkt möglich. Organüberschreitende Prozesse können unter Verwendung einer Endorektalspule mit einer Sensitivität von 76 - 87 % und einer Spezifität von 69 - 98 % dargestellt werden.[81,107,108] Obwohl die Testergebnisse für das MRT (Endorektalspule) besser sind als die der DRU oder des TRUS,[109-111] ergeben sich in der Praxis aus der besseren Unterscheidung zwischen dem klinischen Stadium T2 und T3/4 keine therapeutischen Konsequenzen. Daher wird die MRT aufgrund des hohen Kostenaufwands nur bei speziellen Fragestellungen eingesetzt. Auch die Prostatastanzbiopsie kann durch die MRT aufgrund einer Sensitivität von unter 90 % nicht ersetzt werden.

Die Computertomographie (CT) kann bezüglich der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen bei einem bestimmten Patientenkollektiv zur Rate gezogen werden. Dies betrifft Patienten mit einem Gleason-Score von ≥8 oder einer Kategorie cT3/4. Die CT weist zwar nur eine sehr geringe Sensitivität auf, die Spezifität liegt aber bei nahezu 100 %.[81] Somit haben Patienten mit einem positiven CT-Befund eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen.[112]

### 1.5.6 Lymphknotenstaging

Mittels der offenen oder laparoskopisch durchgeführten pelvinen Lymphadenektomie (pLA), bei der die obturatorischen und iliakalen Lymphknoten entfernt werden, erfolgt die pathohistologische Beurteilung des Lymphknotenstatus (N-Stadium).[113] Die Sensitivität der pLA ist im Vergleich zur CT/MRT-Diagnostik wesentlich höher und liegt bei 50 - 70 %.[114,115] Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist mit einem deutlich

schlechteren Verlauf der Tumorerkrankung vergesellschaftet und bedarf in der Regel der sofortigen oder verzögerten Hormontherapie sowie, abhängig von Patientenalter und Komorbiditäten, der Strahlentherapie.

Die pLA ist allerdings auch mit Risiken und postoperativen Komplikationen wie Lymphozelen, Thrombosen oder Lymphödemen behaftet. Es muss also zwischen der Morbidität durch pLA und dem diagnostischen Vorteil abgewogen werden, da eine kurative Therapie durch die pLA allein nicht möglich ist. Eine generelle Empfehlung zur Indikation einer pLA ist aus der aktuellen Literatur und auch internationalen Leitlinien nicht ableitbar und kann daher nicht gegeben werden.[116] Wenn eine pLA durchgeführt wird, sollten mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden.[117-119] Aus der Kombination verschiedener Parameter, wie des präoperativen PSA-Wertes, des Gleason-Scores und des T-Stadiums, lässt sich das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung abschätzen.[120,121] So kann bei Patienten mit einem Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA <10 und Gleason ≤6) auf eine pLA verzichtet werden.

## 1.6 Therapie des Prostatakarzinoms

Zur Behandlung des PCa und individuellen Therapieentscheidung muss zwischen dem lokal begrenzten und dem fortgeschrittenen Tumorwachstum unterschieden werden. Hilfestellungen können hierbei das durch DRU ermittelte Tumorstadium, der PSA-Wert und der Gleason-Score sowie bildgebende Verfahren leisten. Des Weiteren müssen der Therapiewunsch des Patienten, die Komorbiditäten und der Allgemeinzustand, Alter und Lebenserwartung sowie die Erfahrung und Einstellung des behandelnden Arztes bei der Entscheidung für eine kurative, palliative oder abwartende Therapieform berücksichtigt werden.

Zur Stadieneinteilung des PCa wird die UICC-Klassifikation herangezogen.[122-124] Nach dieser Klassifikation beinhaltet das lokal begrenzte Prostatakarzinom die Tumorstadien T1/2 M0 N0. Die Stadien T3/4 N0 M0 werden als lokal fortgeschrittenes PCa bezeichnet, als fortgeschrittenes alle T-Stadien mit N1 - 3 und als metastasiertes das Stadium M1. Eine Aussage bezüglich des Rezidivrisikos kann anhand der Tumorstadien allein nicht getroffen werden. D'Amico et al. haben das PCa in verschieden Risikogruppen eingeteilt. Diese Klassifikation ist inzwischen international anerkannt:[125]

• Niedriges Risiko: PSA ≤10 ng/ml und Gleason-Score ≤6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.

• Intermediäres (im Folgenden : mittleres) Risiko: PSA >10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
• Hohes Risiko: PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score ≥8 oder cT-Kategorie 2c.

### 1.6.1 Das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom

Für das lokal begrenzte PCa, welches mit 60 % den größten Anteil an klinisch durch Biopsie diagnostizierten PCas darstellt,[64] gibt es folgende Therapieansätze:[116,126-129]

• Radikale Prostatektomie (laparoskopisch, laparoskopisch robotor-assistiert oder offen)
• Active Surveillance/Watchful Waiting
• Strahlentherapie
• Alternative Verfahren

Da es in diesem Bereich bislang keine randomisierten Studien gibt und diese in der Zukunft auch nicht zu erwarten sind, ist es schwierig, die Überlegenheit einer Operationsmethode gegenüber einer anderen herauszustellen.[123] Retrospektive Studien haben allerdings zeigen können, dass die neueren minimal-invasiven Verfahren bezüglich funktionellem und biochemischem Outcome vergleichbare Ergebnisse liefern.[130-132]

#### 1.6.1.1 Die radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RP) stellt zurzeit das einzige Verfahren bei lokal begrenztem Tumorwachstum dar, welches in einer randomisierten prospektiven Studie im Vergleich zu einer konservativen Therapie die Häufigkeit der Tumorprogression, die erkrankungsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.[133]

Die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) führt beim lokal begrenzten PCa in der Regel zur Heilung, sofern zum Zeitpunkt der Operation keine (Mikro-) Metastasierung vorliegt. Liegt der histologische Nachweis von Tumorgewebe im Absetzungsrand (R1) vor, so ist mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven zu rechnen.[134]

Zu den Zielen der RP gehört neben der kurativen Therapie auch − bei entsprechend tumorchirurgisch geeigneten Patienten − der Erhalt von Kontinenz und Potenz. Relative Kontraindikationen für ein nerverhaltendes Vorgehen sind ein Tumorstadium ab cT2c, ein Gleason-Score >7 oder mehr als eine positive Biopsie mit einem Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite.[123] Auf eine pelvine Lymphadenektomie kann bei Patienten

mit einem niedrigen Risiko für eine lymphogene Metastasierung (s.o.) verzichtet werden. Generell sollte aufgrund der potentiellen Komplikationen eines chirurgischen Eingriffes die RP nur bei Patienten mit einer weiteren Lebenserwartung von >10 Jahren und mit einem maximalen Alter von 72 Jahren durchgeführt werden. Durch diese Patientenselektion und durch die Standardisierung der Operationstechniken konnte eine deutliche Senkung der Mortalität und Morbidität erreicht werden.[135] Patienten mit lokalisierter Erkrankung können heutzutage mit einer tumorspezifischen Überlebensrate von circa 90 % rechnen.[136] Zur Durchführung einer RP kommen folgende Operationsverfahren bzw. operativen Zugänge in Betracht:

• retropubisch
• perineal
• laparoskopisch (trans- oder extraperitoneal)
• Roboter-assistiert (trans- oder extraperitoneal)

#### 1.6.1.1.1 Die offene radikale Prostatektomie

Bis zur Etablierung der minimal-invasiven Operationstechniken waren die offene radikale retropubische Prostatektomie (RRP) und die radikale perineale Prostatektomie (RPP) weltweit die am häufigsten angewandten Verfahren. 1904 wurde die erste RPP von Young durchgeführt und beschrieben.[137] Bei der von Millin 1945 beschriebenen RRP bewies sich die Möglichkeit einer simultanen pLA als vorteilhaft.[138] Durch die ständige Optimierung der Operationsabläufe und vor allem nach der Einführung der potenzerhaltenden Operationstechnik durch Walsh[139,140] hat die RRP seit den 80er Jahren an Bedeutung gewonnen. Als Vorteile der RRP gegenüber der initial häufiger durchgeführten RPP gelten die gleichzeitige Möglichkeit der pLA ohne die Notwendigkeit eines separaten (laparoskopischen) Zugangs, des Weiteren die bessere Nerverhaltung, der größere Zugangsweg bei großen Prostatae, welche bei der RPP gelegentlich intrakorporal geteilt werden, um sie entfernen zu können,[141] und eine geringere Rate an Stuhlinkontinenz.[142] Potentielle Vorteile des perinealen Zugangs sind geringere Invasivität und geringerer Blutverlust verglichen mit dem retropubischen Vorgehen, sowie eine bessere Übersicht bei der Durchführung der urethrovesikalen Anastomose mit daraus resultierend selteneren postoperativen Anastomosenstrikturen.[143] Bei beiden Zugangswegen ist die onkologische Sicherheit bei langen Beobachtungszeiträumen mit rezidivfreien Überlebensraten von 77 - 83 % nach 10 Jahren bzw. mit 82 % nach 15 Jahren vergleichbar.[144,145] Die Mortalitätsrate

liegt bei 0 - 1 %,[135,146,147] die Komplikationsrate ist ständig gesunken und liegt zur Zeit bei 6 - 28 %.[135,139,146,148] Unabhängig vom Zugangsweg stellt aber die Erfahrung des Operateurs eine wesentliche Einflussgröße dar und hat signifikante Auswirkungen auf die Komplikations-, Rezidiv-, Kontinenz- und Potenzrate sowie auf die Mortalität.[135,146-149]

#### 1.6.1.1.2 Die laparoskopisch radikale Prostatektomie

Die Etablierung der laparoskopisch radikalen Prostatektomie (LRP) zur Therapie des lokal begrenzten und zum Teil auch des lokal fortgeschrittenen PCa hat längst stattgefunden. Schuessler et al. beschrieben 1992 die erste LRP.[150] Aufgrund der damals sehr langen Operationsdauer von über neun Stunden und der schlechten operativen Ausstattung wurde diese Technik aber wieder verlassen. Die offen-chirurgische RP wurde als routinemäßiger Eingriff propagiert, nicht zuletzt aufgrund der kürzeren Lernkurve für die Operateure.[151] Standardisiert wurde die LRP erst 1998 von Guillonneau und Vallancien. Sie optimierten die Nahttechnik der vesikourethralen Anastomose und verkürzten so die Operationsdauer auf ca. sechs Stunden, zeigten eine steilere Lernkurve und eine geringere Transfusions- und Komplikationsrate.[152] Aufgrund der Reproduzierbarkeit der Operationstechnik fand nun die weltweite Verbreitung statt. In den folgenden Jahren wurden weitere größere Fallstudien veröffentlicht.[153-155]

Für den Ablauf der LRP existieren inzwischen verschiedene Techniken. Auf transperitonealem oder extraperitonealem Weg wird eine Verbindung zum Cavum Retzii geschaffen. Über den transperitonealen Weg erfolgt zunächst die Präparation der Samenblasen und Samenleiter. Die Prostata wird bei beiden Zugangswegen aszendierend und deszendierend ektomiert. Die Beteiligung eines OP-Roboters ist bei beiden Techniken möglich. Raboy et al. und Bollens et al. standardisierten als erste einen komplett extraperitonealen Zugang.[156,157] In Deutschland ist die Urologische Klinik des Universitätsklinikums Leipzig führend im Bereich der extraperitonealen radikalen Prostatektomie (EERP).[158,159] In der Urologischen Klinik der Goethe-Universität Frankfurt a. M. wurde in Deutschland die erste robotergestützte LRP durchgeführt und weiterentwickelt.[160,161] Dieses Verfahren ist inzwischen in den USA das am häufigsten angewandte.[132]

Die Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte hat die LRP 1999 erstmalig durchgeführt und seither weiterentwickelt. Gegenstand dieser Arbeit sind die

Langzeitergebnisse der ersten 1800 durchgeführten Operationen. Im Vergleich der transperitonealen und der extraperitonealen LRP gibt es hinsichtlich der Komplikationsrate mit 3,2 - 16 % bei einer Mortalität von 0,2 - 0,9 % keine Unterschiede.[162-167] Bezogen auf die R1-Rate zwischen 7,8 und 23,5 % [160,162,164,165] zeigt die LRP ähnliche Daten wie die offenen RP, wobei von einigen Autoren ein Trend der minimal-invasiven Verfahren zu höheren Raten an positiven Schnitträndern beschrieben ist. Dies trifft vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu.[132,168]
Im Vergleich mit der offenen RP ist, bedingt durch optimale intraoperative Sichtverhältnisse mit hoher Detailvisualisierung der anatomischen Strukturen, der intraoperative Blutverlust und die Transfusionsrate beim laparoskopischen (einschließlich Roboter-assistiert) Vorgehen geringer. Weitere potentielle Vorteile gegenüber der offenen RRP sind ein geringerer perioperativer Schmerzmittelbedarf, eine kürzere Katheterverweildauer sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer. Mögliche Nachteile sind: eine längere Operationszeit und die deutlich längere Lernkurve.[169] Es gibt Hinweise, dass Potenz- und Kontinenzergebnisse beim rein laparoskopischen Vorgehen möglicherweise schlechter als bei der retropubischen bzw. perinealen Prostatektomie sind.[170,171]

#### 1.6.1.2 Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Eine Strahlentherapie kann als perkutane, als interstitielle (Brachytherapie) Strahlentherapie oder aus einer Kombination beider Formen erfolgen. Hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens über fünf bzw. sieben Jahre zeigten sich in einer retrospektiven Kohortenstudie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten RP, perkutaner Strahlentherapie ≥72 Gy, Low Dose Rate Brachytherapie und Low Dose Rate Brachytherapie + perkutaner Strahlentherapie.[172]
So kann die Strahlentherapie eine alternative Therapieoption für Patienten, welche eine operative Therapie ablehnen oder anästhesiologische bzw. internistische Kontraindikationen für eine Operation aufweisen, darstellen. Auch für Patienten mit einem Lebensalter über 72 Jahren oder einer Lebenserwartung unter zehn Jahren kann die Strahlentherapie eine Therapiealternative darstellen.
In groß angelegten Langzeitstudien konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil die Strahlentherapie (interstitiell und perkutan) eine der RP gleichwertige kurative Therapiealternative darstellt.[125,172-177] Für Prostatakarzinompatienten mit mittlerem oder hohem Risiko sowie für Patienten mit

histologisch bestätigten Lymphknotenmetastasen bei ansonsten fehlendem Metastasennachweis sollte die Strahlentherapie mit einer Langzeithormontherapie kombiniert werden. Durch diese Maßnahmen konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen und des biochemisch-rezidivfreien Überlebens sowie des krankheitsspezifischen Überlebens erzielt werden.[178-181] Auch für Patienten mit tumorpositiven Lymphknoten konnte dieser Effekt gezeigt werden.[178]

Die 3D-konformale Strahlentherapie ist der konventionell geplanten perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Akut- und Spättoxizität deutlich überlegen und ist heute als Standard anzusehen.[182,183] Die Gesamtdosis beträgt in Abhängigkeit vom Tumorstadium, Gleason-Score und PSA-Wert mindestens 72 Gy [172,184-186] und wird in Fraktionen von 1,8 - 2 Gy dosiert. Die interstitielle Strahlentherapie (Brachytherapie) erfolgt entweder in Form der TRUS-gestützten Implantation von kleinen, ummantelten Strahlenquellen (Seeds) in das Prostatagewebe oder als sogenanntes Afterloading, bei dem vor der eigentlichen Therapie ein leerer Applikator in die Prostata gebracht und nach erfolgreicher Lagekontrolle temporär mit einem radioaktiven Präparat beschickt wird. Als Radioisotope werden Jod-125 und Palladium-103 (nicht in Deutschland) verwendet. Die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds beträgt 145 Gy, in der kombinierten interstitiellen und perkutanen Form der Brachytherapie, die v.a. bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils erfolgt, betragen die Verschreibungsdosen für die Jod-Seeds 100 - 120 Gy. Hierbei werden 45 - 50 Gy zusätzlich perkutan appliziert.[116]

Häufige Nebenwirkungen der Strahlentherapie beim PCa sind vor allem im gastrointestinalen und urogenitalen Bereich zu finden. Hierzu zählen unter anderem Akut- und Spätnebenwirkungen wie behandlungsbedürftige rektale Blutungen, abdominale Krämpfe, erhöhte Stuhlfrequenz, Symptome einer Proktitis, Harnverhalt und Inkontinenz sowie Impotenz.[184,185,187] Die Brachytherapie scheint im Kurzzeit-Follow-up gegenüber der RP hinsichtlich der funktionellen Ergebnisses (Kontinenz/Potenz) von Vorteil zu sein, im Langzeit-Followup zeigen allerdings die operativen Verfahren bessere Ergebnisse. Verglichen mit der perkutanen Strahlentherapie erscheint die Brachytherapie weniger negative Auswirkungen auf die Funktion des Enddarms zu haben.[188]

### 1.6.1.3 Active Surveillance und Watchful Waiting

Bei gut differenzierten Tumoren (Gleason-Score <5) hat eine große retrospektive Untersuchung eine sehr gute Prognose bezüglich des Tumor-spezifischen Überlebens belegt, gleichgültig, ob sie behandelt werden oder nicht.[189] Dies wurde durch die von der Tumorbiologie abhängige Prognose bestätigt.[190] Die Active Surveillance (AS)- und die Watchful Waiting (WW)-Strategie, zwei ganz unterschiedliche Strategien, haben zum Ziel, Übertherapien, sei es durch Operationen, Radiatio oder auch medikamentöse Behandlung, zu vermeiden.

Die AS-Strategie wird Patienten angeboten, die aufgrund des Lebensalters und Komorbiditäten durchaus Kandidaten für einen kurativen Therapieansatz wären, bei denen allerdings fraglich ist, ob das PCa aufgrund der guten Tumorparameter jemals klinisch in Erscheinung treten wird.

Um für eine AS-Strategie in Frage zu kommen, sind in verschiedenen klinischen Zentren, die eine große Anzahl an Patienten behandeln, wie am Johns Hopkins Krankenhaus in Baltimore (USA) und an der Universität von Toronto, Parameter festgelegt worden. Ihre Auswahlkriterien und die Kriterien der laut den 2009 aktualisierten deutschen S3-Leitlinien zur Behandlung des PCa sind wie folgt:[191-193]

| **Hopkins** | **Toronto** | **S3-Leitlinie** |
|---|---|---|
| PSA-Dichte ≤0,15 ng/ml/cm$^3$ | PSA-Wert ≤10 ng/ml | PSA-Wert ≤10 ng/ml |
| Gleason-Score ≤6, kein Gleason 4 oder 5 | Gleason-Score ≤6 | Gleason-Score ≤6 |
| Klinisches Stadium ≤T1c | Klinisches Stadium ≤T2a | Klinisches Stadium T1c und T2a |
| Nicht mehr als 2 Proben positiv und nicht mehr als 50 % von einer Probe mit Karzinom befallen | Für Patienten >70 Jahre gilt ein PSA von ≤15 ng/ml und einem Gleason-Score von ≤7 | Tumor in ≤2 Stanzen und ≤50 % Tumor in einer Stanze |

Tabelle 1: Einteilung der AS-Parameter nach Hopkins, Toronto und den S3-Leitlinien

Patienten, die entscheiden, sich der AS-Strategie zu unterziehen, stehen je nach Zentrum unter einem engmaschigen Überwachungsprogramm. Drei Beispiele seien in diesem Zusammenhang aufgeführt:

• Nach Hopkins: jährliche Biopsie , PSA-Bestimmung und DRU halbjährlich[191]

• Nach Toronto: Biopsie 1,5 - 2 Jahre nach Diagnosestellung, PSA-Bestimmung

vierteljährlich, regelmäßige Bestimmung der PSA-Dichte nach 1 Jahr[192]

• Nach San Franzisco (UCSF): Biopsie 3 - 6 Monate nach Diagnosestellung, weitere Biopsie ein Jahr später, PSA-Bestimmung vierteljährlich, DRU halbjährlich, weitere Biopsien abhängig von PSA-Wert und DRU[194]

Ziel dieser engmaschigen Überwachung ist es, bei initial falsch eingeschätzter Tumorbiologie oder sich über die Jahre verändernder Tumorbiologie hin zu einem aggressiveren Charakter, dem Patienten rechtzeitig eine kurative Therapie anbieten zu können, bzw. bei unveränderter Tumorbiologie dem Patienten eine mit Nebenwirkungen behaftete kurative Therapie zu ersparen.[116]

Die WW-Strategie kann für Patienten sinnvoll sein, welche eine Lebenserwartung unter 10 - 15 Jahren und beliebige Tumorcharakteristika haben. Diese Patienten profitieren in der Regel nicht von einer kurativen Therapie, da das PCa häufig erst viele Jahre nach Diagnosestellung klinisch in Erscheinung tritt. Therapiert wird erst bei symptomatischem Progress und dann auch nur palliativ.[193]

#### 1.6.1.4 Alternative Verfahren

Neuere minimalinvasive Methoden können eine Alternative in der Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa darstellen, insbesondere für Patienten, für die eine der o.g. Therapieoptionen aus verschiedenen Gründen nicht in Frage kommt. Hier ist der Hochintensive Fokussierte Ultraschall (HIFU) und die Kryotherapie zu nennen.

Beim HIFU werden hochenergetische Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde auf die Prostata fokussiert und koagulieren mittels − durch selektiver Absorbtion entstandener − Hitze das Prostatagewebe und somit auch die erkrankten Zellen. Bislang liegen keine randomisierten Studien und Vergleichsuntersuchungen des HIFU zu etablierten Methoden der lokalen Primärtherapie (Prostatektomie, Strahlentherapie) vor, um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie den klinischen Nutzen dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können. Angewandt wurde das Verfahren bislang nur bei organbegrenzten Tumoren (max. klinisches Stadium T2c). [71,195-198]

Bei der Kryotherapie wird eine Kryoablation/Nekrose des Prostatagewebes mittels TRUS-gesteuerter, perineal eingebrachter Sonden hervorgerufen.[199-201] Aufgrund kurzer Nachbeobachtungszeiten der meisten Studien kann auch diese Behandlungsmethode nicht sicher beurteilt werden und ein Vergleich mit anderen Primärtherapien nicht

erfolgen. Im Gegensatz zur HIFU-Therapie wurde die Kryotherapie auch bei nicht-organbegrenzten Tumoren (klinisches Stadium T3a) angewandt.[202-204] In einer retrospektiven Fallserie von Cohen et al.[205] liefert die Kryotherapie ähnlich gute Langzeitergebnisse wie die RP und die perkutanen Strahlentherapie. Allerdings kommt diese Therapie traditionell vor allem in den USA zur Anwendung. In Europa und Asien hat sich die HIFU-Therapie durchgesetzt.

### 1.6.2 Das fortgeschrittene bzw. metastasierte Prostatakarzinom

Ein kurativer Therapieansatz steht dem Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten PCa nicht zur Verfügung. Da das PCa zu einem sehr großen Teil hormonsensibel ist, bewirkt die Absenkung des Testosteron-Serumspiegels eine Tumorregression und Antiproliferation.[206] Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom können somit von einer systemischen, antiandrogenen Therapie im Sinne einer Palliation profitieren. Allerdings geht die Hormontherapie mit einer Vielzahl von potentiellen Nebenwirkungen einher, die ihrerseits wiederum die Lebensqualität der Patienten beeinflussen können.[207] Die antihormonelle bzw. androgensuppressive Therapie schließt folgende Therapieoptionen ein:[208]

- chirurgische Kastration
- medikamentöse Androgendeprivation (LHRH-Analoga, Östrogene, GnRH-Blocker)
- antiandrogene Kombinationstherapie (maximale Androgenblockade (MAB))
- alternative Medikamente

Die Androgendeprivation beinhaltet neben den o.g. medikamentösen Therapiealternativen die chirurgische Intervention. Mittels der beidseitigen subkapsulären oder radikalen Orchiektomie sinkt der Testosteronspiegel dramatisch.[209] Der Effizienz dieser chirurgischen, endgültigen Maßnahme steht sowohl die psychologische Belastung als auch die geringere Lebensqualität, hervorgerufen durch Nebenwirkungen der hormonellen Veränderung, gegenüber.

Die LHRH-Analoga erzielen über eine Dauerstimulation der LHRH-Rezeptoren eine „Down-Regulation“ der Hypophysenrezeptoren. GnRH-Blocker senken ebenso gut den Testosteronspiegels wie LHRH-Agonisten.[208] Nebenwirkungen der Androgendeprivation sind v.a. Libidoverlust und Impotenz sowie Antriebsminderung. Ferner treten Hitzewallungen, Anämie, Leberfunktionsstörungen, Gynäkomastie, Osteoporose,

Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und in deren Folge auch kardiovaskuläre Komplikationen auf.

Anstelle der Androgendeprivation durch LHRH-Analoga kann den Patienten die Therapie mit Antiandrogenen angeboten werden. Sie werden in steroidale (z.B. Cyproteronacetat) und nicht-steroidale (z.B. Flutamin, Bicalutamid) Antiandrogene unterteilt. Im Vergleich zur Androgendeprivation beeinträchtigen die Antiandrogene, und hier vor allem die nicht-steroidalen Androgene, das sexuelle Interesse und die körperliche Leistungsfähigkeit weniger, es werden aber Gynäkomastie, Diarrhoe und Übelkeit sowie Leberfunktionsstörungen und hämolytische Anämien beobachtet.[210] Eine langfristige Folge beider Therapieformen, vor allem wenn sie in Kombination angewandt werden, ist die Osteoporose.[211] Im Vergleich zur Androgendeprivation hat eine Monotherapie mit einem Antiandrogen aber ein kürzeres progressionsfreies Überleben und eine kürzere Gesamtüberlebenszeit.[212,213]

Die Kombination der Orchiektomie oder der LHRH-Therapie mit Antiandrogenen, als maximale Androgenblockade (MAB) bekannt, zeigt im Vergleich zu einer Monotherapie einen geringen Überlebensvorteil.[214] Eine Metaanalyse von 22 Studien ergab aber keine Prognoseverbesserung.[215] Hinzu kommen eine gesteigerte Toxizität und erhebliche Mehrkosten, so dass die MAB nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden sollte.[94,123,216]

Für die Therapie des progredienten, androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten PCa wird eine zusätzliche Chemo- und/oder Steroidtherapie hinzugezogen. Auch diese Therapie ist palliativ und kann Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern; die Überlebenszeit wird dadurch allerdings nicht oder nur geringgradig verlängert.[217,218] Als Chemotherapeutika werden Docetaxel oder Mitoxantron eingesetzt, meist in der Kombination mit Prednisolon oder Estramustin. Prednisolon wird eine positive Beeinflussung der Appetitlosigkeit, der Schmerzen, der Müdigkeit und allgemeinen Lebensqualität zugeschrieben, was in der palliativen Therapiesituation eine große Bedeutung haben kann.[219]

Über 80 % der Patienten mit einem metastasierten PCa haben Knochenmetastasen.[220,221] Neben der Behandlung der Metastasen mit Chemotherapie können diese lokal bestrahlt und durch Radionuklide oder/und Bisphosphonate[222,223] parallel zu einer Analgetikatherapie behandelt werden. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre.[224] Knochenmetastasen können zu Schmerzen, pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompression und zu

Hyperkalzämie führen. Bisphosphonate werden in der Therapie des ossär metastasierten PCa standardmäßig eingesetzt, da sie im Vergleich zu Placebo die Wahrscheinlichkeit von skelettalen Komplikationen signifikant senken können. Zudem wird ihnen neben der Hemmung des Knochenabbaus eine antiproliferative Wirkung auf den Tumor zugeschrieben.[224-226] Singuläre Knochenmetastasen können lokal bestrahlt werden. Bei multiplen Knochenmetastasen können Radionuklide wie die Substanzen Sr-89, Sm-153 und Re-186 die Schmerzen reduzieren.[222,223]

## 1.7 Technik der LRP an der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte

Die LRP erfolgt in Rückenlage. Nach dem sterilen Abwaschen und Abdecken wird ein 16 Charriere transurethraler Dauerkatheter angelegt. Über einen infraumbilikalen Zugang erfolgt nun die Anlage des Pneumoperitoneums mittels der Veresskanüle und $CO_2$-Insufflation. Nachdem sich der Operateur über den an gleicher Stelle eingebrachten Optiktrokar einen Überblick in der Peritonealhöhle verschafft hat, werden ein weiterer 10 oder 12 mm-Trokar und drei 5 mm-Trokare im rechten und linken Mittel- und Unterbauch eingebracht. Besteht die Indikation zu einer pelvinen Lymphadenektomie, so erfolgt diese zunächst beidseitig in den Fossae obturatoriae. Nach Präparation der Ducti deferentes, der Ampullae und der Vesicae seminales wird die Denovillier`sche Faszie präpariert und somit die Prostata erreicht. Die Harnblase wird durch Inzision des Peritoneums im Bereich zwischen beiden Plicae umbilicales mediales vom anterioren Peritonealblatt abgetrennt. So wird ein Zugang zum Cavum Retzii und zur Symphyse möglich. Es folgt die Absetzung der Prostata von den Levatormuskulaturschenkeln und beidseits die Durchtrennung der Ligamenti puboprostatici. Die Präparation des präurethralen Venenplexus und seiner Durchstichligatur nach distal ermöglicht später die Trennung der Prostata vom Beckenboden. Nun erfolgt die Darstellung des Blasenhalses und Abtrennung desselben von der Prostata. Der Gefäß-Nervenstrang kann je nach Darstellungsmöglichkeit und Infiltrationsgrad erhalten werden und wird von der Drüse isoliert. Nach dem proximalen Abtrennen des dorsalen Venenplexus werden der Apex und die Urethra präpariert und schließlich die Urethra distal des Apex abgesetzt. Die Prostata ist nun vollständig samt Kapsel und Samenblasen von umliegenden Strukturen gelöst und kann in einem eingebrachten Lap-Sac beiseitegelegt werden. Es erfolgt nun die Urethra-Blasen-Anastomose mit 4 - 6 Einzelknopfnähten. Abschließend wird die Prostata über eine erweiterte Trokarinzision geborgen und die funktionelle Dichtigkeit der Anastomose

mittels einer über den Katheter verabreichenden Blasenfüllung überprüft. Nach nochmaliger Kontrolle auf Bluttrockenheit werden die Trokare unter Sicht entfernt und die Faszie über den 10 - 12 mm Trokaren mittels Fasziennaht verschlossen. Die Haut wird mit resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen. Auf die Einlage einer Wunddrainage wird in der Regel verzichtet.

## 2 Zielstellung

Neben der offen perinealen und retropubischen radikalen Prostatektomie hat sich die laparoskopisch transperitoneale radikale Prostatektomie seit 1998 weltweit etabliert. In der Charité Campus Mitte wird sie seit 1999 als Standardtherapie eingesetzt und weiterentwickelt. Im Vergleich zu den offenen Operationstechniken gibt es für die LRP deutlich weniger retrospektive Langzeitstudien mit ausreichend großen Kohorten. Auch prospektive Studien liegen nur in einem kleinen Umfang vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die an der Charité Campus Mitte im Zeitraum von 1999 bis Ende 2007 durchgeführten LRP an über 1800 Patienten in einem Langzeit-nachbeobachtungszeitraum zu untersuchen, prognostische Faktoren des onkologischen Therapieerfolges zu identifizieren und diese Daten im Vergleich mit der offenen radikalen Prostatektomie (ORP), der extraperitonealen radikalen Prostatektomie (ELRP) und der Robotter-assistierten laparoskoischen radikalen Prostatektomie (RALP) zu diskutieren.

Zunächst erfolgt eine detaillierte Beschreibung des vorliegenden Patientenkollektivs. Folgende Variablen werden bezüglich der biochemisch rezidivfreien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten untersucht: der PSA-Wert, die Risikoklassifizierung nach D`Amico, der Biopsie-Gleason-Score, die klinischen und pathohistologischen T-Stadien, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, der Lymphknotenstatus und der Schnittrandstatus. Mit Hilfe der uni- und multivariaten Analysen werden die einzelnen Variablen auf ihren unabhängigen Einfluss geprüft. Anhand dieser Daten wird dann eine Aussage bezüglich der Therapiesicherheit getroffen.

# 3 Patienten und Methodik

## 3.1 Patientenzahl und Untersuchungszeitraum

An der Klinik für Urologie der Charité Campus Mitte sind zwischen 1999 und 2007 1845 Patienten mit einem Prostatakarzinom laparoskopisch radikal prostatektomiert worden. Postoperativ verblieben die Patienten bei komplikationslosem Verlauf drei bis fünf Tage stationär.

## 3.2 Datenerfassung und Auswertung

Dieser Arbeit dienten die Krankenakten und OP-Protokolle, Dokumentationen in der Krankenkurve, prä- und postoperative Befunde, Entlassungsbriefe sowie Informationen der nachbehandelnden niedergelassenen Urologen als Grundlage für die Vergleichsanalyse. Weiterhin wurden Patienten bzw. Angehörige verstorbener Patienten in einem zuvor postalisch angemeldeten telefonischen Gespräch zum postoperativen Therapie- und Krankheitsverlauf nach der LRP befragt. Diese Daten wurden in einer Excel-Tabelle archiviert und erstrecken sich über einen Zeitraum von 1999 bis 2010.

Für die Auswertung wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- **Nachsorgezeitraum**
- **Präoperative Daten:**
  - Alter zum Operationszeitpunkt
  - Ausgangs-PSA-Wert
  - Prostatavolumen und PSA-Dichte

    Der Quotient aus dem PSA-Wert und dem Prostatavolumen ergibt die PSA-Dichte und ist bei Männern mit einem Prostatakarzinom erhöht. Bei Werten ≥0,15 ng/ml/cm² sollte eine Prostatabiopsie in Erwägung gezogen werden, da malignes Prostatagewebe im Vergleich zu einer Prostatahyperplasie identischen Volumens einen 10-fach höheren Serum-PSA-Spiegel aufweist.
  - BMI
  - Gleason-Score der Biopsie

    Nach Gleason kann der Grad zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) liegen. Dies ergibt sich aus der Summe der dominanten Formen (1 - 5) und der sekundären Formen (1 - 5) des Karzinoms.

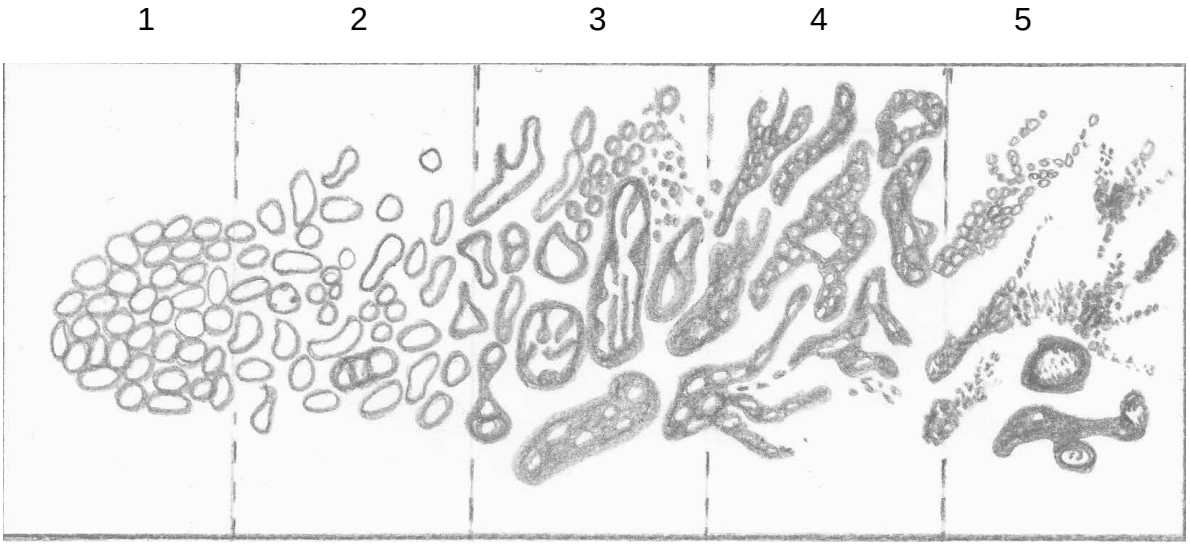


Abbildung 1: Histologisches Bild zur Einteilung des Malignitätsgrades; eigene Darstellung

| Muster: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Drüsenform** | einzeln, rund | einzeln, gerundet, variabler als in Muster 1 | einzeln, unregelmäßig oder papilläres oder kribriformes Epithel | verschmolzene glanduläre Massen oder "hypernephroid" | einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose |
| **Drüsengröße** | mittel | mittel | klein, mittel, groß | klein | klein |
| **Drüsen-abstand** | dicht gepackt | bis zu 1 Drüsendurch-messer voneinander getrennt | mehr als 1 Drüsendurchmesser voneinander entfernt, rundliche Massen mit glattem, scharfen Rand | verschmolzen | anaplastische Epithelmassen, rundliche Massen und Stränge mit glatten, scharfen Rändern |
| **Herdgrenze** | scharf | weniger scharf | schwer erkennbar | unscharf infiltrierend | unscharf infiltrierend, schwer erkennbar |
| **Stroma-Invasion** | minimal | mild | mäßig ausgedehnt | stark | sehr stark ausgedehnt |

Tabelle 2: Der Gleason-Score, tabellarische Einteilung

- cT-Stadium

  Die klinischen Tumorstadien werden in Anlehnung an das TNM-System festgelegt, welches die postoperative histopathologische Tumorausdehnung beschreibt. Es dient zur Stadieneinteilung, Prognoseeinschätzung und zur Festlegung des weiteren therapeutischen Vorgehens. Ein nicht mittels DRU

tastbarer oder TRUS darstellbarer Tumor, welcher aber durch eine Stanzbiopsie diagnostiziert wurde wird als cT1 beschrieben. cT2 beschreibt den tastbaren, aber auf das Organ begrenzten Tumor ohne Kapselinfiltration, d.h. die Rektummukosa ist verschieblich. Infiltriert der Tumor die Kapsel und breitet sich im extrakapsulären Gewebe aus, so wird das klinische Stadium als cT3 festgelegt. Ist der Tumor fixiert durch Infiltration des benachbarten Gewebes wie Blasenhals, Rektum etc., so ist der Patient im nicht mehr kurativ operierbaren Stadium cT4. Patienten im cT4-Stadium wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

- Risikoklassifikation nach D`Amico

  D`Amico et al. entwickelten 1998 ein Staging-System zur Unterteilung der Patienten mit Prostatakarzinom in drei Risikogruppen, um die biochemische Rezidivwahrscheinlichkeit prognostizieren zu können. Dieses Modell basiert ausschließlich auf präoperative Daten wie dem PSA-Wert, dem klinischen Tumorstadium (TNM-System) und dem Gleason-Score der Prostatabiopsie. Die Einteilung in die Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe ist in folgender Tabelle ersichtlich:[125,227]

| **Risikogruppe** | **Niedriges Risiko** | **Intermediäres Risiko** | **Hohes Risiko** |
|---|---|---|---|
| **PSA-Wert** | ≤10 ng/ml | 10 - 20ng/ml | >20 |
| **cT-Stadium** | cT1 - T2a | cT2b | cT2c - T3 |
| **Gleason-Score** | ≤6 | 7 | >7 |

Tabelle 3: D`Amico-Risikoklassifizierung

**• Intraoperative Daten:**

- Intraoperativer Nerverhalt; einseitig, beidseitig
- Durchführung einer pLA

  Bei einer pLA werden die obturatorischen und iliakalen Lymphknoten vor der radikalen Prostatektomie entfernt. Bei einem präoperativen PSA-Wert >10 ng/ml**,** einem Gleason-Score ≥7, ab einem Tumorstadium cT2 oder bei intraoperativ auffällig vergrößerten Lymphknoten erfolgt die pLA. Ggf. wird eine Schnellschnittdiagnostik durchgeführt, um bei einem Lymphknotenbefall eine Übertherapie zu vermeiden. Die Operation würde in diesem Falle abgebrochen.

• **Postoperative Daten:**

- pT-Stadium (organbegrenzt, extraprostatisches Wachstum, Samenblasenbefall, Lymphknotenbefall)

  Grundlage der pT-Stadieneinteilung der Patienten war die 6. Auflage der TNM-Klassifikation von 2002.[228] Sie beschreibt die postoperative histopathologische Tumorausdehnung und dient der Stadieneinteilung und der Prognoseabschätzung. Der Buchstabe „T“ stellt die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ den Lymphknotenstatus und „M“ die Fernmetastasierung (hier irrelevant) dar:

  **TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden

  **T0** Kein Anhalt für Primärtumor

  **T1** Inzidentelles PCA

  ◦ **T1a** Zufälliger histologischer Befund in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes (z.B. durch transrektale Resektion der Prostata)

  ◦ **T1b** Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5 % des resezierten Gewebes

  ◦ **T1c** Histologischer Befund durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhten PSA-Wertes)

  **T2** Organbegrenztes PCA

  ◦ **T2a** Tumor befällt eine Hälfte eines Lappens oder weniger

  ◦ **T2b** Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen

  ◦ **T2c** Tumor befällt beide Lappen

  **T3/T4** Lokal fortgeschrittenes PCA

  ◦ **T3a** Extrakapsuläre Ausbreitung

  ◦ **T3b** Tumor infiltriert Samenblase(n)

  ◦ **T4** Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblase, wie Blasenhals, Rektum oder Beckenwand

  **N** Regionärer Lymphknotenbefall (Lymphknoten des kleinen Beckens)

  ◦ **NX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

  ◦ **N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen

  ◦ **N1** Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

Die Tumorstadien pT2a-c wurden im ausgewerteten Patientenkollektiv als organbegrenztes Tumorstadium zusammengefasst, pT3 bleibt in a (extrakapsuläre Ausbreitung) und b (Samenblaseninfiltration) aufgeteilt. Des Weiteren erfährt noch das Stadium N1 (Befall lokoregionärer Lymphknoten) eine detaillierte Auflistung.

- R0- bzw. R1-Status

  Die TNM-Klassifikation wird durch die Beurteilung des Residualtumors (Resttumor) ergänzt. Es werden die Stadien R0 (kein Residualtumor), R1 (mikroskopische sichtbarer Residualtumor) und R2 (makroskopisch sichtbarer Residualtumor) unterschieden. Im Rahmen der pathohistologischen Aufarbeitung werden die Resektionsränder des Prostatektomiepräparates mit Tusche markiert. Ein positiver Schnittrand liegt vor, wenn Tumorverbände die tuschemarkierten Ränder erreichen.[229] Das Auftreten von positiven Schnitträndern wird als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet, ist aber nicht mit einem kapselüberschreitenden Wachstum gleichzusetzen. Für jede Operationsmethode werden bestimmte Prädilektionsstellen für das Auftreten positiver Schnitträndern beschrieben. Die postoperative Aufbereitung der Prostata kann aber auch zum Entstehen eines positiven Schnittrandes beitragen sowie auch Manipulationen an der Prostata während der Prostatektomie. Ein positiver Schnittrand kann durchaus auch Ausdruck der Tumorausbreitung jenseits der Prostatakapsel sein. Verbesserung der Operationstechniken und der in der PSA-Ära gestiegene prozentuale Anteil an organbegrenzten, kleinen Tumoren konnten in den letzten 20 Jahren die Rate der positiven Schnitträndern senken. Diese Rate hat einen Einfluss auf die Rezidivrate des Prostatakarzinoms.[230]

- Gleason-Score des Operationspräparates

  Die Übereinstimmung zwischen der Histologie der Prostatabiopsie und der des Prostatektomiepräparates ist gering. Das Problem betrifft nicht nur das Gradingsystem nach Gleason, sondern auch die anderen Gradingsysteme. Für das Gradingsystem nach Gleason ist eine exakte Korrelation der Histologien von Biopsie und Prostatektomiepräparat in 43 % der Fälle beschrieben, 42 % der Histologien der Biopsie wurden unterschätzt und 15 % der Fälle wurden überschätzt.[231] Ursächlich dafür sind multifokales Wachstum, Heterogenität des Tumors und verschiedene Beurteilung der untersuchenden Pathologen.[2] Da die

Therapieeinschätzung auch vom Gleason-Score der Biopsie abhängt, darf dieses Problem nicht unterschätzt werden.

- PSA-Progress und rezidivfreies Überleben

  Innerhalb von drei bis sechs Wochen soll bei einer PSA-Halbwertszeit von 3,2 Tagen postoperativ der PSA-Wert auf nicht nachweisbare Werte abfallen. Persistiert oder steigt der PSA-Wert nach der RP, so ist dies ein Anhalt für einen Tumorprogress. Ein Persistieren des PSA-Wertes spricht für eine zum Zeitpunkt der Operation bereits erfolgte Metastasierung oder einen Residualtumor. Der Wiederanstieg kann ein Lokalrezidiv und/oder den Progress zu einer metastasierenden Erkrankung anzeigen. Der PSA-Anstieg beginnt meist vier bis acht Jahre vor der klinischen Diagnose des Rezidivs (beispielsweise durch Knochenszintigraphie oder klinische Symptome)[232]. Bei PSA-Progress erfolgt eine Salvage-Therapie in Form der Radiatio und/oder einer Hormon-Therapie.

  Eine PSA-Erhöhung ist in der vorliegenden Studie definiert als PSA-Wert ≥0,2 ng/ml. Dieser Wert wurde für diese Arbeit als Schwellenwert für biochemischen Progress festgelegt.

- Mortalität

### 3.3 Patientendaten

Das Durchschnittsalter der beobachteten Patienten lag bei 62 Jahren mit einem BMI von 26,2. Die Beobachtungszeit lag bei durchschnittlich 60 Monaten (SD ± 27) und der längsten Beobachtungszeit von 135 Monaten. Die präoperativen PSA-Werte hatten eine Spanne von 0,01 - 50,7 ng/ml bei einem Mittelwert von 8,32 ng/ml. Das präoperative klinische Tumorstadium (cT) teilte sich in 64,9 % cT1, 34,6 % cT2 und 0,5 % cT3 Tumoren auf, bei einem Biopsie-Gleason-Score von 68,8 % für Werte <7, 25,0 % bei 7 und 6,7 % mit dem Gleason-Score >7. Die Verteilung des Gleason-Scores der Prostatektomiepräparate lag bei 35,9 % für <7, mit Gleason 7 bei 47,4 % und für >7 bei 16,6 %. 71,3 % der Patienten hatten postoperativ ein organbegrenztes Tumorstadium (pT2), ein extraprostatisches Wachstum wiesen 20,5 % auf und eine Samenblaseninfiltration 6,7 %. Die iliakalen und obturatorischen Lymphknoten waren bei 1,5 % der Patienten positiv und ein positiver Resektionsrand lag bei 29,2 % vor. Eine nervenerhaltende Operation konnte einseitig bei 24,3 % und beidseitig bei 13,0 % der Patienten durchgeführt werden. Das biochemisch rezidivfreie Überleben lag nach fünf Jahren bei 83,9 %, bei 78,6 % nach acht Jahren und nach zehn Jahren bei 75,6 %.

An Prostatakrebs verstorben sind sechs unserer Patienten, bei insgesamt 51 Todesfällen.

### 3.4 Statistik

Überleben und progressionsfreies Überleben wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, Unterschiede in den biochemisch rezidivfreien Überlebensraten wurden für jede Variable mit Hilfe des Long-Rank-Tests analysiert. Die univariate Analyse zur Erkennung von Einflussfaktoren für das biochemische Rezidiv erfolgte mit der Cox-Regressions-Analyse. Statistisch signifikante Einflusswerte wurden zur Identifizierung als unabhängiger Einflusswert in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse getestet. Ein p-Wert von <0,05 wird als statistisch signifikant bezeichnet. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS-Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

# 4 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden 1845 Patienten, welche zwischen 1999 und 2007 in der Charité Campus Mitte aufgrund eines Prostatakarzinoms radikal prostatektomiert wurden, eingeschlossen. Patienten mit inkompletten Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

## 4.1 Deskriptive Patientenanalyse

In den folgenden Punkten wurde zunächst nach unter 3.2 beschriebenen Daten deskriptiv das Patientenkollektiv analysiert und beschrieben.

### 4.1.1 Verlaufsbeobachtungszeit

Die in der Charité operierten Patienten konnten über verschieden lange Zeiträume beobachtet werden. Der längste Beobachtungszeitraum lag bei 135 Monaten, der kürzeste bei 0 Monaten, da auch Patienten eingeschlossen wurden, welche am Ende des Beobachtungszeitraums operiert wurden. Es ergab sich somit ein durchschnittlicher Beobachtungszeitraum von 56 Monaten mit einer Standardabweichung von 27 Monaten bei einem Median von 56 Monaten wie in der folgenden Tabelle ersichtlich ist.

| | **Beobachtungszeitraum in Monaten** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Patientenanzahl** | **Mittelwert ± (SD)** | **Minimum** | **Median** | **Maximum** |
| **Monate** | 60 ± 27 | 0 | 56 | 135 |

Tabelle 4: Beobachtungszeitraum

### 4.1.2 Alter zum Operationszeitpunkt

Tabelle 5 beschreibt die Altersverteilung der Patienten. Zum OP-Zeitpunkt lag das Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen 37 und 75 Jahren und somit bei einem Durchschnittsalter von 62 Jahren mit einer Standardabweichung von 5,9 Jahren, siehe auch Tabelle 5. 25 % der Patienten waren im Alter zwischen 37 und 59 und 25 % waren über 65 Jahre, der größte Anteil lag in der Altersgruppe zwischen 60 und 65 Jahren.

| | Alter in Jahren | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Patientenanzahl** | **Mittelwert ± (SD)** | **Minimum** | **Median** | **Maximum** |
| **Jahre** | 62 ± 5,9 | 37 | 63 | 75 |

Tabelle 5: Alter zum Operationszeitpunkt

### 4.1.3 Präoperativer PSA-Wert

Bei einem Minimum von 0,01 und einem Maximum von 50,7 ng/ml betrug der durchschnittliche Ausgangs-PSA-Wert 8,23 ng/ml bei einer Standardabweichung von 5,68. Der Median lag bei 7,02 ng/ml (siehe Tab.: 6).
Trennt man die Patienten nach verschieden Grenzwerten auf, so bildeten die Patienten bei einem PSA-Wert <10ng/ml das größte Kollektiv mit 89,8 % (n=1636), zwischen 10 und 20 ng/ml lag der PSA-Wert bei 7,7 % (n=140) und oberhalb von 20 ng/ml bei 2,5 % (n=45). Der präoperative PSA-Wert von 24 Patienten konnte nicht beurteilt werden, die Analyse der PSA-Werte bezieht sich somit nur auf 1821 Patienten (siehe Tab.: 7).

| | **Mittelwert ± (SD)** | **Minimum** | **Median** | **Maximum** |
|---|---|---|---|---|
| **PSA-Wert ng/ml** | 8,23 ± 5,68 | 0,01 | 7,02 | 50,70 |

Tabelle 6: Präoperativer PSA-Wert

| | **Anzahl** | **Prozent** |
|---|---|---|
| **PSA-Wert <10ng/ml** | 1636/1821 | 89,8 |
| **PSA-Wert 10 - 20ng/ml** | 140/1821 | 7,7 |
| **PSA-Wert >20ng/ml** | 45/1821 | 2,5 |

Tabelle 7: Präoperativer PSA-Wert in drei Untergruppen aufgeteilt

### 4.1.4 Prostatavolumen und PSA-Dichte

Tabelle 8 zeigt die Verteilung des Drüsenvolumens und die aus dem PSA-Wert und dem Drüsenvolumen errechnete PSA-Dichte. Die kleinste Drüse hatte ein Volumen von 17 cm³, die größte von 185 ml bei einem Mittelwert von 52,8 ± 20,6 cm³. Der Mittelwert der PSA-Dichte lag bei 0,25 ± 0,20 ng/ml/cm³ mit einem Minimum von 0,00 und einem Maximum von 1,66 bei einem Median von 0,20.

| | Mittelwert ± (SD) | Minimum | Median | Maximum |
|---|---|---|---|---|
| **Prostatavolumen ($cm^3$)** | 52,8 ± 20,6 | 17 | 49 | 185 |
| **PSA-Dichte ($ng/ml/cm^3$)** | 0,25 ± 0,20 | 0,00 | 0,20 | 1,66 |

Tabelle 8: Prostatavolumen und PSA-Dichte

### 4.1.5 Body-Mass-Index

Die Angaben des BMI fehlten bei 43 Patienten, so dass hier von einer Gesamtheit von 1802 Patienten ausgegangen wird. Der Body-Mass-Index (BMI: Körpergewicht in kg/Körperlänge in $m^2$) betrug zum OP-Zeitpunkt im Durchschnitt 26,6 $kg/m^2$ (±3,2). 0,7 % dieser Patienten waren, orientiert am WHO-Standard, untergewichtig (BMI ≤ 19), im Bereich eines normalen BMI mit 20 - 25 $kg/m^2$ lagen 32,7% der Patienten, im moderat übergewichtigen Bereich (25 - 30 $kg/m^2$) lagen 52,9 % und 13,7 % waren demnach mit einem BMI von 30 - 40 $kg/m^2$ stark übergewichtig. Der Median des BMI lag bei 26,3 $kg/m^2$ bei einem Minimum 17,0 und einem Maximum von 42,1 $kg/m^2$. Diese Angaben werden in den folgenden zwei Tabellen dargelegt.

| BMI ($kg/m^2$) | Anzahl der Patienten | Patientenanteil in Prozent |
|---|---|---|
| **≤20 $kg/m^2$** | 12 | 0,7 |
| **20,1 - 25 $kg/m^2$** | 590 | 32,7 |
| **25,1 - 30 $kg/m^2$** | 954 | 52,9 |
| **≥30,1 $kg/m^2$** | 246 | 13,7 |

Tabelle 9: BMI in Untergruppen aufgesplittet

| n=1802 Patienten | Mittelwert ± SD | Minimum | Median | Maximum |
|---|---|---|---|---|
| **BMI ($kg/m^2$)** | 26,7 ± 0,074 | 17,0 | 26,3 | 42,1 |

Tabelle 10: Body-Mass-Index

### 4.1.6 Gleason-Score der Biopsie

Auch bei der Erhebung des Gleason-Scores der Prostatastanze konnte dieser nur bei 1749 Patienten erhoben werden, da bei 96 Patienten kein Gleason-Score in der präoperativen Prostatastanze erwähnt wurde. Dies ist darauf zurückzuführen, dass auch zum Ende der 90er-Jahre die pathohistologische Angabe des Gleason-Scores kein Standard war, es gab lediglich Angaben über das Grading und das pT-Stadium.

| Biopsie-Gleason-Score | Anzahl der Patienten | Prozentualer Anteil |
|---|---|---|
| **<7** | 1204/1749 | 68,8 |
| **7** | 437/1749 | 25,0 |
| **>7** | 108/1749 | 6,2 |

Tabelle 11: Gleason-Score der Prostatabiopsie

In Tabelle 11 ist ersichtlich, dass sich für fast 70 % der Patienten präoperativ ein Gleason-Score <7 im histopathologischen Gutachten der Prostatabiopsie ergab. Nur bei 6,2 % der Patienten lag der Gleason-Score bei >7,25 % der Prostatabiopsien ergaben einen Gleason-Score von 7.

### 4.1.7 Klinisches Tumorstadium (cT-Stadium)

Bei 34 Patienten konnte das präoperative Tumorstadium nicht ermittelt werden, so dass die Daten von 1811 Patienten analysieren konnten. Tabelle 12 zeigt die Verteilung der cT-Stadien. Es ergab sich eine Verteilung von 64,9 % (n=1176) der Patienten, die dem klinischen Stadium cT1 zugeteilt wurden, 34,6 % (n=626) waren im Stadium cT2 und die übrigen 9 Patienten (0,5 %) im Stadium cT3.

| cT-Stadium | Anzahl der Patienten | Prozentualer Anteil |
|---|---|---|
| **cT1** | 1176/1811 | 64,9 |
| **cT2** | 626/1811 | 34,6 |
| **cT3** | 9/1811 | 0,5 |

Tabelle 12: Klinisches Tumorstadium in cT1 - 3 unterteilt

### 4.1.8 Risikoklassifikation nach D`Amico

Nach der Risikoklassifikation von D`Amico konnten die Patienten der vorliegenden Kohorte wie folgt eingeteilt werden: Über die Hälfte der Patienten (50,4 %) waren der Niedrigrisiko-Gruppe zuzuordnen, 716 (38,8 %) der intermediären und 200 der Patienten (10,8 %) der Hochrisikogruppe (siehe Tab.: 13).

| D`Amico Risikoklassifikation | Anzahl der Patienten | Anteil der Patienten in % |
|---|---|---|
| **Niedrig** | 929/1845 | 50,4 |
| **Intermediär** | 716/1845 | 38,8 |
| **Hoch** | 200/1845 | 19,8 |

Tabelle 13: D`Amico Risikoklassifikation

### 4.1.9 Nerverhalt

Bezüglich des intraoperativen Nerverhalts konnten 1805 Patienten beurteilt werden. Bei 80 Patienten lagen hierzu keine Daten vor. Es erhielten 1132 (62,7 %) und damit der größte Anteil der Patienten, keinen Nerverhalt; bilateral 235 (13 %) und unilateral erhielten 438, mit 24,3 % fast ein Viertel der Patienten, eine nervenschonende Operation (siehe Tab.: 14).

| Erhalt des neurovaskulären Bündels | Anzahl der Patienten | Anteil der Patienten in % |
|---|---|---|
| unilateral | 438/1805 | 24,3 |
| bilateral | 235/1805 | 13,0 |
| kein Nerverhalt | 1132/1805 | 62,7 |

Tabelle 14: Nerverhalt, aufgeteillt in drei Untergruppen

### 4.1.10 Durchführung einer peripheren Lymphadenektomie

Aus unserem Patientenkollektiv erhielten 882 (47,8 %) der Patienten eine pLA. Von diesen 882 Patienten konnte bei 27 ein Tumorbefall der Lymphknoten diagnostiziert werden, dies waren bezogen auf die 882 Patienten 3,1 %. 855 (96,9 %) hingegen hatten keinen Tumorbefall der Lymphknoten. Diese Daten sind Tabelle 15 zu entnehmen.

| | Anzahl der Patienten | Anteil aller Patienten in % | Anteil mit pLA in % |
|---|---|---|---|
| **Negative Lymphknoten** | 855/1845 | 46,3 | 96,9 (855/882) |
| **Positive Lymphknoten** | 27/1845 | 1,5 | 3,2 (27/882) |
| **Pos.+neg.Lymphknoten** | 882/1845 | 47,8 | 100,0 (882/882) |
| **Keine pLA erhalten** | 963/1845 | 52,2 | |

Tabelle 15: pLA-Anteil und positive oder negative Lymphknoten

### 4.1.11 Pathohistologisches Tumorstadium (pT)

Der folgenden Tabelle 16 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv in den erwähnten pathohistologischen Stadien zu entnehmen:

| Pathohistologisches Stadium | Anzahl der Patienten | Anteil der Patienten in % |
|---|---|---|
| **Organbegrenzt (pT2a-c)** | 1315/1845 | 71,3 |
| **Extraprostatisches Wachstum (pT3a)** | 379/1845 | 20,5 |
| **Samenblaseninfiltration (pT3b)** | 124/1845 | 6,7 |
| **Lokoregionärer Lymphknotenbefall (N1)** | 27/882 | 3,2 |

Tabelle 16: pT-Stadien in vier Untergruppen aufgeteilt

Nach der pathohistologischen Begutachtung ergaben sich für 71,3 % (1315) der Patienten die Tumorstadien pT2a-c, 27,2 % (503) der Patienten waren im Tumorstadium pT3, wobei davon 379 ein extraprostatisches Wachstum hatten und 124 eine Samenblaseninfiltration. Aus dem Gesamtkollektiv von 1845 Patienten erhielten 882 eine pLA, für 27 Patienten ergab sich ein Tumorbefall der lokoregionären Lymphknoten. Auf die 882 Patienten bezogen ergibt dies 3,2 %.

### 4.1.12 Schnittrandbeurteilung

Die pathohistologische Schnittrandbeurteilung konnte von drei unserer Patienten nicht rekonstruiert werden, somit wurde für diese Berechnung ein Patientenkollektiv von 1842

zugrundegelegt. Als tumorfrei im Schnittrand (R0) klassifiziert werden konnten 1305 Patienten, dies waren 70,8 %. Für 29,2 %, (537 Patienten) ergab sich pathohistologisch ein mikroskopisch tumorpositiver Schnittrand (R1). Einen makroskopisch sichtbaren Residualtumor (R2) hatte keiner der Patienten (siehe Tab.: 17).

| Schnittrand | Anzahl der Patienten | Anteil der Patienten in % |
|---|---|---|
| **R0** | 1305/1842 | 70,8 |
| **R1** | 537/1842 | 29,2 |

Tabelle 17: Schnittrandstatus

### 4.1.13 Postoperativer pathohistologischer Gleason-Score

| Postoperativer Gleason-Score | Anzahl der Patienten | Anteil der Patienten in % |
|---|---|---|
| **Gleason-Score <7** | 663/1845 | 35,9 |
| **Gleason-Score 7** | 875/1845 | 47,5 |
| **Gleason-Score >7** | 307/1845 | 16,6 |

Tabelle 18: Gleason-Score des Prostatektomiepräparates

Tabelle 18 zeigt, dass postoperativ dem größten Anteil 47,4 % der Prostatektomiepräparate (n=875) der Gleason-Score 7 zugeteilt wurde, präoperativ waren es 437 Biopsien. Einen Gleason-Score <7 zeigten postoperativ 663 (35,9 %) der Präparate, hier lag präoperativ die größte Anzahl mit 1204 Biopsien vor. 307 Präparate (16,6 %) erhielten postoperativ einen Gleason-Score >7, wohingegen es präoperativ nur 108 waren (siehe auch Tabelle 11).

### 4.1.14 Biochemisches Rezidiv (PSA ≥0,2 ng/ml)

277 von 1755 Patienten bekamen ein Rezidiv. Bei 90 Patienten fehlten hierzu die Angaben der postoperativen PSA-Werte. Der PSA-Wert von 1478 Patienten war über den gesamten Beobachtungszeitraum <0,2 ng/ml (siehe Tab.: 19).

| Biochemisches Rezidiv | Anzahl der Patienten | Anteil der Patienten in % |
|---|---|---|
| **Kein Rezidiv** | 1478/1755 | 84,2 |
| **Rezidiv (PSA ≥0,2 ng/ml)** | 277/1755 | 15,8 |

Tabelle 19: Biochemisches Rezidiv

Das durchschnittliche rezidivfreie Überleben lag bei 112,8 Monaten bei einem Konfidenzintervall von 1,3 (110,1 - 115,4).
Die folgende Tabelle 20 zeigt das rezidivfreie Überleben der Patienten über 10 Jahre anteilig in Prozent (wobei von einem Gesamtkollektiv von 1755 Patienten ausgegangen werden muss). 83,9 % (±1,0 SD) überlebten 5 Jahre, 8 Jahre überlebten 78,6 % (±1,4 SD) und 75,6 % (±1,8 SD) der Patienten überlebten 10 Jahre rezidivfrei.

| Rezidivfreies Überleben | Durchschnitt ± SD in % |
|---|---|
| **5 Jahre** | 83,9 ± 1,0 |
| **8 Jahre** | 78,6 ± 1,4 |
| **10 Jahre** | 75,6 ± 1,8 |

Tabelle 20: Rezidivfreie Überlebenszeit in Jahren

### 4.1.15 Postoperative Mortalität

Von 1785 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 51 (2,9 %). Für 60 Patienten konnten diesbezüglich keine Angaben gemacht werden, da sie ab einem gewissen Zeitpunkt nach der OP weder persönlich noch über einen niedergelassenen Arzt erreicht werden konnten. Von den 51 Todesfällen waren 6 auf das Prostatakarzinom zurückzuführen, 29 waren nicht PCa-assoziiert und bei 16 konnte die Todesursache nicht ermittelt werden (siehe Tab.: 21).

| Mortalität | Patientenanzahl/Gesamt |
|---|---|
| **Todesfälle gesamt** | 51/1785 |
| **PCa-bedingt** | 6/51 |
| **Nicht PCa-assoziiert** | 29/51 |
| **Unbekannte Ursache** | 16/51 |

Tabelle 21: Mortalitätsursachen

Abbildung 2 beschreibt die kumulative 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektives. Sie lag bei 97,5 ± 0,5 %. Nach 8 Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 94,5 % ± 0,9 und 92,5 % ± 1,5 für die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit.

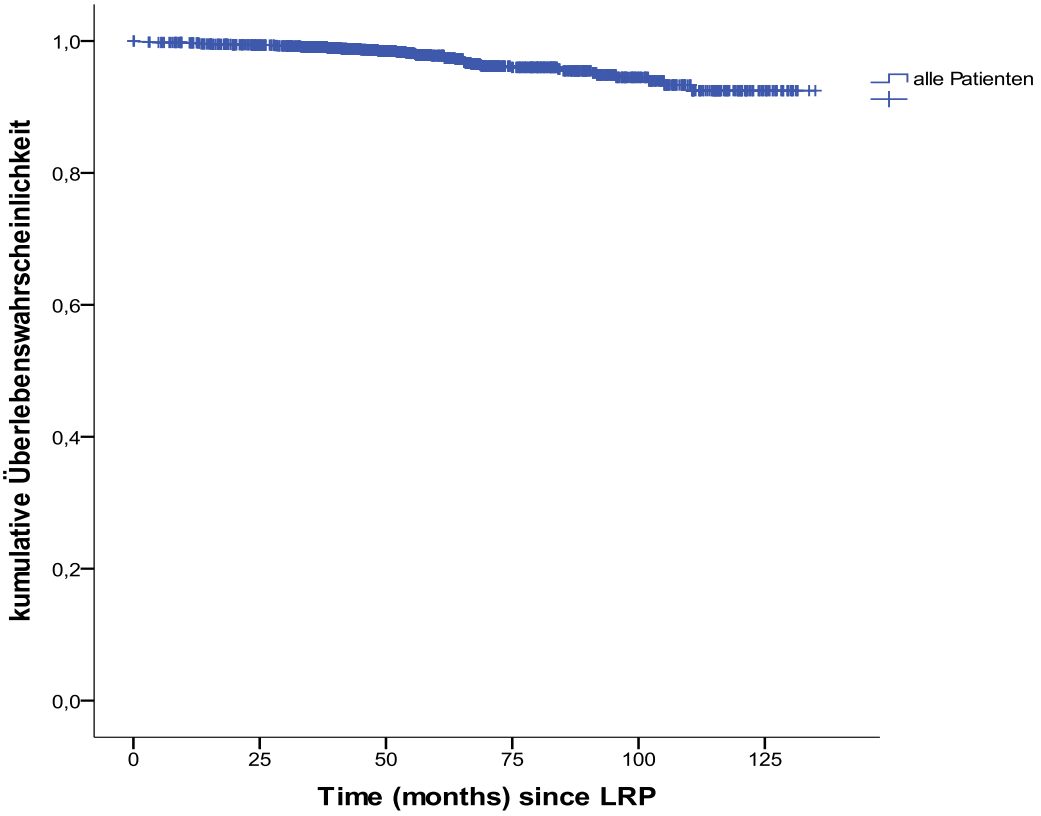


Abbildung 2: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach RP

| Jahre | Überlebenswahrscheinlichkeit in % ± SD |
|---|---|
| **5 Jahre** | 97,5 ± 0,5 |
| **8 Jahre** | 94,5 ± 0,9 |
| **10 Jahre** | 92,5 ± 1,5 |

Tabelle 22: Überlebenswahrscheinlichkeit gesamt

## 4.2 Prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren auf das progressionsfreie Überleben (univariate Cox-Regressions-Analyse, Kaplan-Meier-Kurven)

Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten nach radikaler Prostatektomie betrug 113,6 Monate (95%KI 111,3–116,0). Nach 5, 8 und 10 Jahren lag die durchschnittliche rezidivfreie Überlebensrate bei 84, 79 und 76 % (siehe Abb.: 3 und Tab.: 23).

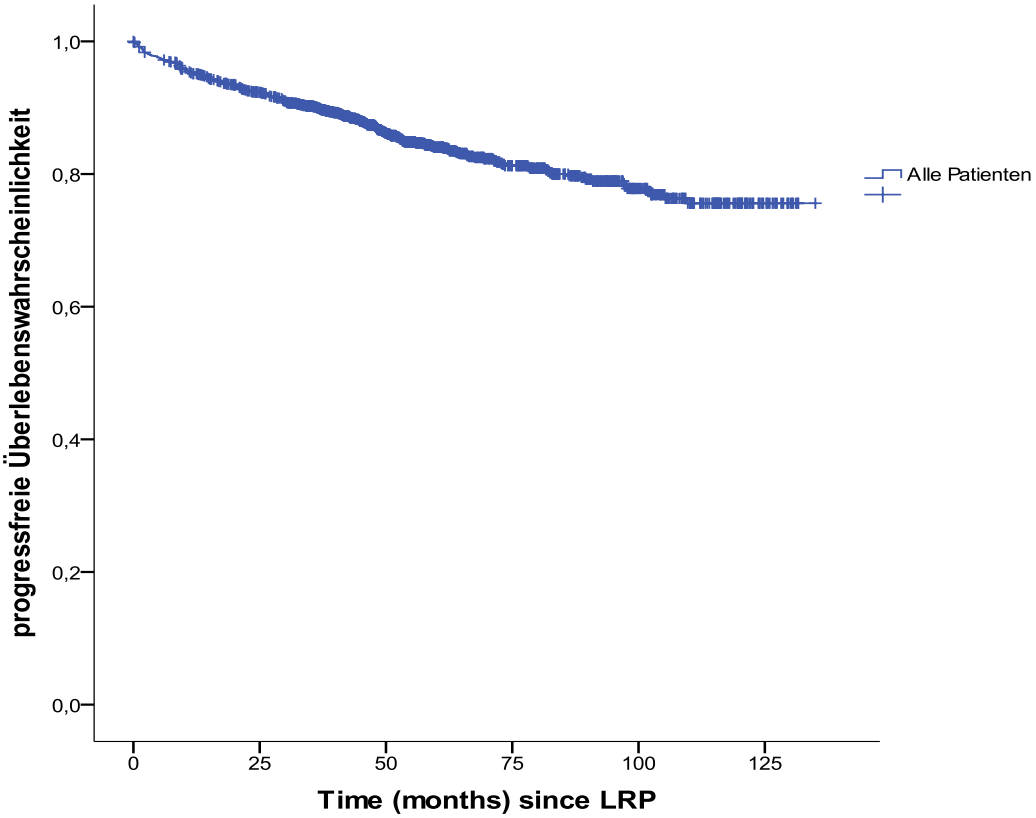


Abbildung 3: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten

| Jahre | Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in % ± SD |
|---|---|
| **5 Jahre** | 83,9 ± 1,0 |
| **8 Jahre** | 78,6 ± 1,4 |
| **10 Jahre** | 75,6 ± 1,8 |

Tabelle 23: rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit gesamt

### 4.2.1 Prognostische Bedeutung des PSA-Wertes auf das progressionsfreie Überleben

Als Tumorprogress wird ein PSA-Wert-Anstieg auf ≥0,2 ng/ml in dieser Arbeit definiert. Patienten mit einem PSA-Wert <10 ng/ml hatten nach 5, 8, und 10 Jahren eine progressfreie Überlebensrate von 87, 83 und 80 %, mit einem PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml von 78, 70 und 67 %, und mit einem Wert >20 ng/ml nach 5 Jahren eine progressfreie Überlebensrate von 66 %, nach 8 Jahren und 10 Jahren lagen in dieser Patientengruppe keine Ereignisse mehr vor, bzw. lagen von dieser Kohorte keine Daten vor. Das Risiko, einen Tumorprogress zu erleiden, war bei einem PSA-Wert zwischen

10 und 20 ng/ml fast doppelt so groß (HR:1,82, 95%KI: 1,41 - 2,35) wie bei einem PSA-Wert von <10 ng/ml. Lag der präoperative PSA-Wert über 20 ng/ml, war das Risiko 3,07-fach höher (95%KI: 1,95 - 4,84). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit einem p-Wert von <0,0001 in ihrer Signifikanz unterstrichen.

| PSA-Wert (ng/ml) | Progressfreie Überlebensrate nach Jahren in Prozent | | |
|---|---|---|---|
| | 5 Jahren | 8 Jahre | 10 Jahre |
| **<10** | 86,8 | 82,6 | 79,7 |
| **10 - 20** | 77,9 | 69,8 | 66,8 |
| **>20** | 65,6 | | |

Tabelle 24: Prognostische Bedeutung des PSA-Wertes für rezidivfreies Überleben

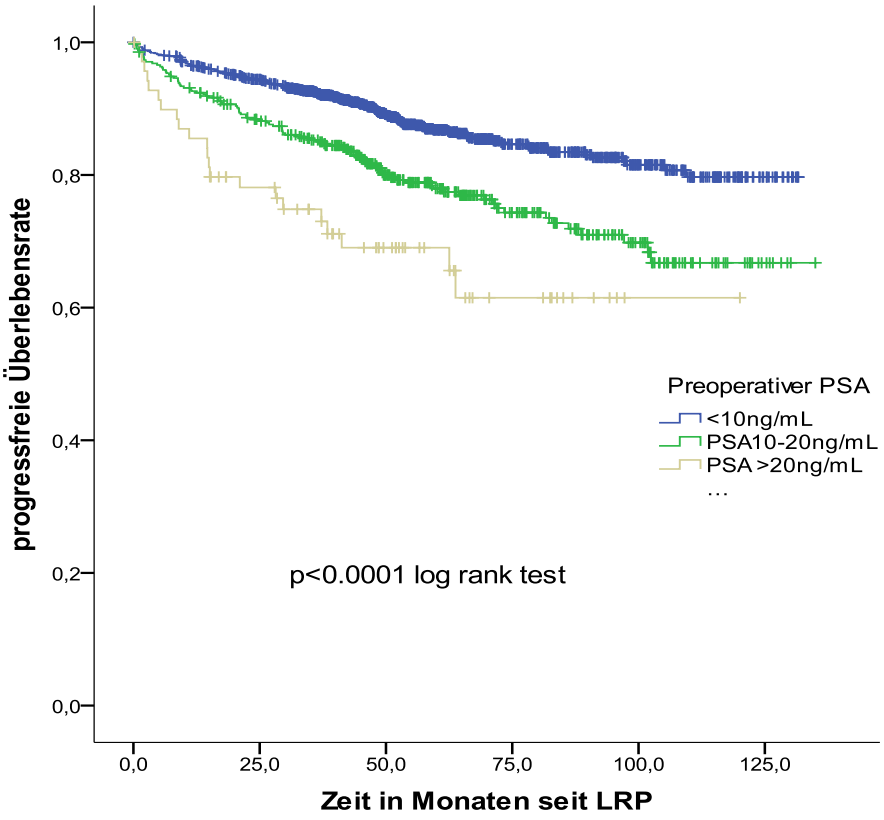


Abbildung 4: Progressionsfreie Überlebensrate nach RP in Abhängigkeit vom PSA-Wert aufgeteilt in drei Untergruppen

### 4.2.2 Einfluss des cT-Stadiums auf das progressionsfreie Überleben

Bei einem cT2- und cT3-Stadium war das Risiko in der univariaten Analyse einen Tumorprogress zu erleiden um den Faktor 1,88 (95%KI: 1,48 - 2,39; p<0,0001) bzw. um

den Faktor 5,11 (95%KI: 1,89 - 13,84; p=0,001) größer als beim cT1-Stadium. Eine rezidivfreie Überlebenszeit ergab sich im Durchschnitt von 115,1 Monaten (95%KI:112,7 - 118,1), 106,8 Monaten (95%KI:102,7 - 110,9) und 52,8 Monaten (95%KI:28,3 - 77,31) für das cT1-, cT2- und cT3-Stadium (p<0,0001) wie Tab.: 25 zu entnehmen ist und in Abb.: 5 verdeutlicht wird.

| Klinisches Tumorstadium | Durchschnitt in Monaten | 95 % Konfidenzintervall |
|---|---|---|
| **cT1** | 115,4 | 112,7 - 118,1 |
| **cT2** | 106,8 | 102,7 - 110,9 |
| **cT3** | 52,8 | 28,3 - 77,31 |

Tabelle 25: Durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom cT-Stadium

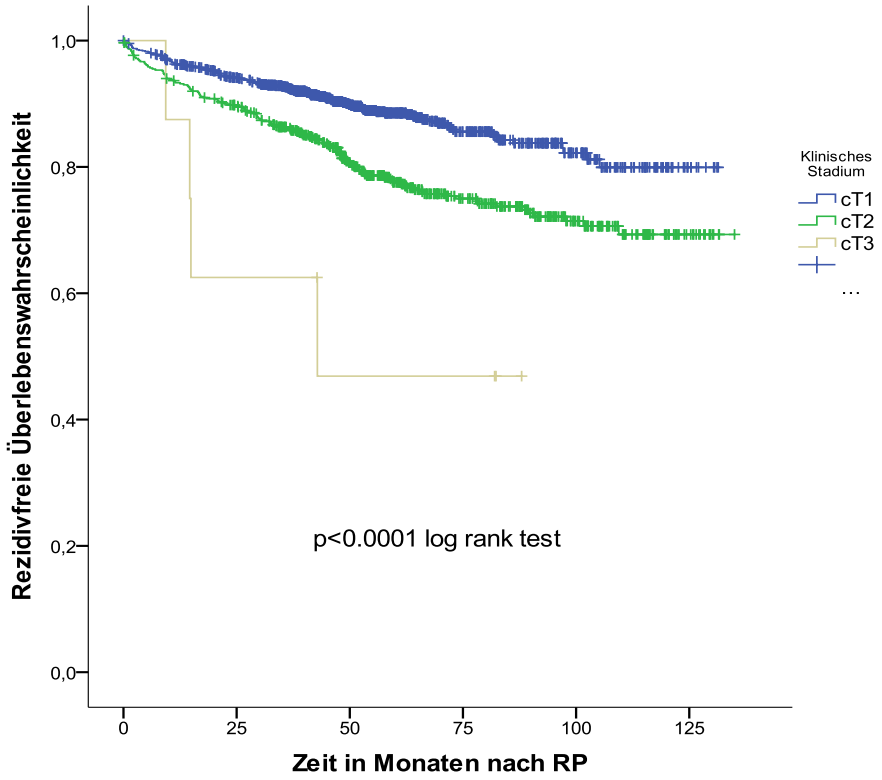


Abbildung 5: Rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach RP in Abhängigkeit vom cT-Stadium

### 4.2.3 Rezidivfreies Überleben stratifiziert nach Gleason-Score der Biopsie

Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit lag bei 117,6 Monaten für Patienten mit einem Gleason-Score <7, bei einem Gleason-Score von 7 bei 105 Monaten und mit 74,5 Monaten am niedrigsten bei einem Gleason-Score >7 (p<0,0001) (siehe Tab.: 26 und Abb.: 6). Somit war das Risiko in der univariaten Analyse, bei einem Gleason-Score 7 ein Rezidiv zu erlangen, um den Faktor 1,85 gegenüber einem Gleason-Score <7 erhöht (95%KI:1,41 - 2,44; p<0,0001) bzw. um mehr als das Vierfache bei einem Gleason-Score >7 (HR 4,3; 95%KI:3.01 - 6,13; p<0,0001) erhöht.

| **Summe des Gleason-Scores der Biopsie** | **Durchschnitt in Monaten** | **95 % Konfidenzintervall** |
|---|---|---|
| **<7** | 117,6 | 114,806 - 120,454 |
| **7** | 105 | 100,028 - 110,107 |
| **>7** | 74,5 | 62,883 - 86,301 |

Tabelle 26: Durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom Gleason-Score der Biopsie

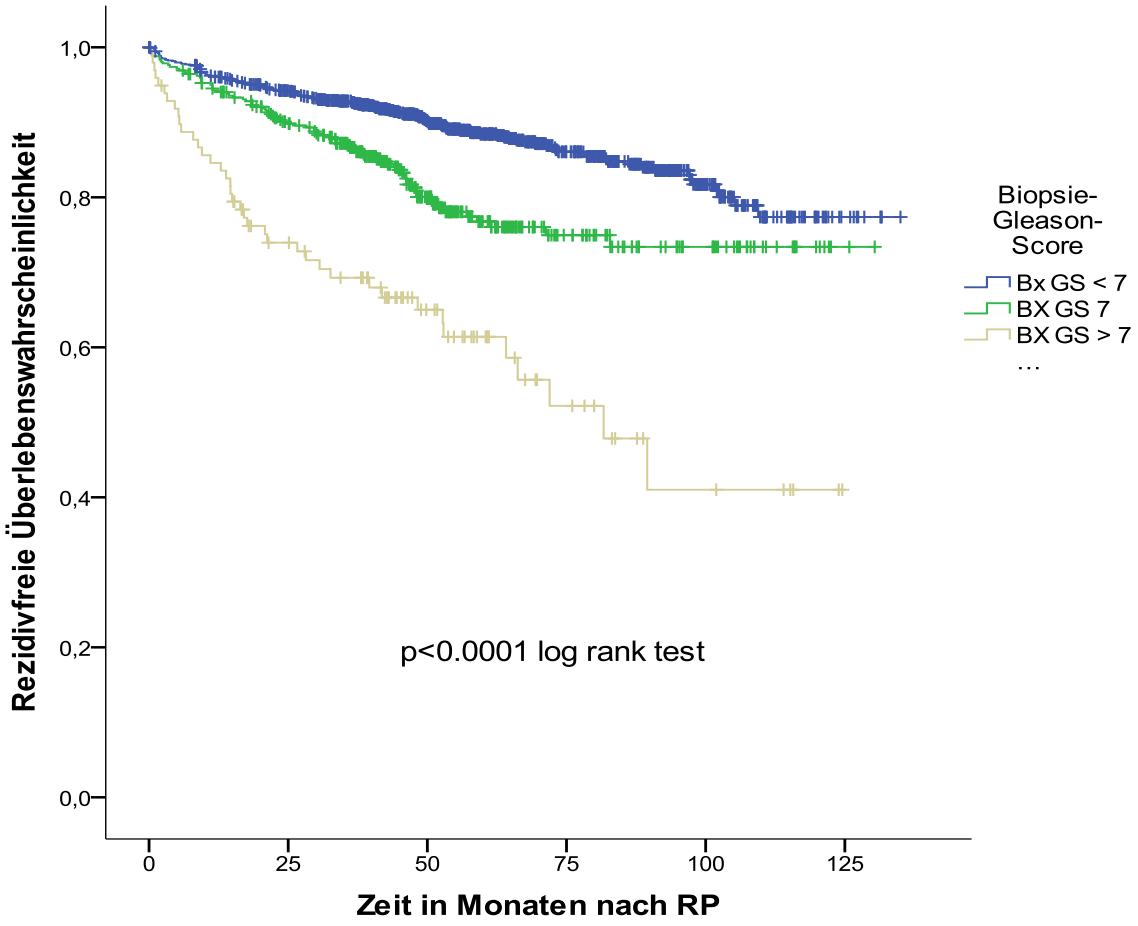


Abbildung 6: Rezidivfreie Überlebensrate nach RP in Abhängigkeit vom Biopsie-Gleason-Score

### 4.2.4 Progressionsfreies Überleben, stratifiziert nach der D`Amico Risikoklassifikation

Die durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit betrug für Patienten mit niedrigem Risiko nach der D`Amico Risikoklassifikation (cT-Stadium, präoperativer PSA-Wert, Gleason-Score der Biopsie) 118,5 Monate, 109,3 Monate im intermediären Bereich und für Patienten mit hohem Risiko 86,0 Monate (siehe Tab.: 27). Im Vergleich zum niedrigen Risikobereich war die Erhöhung des Risikos in der univariaten Analyse um den Faktor 1,9 im intermediären Bereich ein biochemisches Rezidiv zu bekommen statistisch signifikant (HR 1,88; 95%KI: 1,48 - 2,39; p<0,0001). Für Patienten mit einem hohen Risiko war das Risiko mehr als 5-mal so hoch (HR 5.11; 95%KI: 1.89 - 13.84; p<0.001). Der p-Wert (<0,0001) lag weit unter dem Signifikanzniveau und untermauerte so den signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben bei Patienten in den drei Risiko-Untergruppen. Für Patienten mit niedrigem Risiko bedeutete das eine

Überlebensrate nach 5, 8 und 10 Jahren von 90, 85, bzw. 84 %. Im intermediären Risikobereich lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 80, 75 und 70 %, bzw. bei 70 und 55 % für Patienten mit einem hohen Risiko nach D`Amico wie Tab.:28 und Abb.: 7 zu entnehmen ist. Auch hier konnten keine Angaben zur rezidivfreien Uberlebenszeit in der Hochrisikogruppe nach 10 Jahren ermittelt werden.

| **Risikoklassifikation nach D`Amico** | **Durchschnitt in Monaten** | **95 % Konfidenzintervall** |
|---|---|---|
| **niedrig** | 118,5 | 115,9 - 121,1 |
| **intermediär** | 109,3 | 105,2 - 113,3 |
| **hoch** | 86,0 | 77,8 - 94,3 |

Tabelle 27: Durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig von der Risikoklassifikation nach D`Amico

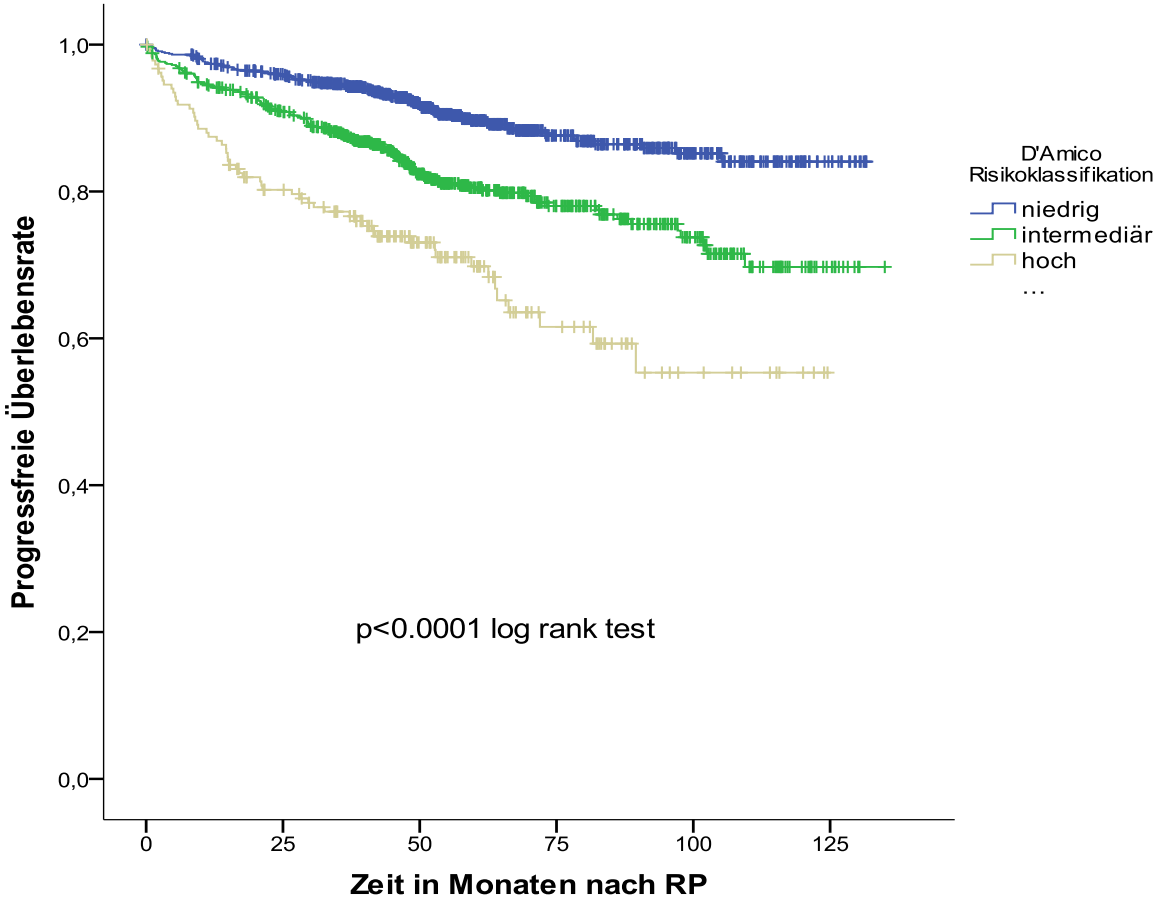


Abbildung 7: Progressionsfreie Überlebensrate nach RP stratifiziert nach D`Amico

| Risikoklassifikation nach D`Amico | Rezidivfreie Überlebensrate in Prozent | | |
|---|---|---|---|
| | 5 Jahre | 8 Jahre | 10 Jahre |
| niedrig | 89,7 | 85,2 | 84,1 |
| intermediär | 80,2 | 74,7 | 69,7 |
| hoch | 69,8 | 55,3 | |

Tabelle 28: Rezidivfreie Überlebensrate abhängig von der Risikoklassifikation nach D`Amico

### 4.2.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score des Prostatektomiepräparates

Teilte man die Gleason-Summen in drei Untergruppen auf (<7, 7 und >7), so ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede der Gruppen untereinander (p<0,0001) (Abb.: 8). Das Risiko für ein biochemisches Rezidiv war für einen Patienten mit einem Gleason-Score von 7 um den Faktor drei höher (HR 3.00; 95%KI 2,06 - 4,38; p<0.0001), und fast 10-mal größer (HR 9,39; 95%KI 6,44 - 13,68; p<0,0001) bei einem Gleason-Score >7 im Vergleich zum Gleason-Score <7 (siehe Tab.: 34). Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit lag, aufgeteilt in die drei Gleason-Untergruppen, bei 125, 114 und 80 Monaten (siehe Tab.: 29 und Abb.: 8).

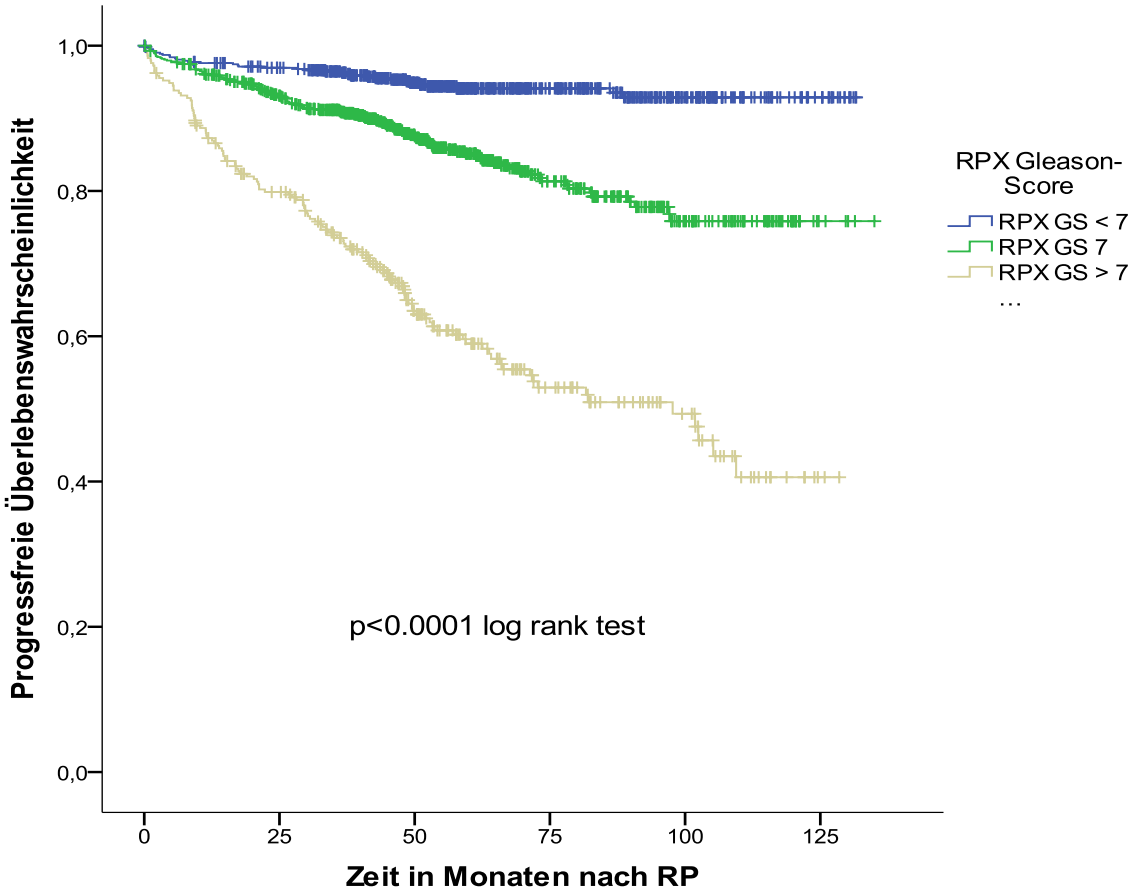


Abbildung 8: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach RP in Abhängigkeit vom postoperativen Gleason-Score unterteilt in drei Untergruppen

| Gleason-Score des Prostatektomiepräparates | Durchschnitt in Monaten | 95 % Konfidenzintervall |
|---|---|---|
| **<7** | 124,8 | 122,6 - 127,0 |
| **7** | 114,0 | 110,5 - 117,6 |
| **>7** | 79,6 | 73,2 - 85,9 |

Tabelle 29: Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom postoperativen Gleason-Score

### 4.2.6 Einfluss des pT-Stadiums auf das rezidivfreie Überleben

Im organbegrenzten Tumorstadium (pT2a-c) betrugt die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit 120 Monate. 98,2 Monate rezidivfrei verblieben für Patienten mit extraprostatischem Wachstum (pT3a), mit Samenblaseninfiltration (pT3b) betrug die Zeit 71 Monate und 58,7 Monate für Patienten mit tumorpositiven regionalen

Lymphknoten (pT N1-2) (siehe Tab.: 30). Ein p-Wert von <0,0001 unterstrich die statistische Signifikanz der Unterschiede bezogen auf die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb.: 9). Bezogen auf das organbegrenzte Stadium (pT2) bedeutete ein extraprostatisches Wachstum eine Risikoerhöhung für ein biochemisches Rezidiv um das 3,5-Fache (HR 3,55, 95%KI 2,71 – 4,63; p<0,0001) um das 5,6-Fache (HR 5,64; 95%KI 4,01 - 7,95; p<0,0001) bei einer Samenblasen-Infiltration und beinahe um das 9-Fache erhöht bei positiven Lymphknoten (HR 8,97; 95%KI 5,14 - 15,65; p<0,0001) (Tab.: 34).

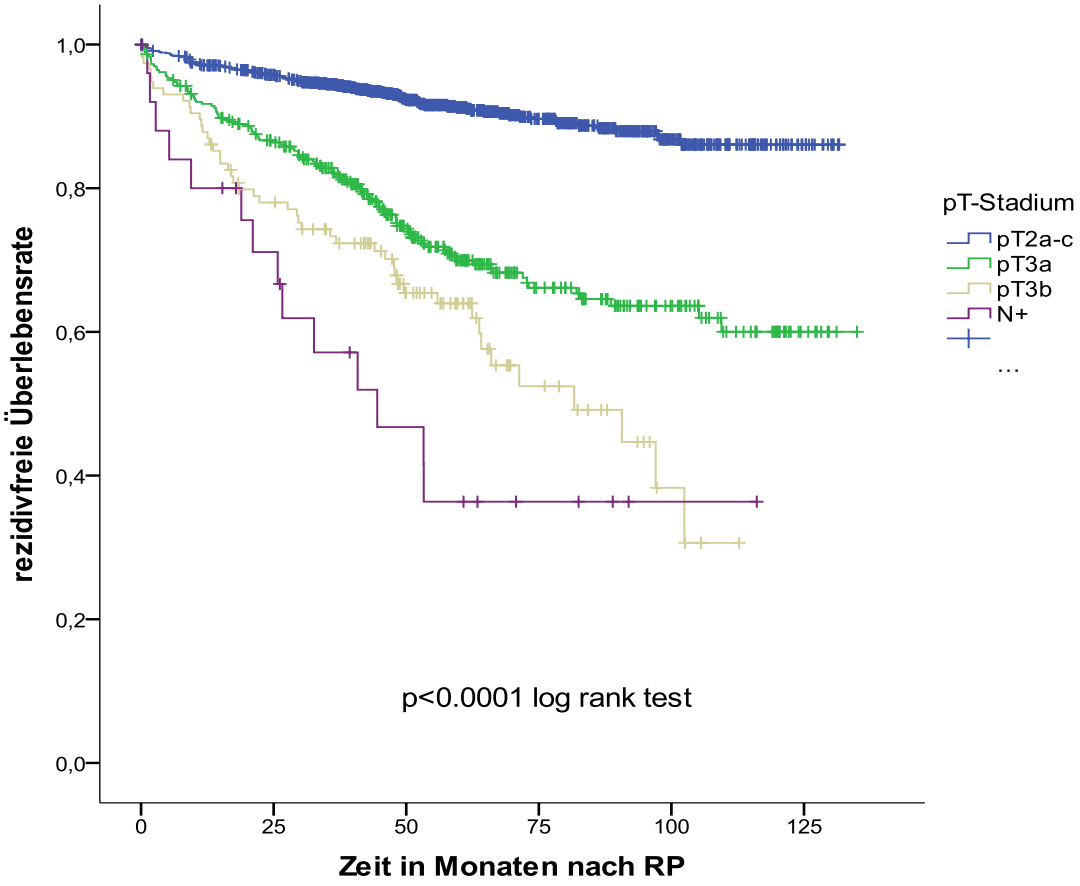


Abbildung 9: Rezidivfreie Überlebensrate nach RP stratifiziert nach pT-Stadium unterteilt in vier Untergruppen

| Pathohistologisches Tumorstadium (pT) | Durchschnitt in Monaten | 95 % Konfidenzintervall |
|---|---|---|
| **T2a-c** | 120,0 | 117,9 - 122,1 |
| **T3a** | 98,190 | 92,4 - 104,0 |
| **T3b** | 71,1 | 62,5 - 79,6 |
| **N+** | 58,7 | 39,6 - 77,9 |

Tabelle 30: Rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten abhängig vom pT-Stadium

Der folgenden Tabelle 31 sind die rezidivfreien 5-, 8- und 10- Jahresüberlebensraten zu entnehmen. Für Patienten im organbegrenzten Tumorstadium (T2a-c) bedeutete das eine Überlebensrate nach 5, 8 und 10 Jahren von 91, 87, bzw. 86 %. Bei extraprostatischen Wachstum (T3a) lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 70, 64 und 60 %, bzw. bei 64, 45 und 31 % für Patienten mit nachgewiesener Samenblaseninfiltration (T3b). Patienten mit Tumornachweis in den lokoregionären Lymphknoten hatten nach 5 Jahren eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 36%, wobei auch hier konnten keine nach 8 und 10 Jahren ermittelt werden konnten.

| Pathohistologisches Tumorstadium (pT) | Rezidivfreie Überlebensrate in Prozent | | |
|---|---|---|---|
| | 5 Jahre | 8 Jahre | 10 Jahre |
| **T2a-c** | 91,2 | 87,4 | 86,1 |
| **T3a** | 69,9 | 63,6 | 60,0 |
| **T3b** | 64,0 | 44,7 | 30,6 |
| **N+** | 36,4 | | |

Tabelle 31: pT-Stadienbedingte rezidivfreie Überlebensrate nach 5, 8 und 10 Jahren

### 4.2.7 Einfluss des Schnittrandstatus auf das rezidivfreie Überleben

Patienten mit einem tumorpositiven Schnittrand hatten im Vergleich zu einem negativen Schnittrand ein 2,9-fach höheres Risiko für ein Rezidiv (HR 2,88; 95%KI 2,28 - 3,65; p<0,0001) wie der Tabelle 34 zu entnehmen ist. Die progressionsfreie Überlebensrate

nach 5, 8 und 10 Jahren betrug für einen negativen Schnittrand 90, 85 und 83% bzw. 71, 63 und 59 % für Patienten mit einem positiven Schnittrand (siehe Tab.: 33). Die durchschnittliche Überlebenszeit ohne Tumorrezidiv betrug 117 Monate bei einem pathohistologisch tumorfreien Schnittrand und 97 Monate bei einem tumorpositiven Schnittrand (siehe Tab.: 32).

| **Schnittrandstatus** | **Durchschnittliches rezidivfreies Überleben in Monaten** | **95 % Konfidenzintervall** |
|---|---|---|
| **negativ** | 117 | 115 - 119 |
| **positiv** | 97 | 92 - 102 |

Tabelle 32: Durchschnittliches rezidivfreies Überleben in Monaten bezogen auf den Schnittrandstatus

| **Schnittrandstatus** | **Rezidivfreie Überlebensrate in Prozent** | | |
|---|---|---|---|
| | **5 Jahre** | **8 Jahre** | **10 Jahre** |
| **negativ** | 89,3 | 84,7 | 82,9 |
| **positiv** | 70,8 | 63,0 | 50,2 |

Tabelle 33: Rezidivfreie Überlebensrate in Jahren in Abhängigkeit vom Schnittrandstatus

## 4.3 Multivariate Analysen: Einfluss verschiedener Parameter auf das rezidivfreie Überleben

In der univariaten Analyse konnten der PSA-Wert ≤10 und >10 ng/ml, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, die pT-Stadien 2 und 3 sowie der Lymphknotenbefall und der Schnittrandstatus für die biochemische Rezidivrate als Prognosefaktor herangezogen werden.

In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) ergab sich für folgende Parameter bezogen auf ein biochemisches Rezidiv ein unabhängiger Vorhersagewert für das rezidivfreie Überleben: PSA-Wert 10 - 20 ng/ml, pT-Stadien, Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, Lymphknoten- und Schnittrandstatus.

| | Univariate Analyse | | | Multivariate Analyse | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variable** | **HR** | **95%CI** | **p-Wert** | **HR** | **95%CI** | **p-Wert** |
| **Präoperativer PSA-Wert** | | | 0,0001 | | | |
| **<10 ng/ml** | 1,0 (Ref.) | | <0,0001 | 1,0 (Ref.) | | 0,012 |
| **10 - 20 ng/ml** | 1,82 | 1,41 - 2,35 | <0,0001 | 1,46 | 1,13 - 1,89 | 0,004 |
| **>20 ng/ml** | 3,07 | 1,95 - 4,84 | <0,0001 | 1,42 | 0,88 - 2,28 | 0,155 |
| **Gleason-Score RPX** | | | <0,0001 | | | |
| **<7** | 1,0 (Ref.) | | <0,0001 | 1,0 (Ref.) | | <0,0001 |
| **7** | 3,00 | 2,06 - 4,38 | <0,0001 | 2,45 | 1,67 - 3,40 | <0,0001 |
| **>7** | 9,39 | 6,44 -13,68 | <0,0001 | 4,76 | 3,15 - 7,19 | <0,0001 |
| **pT-Stadium** | | | <0,0001 | | | |
| **Organbegrenzt (pT2a–c)** | 1,0 (Ref.) | | <0,0001 | 1,0 (Ref.) | | <0,0001 |
| **Extrakapsuläres Wachstum (pT3a)** | 3,55 | 2,71 - 4,63 | <0,0001 | 2,05 | 1,53 - 2,75 | <0,0001 |
| **Samenblasen-infiltration (pT3b)** | 5,64 | 4,01 - 7,95 | <0,0001 | 2,55 | 1,74 - 3,73 | <0,0001 |
| **Lymphknoten-infiltration (N+)** | 8,97 | 5,14 -15,65 | <0,0001 | 4,59 | 2,47 - 8,54 | <0,0001 |
| **Positiver Schnittrand** | 2,88 | 2,28 - 3,65 | <0,0001 | 1,49 | 1,14 - 2,00 | 0,003 |

Tabelle 34: Cox-Regressions-Analyse der postoperativen Variablen und PSA-Werte

Unabhängig von den anderen Parametern ergab sich für einen PSA-Wert von 10 - 20 ng/ml ein 1,46-fach größeres Risiko, ein biochemisches Rezidiv zu bekommen. Mit einer HR von 4,76 bei einem postoperativen Gleason-Score >7 war das Risiko fast doppelt so hoch wie bei einem Gleason-Score von 7 (HR 2,45) und 4-mal so groß wie bei einem Gleason-Score <7. Beide Variablen waren unabhängige Prädiktoren (p<0,0001). Die Tumorstadien pT3a und pT3b unterschieden sich in ihrem unabhängigen Vorhersagewert kaum (HR 2,05 und HR 2,55). Im Gegensatz dazu verdoppelte sich das Risiko nochmal bei positiven regionalen Lymphknoten (HR 4,59) und war fast 5-fach erhöht gegenüber einem negativen Lymphknotenstatus beim pT2-Stadium. Auch der positive Schnittrand erhöhte unabhängig das Risiko für ein biochemisches Rezidiv (HR 1,49), hatte aber keinen so großen Einfluss wie es in der univariaten Analyse erschien (HR 2,88).

# 5 Diskussion

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie eine etablierte Therapie, die Operationstechnik unterliegt jedoch einem stetigen Wandel. Sie wird offen oder laparoskopisch durchgeführt, wobei die offene Vorgehensweise nach wie vor den Gold-Standard darstellt. Die laparoskopisch radikale Prostatektomie (LRP) wird erst seit 1998 in ausgewählten Zentren durchgeführt, erfährt aber eine stetige Zunahme, da immer mehr Zentren die Vorteile − kürzere Liegedauer mit geringerer Schmerzintensität, geringerer Blutverlust, bessere anatomische Übersicht und kürzere Katheterliegedauer − der LRP erkennen und diese anwenden.[132] Es existieren für diese OP-Technik im Vergleich zum offenen Operationsverfahren, welches seit Jahrzehnten praktiziert wird, wesentlich weniger Langzeitstudien mit großen Kohorten. Die LRP wird in der Urologischen Klinik der Charité Campus Mitte seit 1999 fast ausschließlich durchgeführt. Die Operationszeit konnte mit der zunehmenden Erfahrung der Operateure (>2000 durchgeführte Operationen) immer weiter verkürzt und die Operationsergebnisse ständig verbessert werden. Postoperative Verlaufsbeobachtungen mit einem Followup von 10 Jahren oder mehr können als Vergleichsparameter zur offenen OP kaum herangezogen werden. Somit ist die vorliegende Studie mit einer Kohortengröße von über 1800 und einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 60 Monaten (Maximum 135 Monate) ein weiterer Beitrag zur Beurteilung der bereits etablierten laparoskopischen OP-Technik in Hinblick auf den postoperativen Krankheitsverlauf. Anhand der biochemischen Rezidivrate (PSA-Wert >0,2 ng/ml) wird das rezidivfreie Überleben als entscheidendes Qualitätsmerkmal einer kurativen Therapie gemessen. In der vorliegenden Dissertation werden die relevanten Publikationen der Datenbank PubMed zur Diskussion herangezogen und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen, um eine Aussage bezüglich der Qualität dieses Therapieverfahrens zu geben bzw. verschiedene Faktoren als Prädiktoren für die rezidivfreie Überlebenszeit herauszustellen.

## 5.1 Päoperative Daten

Bezogen auf die Einschlusskriterien − wie Lebensalter, präoperativer PSA- und Gleason-Wert, BMI und weiteren Stagingparameter − unterliegen die an der Charité

durchgeführten laparoskopisch radikalen Prostatektomien den gleichen etablierten Standards wie die offenen Operationen.

Mit einem Maximalwert von 135 Monaten bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 60 Monaten (SD ± 27) liegt die vorliegende Studie im Vergleich zu den relevanten Publikationen, die sich mit der LRP, ELRP oder RALP befassen, weit über der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 29 Monaten,[154,233-245] wobei die niedrigste Beobachtungsdauer bei 6 Monaten[241] lag und die längsten ebenfalls bei 60 Monaten[238,246]. In den Publikationen über offene Operationsverfahren finden sich deutlich längere Nachbeobachtungszeiträume von bis zu 15 Jahren.[247-250] Diese Arbeit kann somit im internationalen Vergleich durch überdurchschnittlich lange Beobachtungszeiträume eine gewichtige Aussage bezüglich der onkologischen Sicherheit der LRP als Alternative zum offenen Verfahren machen.

Auch das beobachtete Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ist mit 1845 Patienten sehr groß. Die Vergleichswerte der aktuellen Literatur liegen zwischen 100[235] und 8500,[251] wobei nur wenige Autoren ein Patientenkollektiv >1000 einbezogen haben.[154,239,244-246,252] Rassweiler et al. konnten 2007 in einer Multi-Center-Studie auf Patientendaten aus 18 Operationszentren zurückgreifen, die in einem Zeitraum von 5 Jahren operiert wurden. Dies erklärt das große Patientenkollektiv, wobei verschiedene laparoskopische Operationsverfahren angewandt wurden.[252] Auch Secin et al. beschreiben eine Multi-Center-Studie mit 8544 Patienten, die in 14 Zentren von 51 Operateuren behandelt wurden.[251]

Vergleichbar mit den hierzu herangezogenen Publikationen ist das in dieser Studie ermittelte Durchschnittsalter von 62 ± 5,9 Jahren (37 bis 75). Für die ORP liegen die Durchschnittswerte bei 62,9 - 66 Jahren,[234,247,248,253-260] mit einem Maximum von 81 und einem Minimum von 37 Jahren,[256] bzw. bei den Publikationen über die LRP zwischen 59,4 und 68 Jahren[154,233-241,244,245,252,253] mit einem Maximalwert von 82 Jahren[233] und einem Minimalwert von 41 Jahren.[239,252] Bezogen auf das Alter wird die Indikation für eine radikale Prostatektomie bei einer minimalen Lebenserwartung von 10 Jahren gestellt. Nur so kann eine Lebensverlängerung erreicht werden. Ab dem 70. Lebensjahr ist die postoperative 30-Tage-Mortalität leicht erhöht (34 %) und ab dem 75. sogar um 134 %.[240,261] Auch das Risiko, kardiovaskuläre Komplikationen postoperativ zu erleiden, ist für Patienten über dem 75. Lebensjahr erhöht.

Für adipöse Patienten (BMI >30) kann die LRP gegenüber der offenen Operationsvariante von Vorteil sein. Allgemein wird in der medizinischen Literatur ein offenes operatives Verfahren bei adipösen Patienten mit einer erhöhten Komplikations-, Blutverlust- und Schwierigkeitsrate beschrieben. Hier wird die Laparoskopie als Therapie der Wahl beschrieben.[242,262] In der vorliegenden Literatur konnten bzgl. des onkologischen Outcome (biochemisches Rezidiv), der Inkontinenzrate und des Schnittrandstatus keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem BMI <30 und einem >30 festgestellt werden. Auch die Komplikationsrate sowie der intraoperative Blutverlust scheinen identisch. Lediglich die Operationszeit ist verlängert, die statistische Signifikanz ist aber nicht in allen Studien gegeben, und die Durchführung der Operation ist komplizierter und erfordert Erfahrung. [242,263,264] Der BMI der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten lag im Durchschnitt bei 26,6 kg/cm² (± 3,2) mit einem Minimum von 17,0 und einem Maximum von 42,1 kg/cm². Dies ist vergleichbar mit den Angaben der herangezogenen Literatur mit Werten zwischen 25,8 und 28,8 kg/cm².[154,240,264] Nur 13,7 % der Patienten dieser Studie lagen mit ihrem BMI im Bereich >30, wohingegen bei Brown et al. und Singh et al. der Anteil der adipösen Patienten bei 55,6 bzw. 35,4 % lag. Einen eventuellen Einfluss des BMI auf die Operationszeit, die Blutverlustrate und auf die postoperative Morbidität wurden in dieser Studie nicht näher ermittelt.

Mit einem durchschnittlichen PSA-Wert von 8,23 ng/ml (SD ± 5,68) bei einem Minimum von 0,01 und einem Maximum von 50,7 ng/ml liegen die Werte dieser Kohorte im Bereich der vergleichbaren Publikationen von 6,0 - 14,1 ng/ml bei der ORP[234,248,253,255,257,259,260] und 5,3 - 11,8 ng/ml bei der LRP[154,233-241,244,245,252,253]. Teilt man die Patienten in Untergruppen verschiedener Grenzwerten auf, so bilden die Patienten bei einem PSA-Wert <10 ng/ml das größte Kollektiv mit 89,8 % (n=1636), zwischen 10 und 20 ng/ml lag der PSA-Wert bei 7,7 % (n=140) und oberhalb von 20 ng/ml bei 2,5 % (n=45).

In der herangezogenen Literatur finden sich verschiedene PSA-Wert-Untergruppen. So gibt es auch die Aufteilung in Gruppen <4, 4 - 10 und >10 ng/ml. Ein direkter Vergleich der Gruppenverteilung in der Literatur ist somit schwierig. Für die Unterteilung der dieser Arbeit vorliegenden Daten haben sich als optimale Grenzwerte <10, 10 - 20 und >20 ng/ml herausgestellt. So ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und es konnten Aussagen bezüglich der

Rezidivwahrscheinlichkeit in univariater und multivariater Analyse getätigt werden (siehe Kap. 5.5).

Das Prostatavolumen lag in der vorliegenden Kohorte durchschnittlich bei 52,8 ml (SD ± 20,6). Die kleinste Drüse hatte ein Volumen von 17 ml und die größte ein Volumen von 185 ml. Die Hälfte der Drüsen lag im Bereich zwischen 39 und 63 ml. In der aktuellen Literatur finden sich kaum Angaben über das Prostatavolumen. Singh et al. berichten über eine ähnliche Volumenverteilung mit 50 % im Bereich zwischen 31 und 50 ml und jeweils 25 % <30 oder >50 ml.[264] Die Prostatagröße hat ab einer bestimmten Größe (>50 ml) Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust.[264,265] Dies liegt an der verstärkten Vaskularisierung und, bedingt durch weniger Platz im kleinen Becken, einer erschwerten Operationsdurchführung. Singh et al. konnten hier allerdings keine statistische Signifikanz vorweisen, was auf die kleine Kohorte zurückzuführen sein könnte.

Der Quotient von Prostatavolumen und dem präoperativen PSA-Wert ergibt die PSA-Dichte (PSAD). Der Mittelwert lag bei 0,25 ± 0,20 ng/ml/cm³ mit einem Minimum von 0,00 ng/ml/cm³ - und einem Maximum von 1,66 ng/ml/cm³ - bei einem Median von 0,20 ng/ml/cm³. Referenzwerte in der Literatur findet man hierzu kaum, auch die klinische Relevanz dieses Parameters ist nicht eindeutig, zu widersprüchlich ist die Datenlage. So geben Sfoungaristos et al. an, einen signifikanten Bezug der PSA-Dichte zur Lymphknoten-Metastasierungswahrscheinlichkeit gefunden zu haben (PSAD ≤2 ng/ml/cm²),[266] auch Saidi et al. fanden einen direkten Bezug der PSAD zur Tumoragressivität.[267] Dem widersprechen die Ergebnisse von Pepe et al.[268] Alle drei Studien beziehen sich auf sehr kleine Kohorten von 72 - 179 Patienten. So lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. In der vorliegenden Studie wurden die PSAD-Werte nicht weiter mit anderen Parametern korreliert, hier könnte eine weitere Studie ggf. interessante Ergebnisse vorlegen.

Nach der D`Amico-Risikoklassifikation befanden sich 50,4 % der kontrollierten Patienten im Niedrig-Risiko-Bereich, im intermediären- 38,8 % und 19,8 % im Hoch-Risiko-Bereich. Verglichen mit der herangezogenen Literatur sind diese Daten ähnlich. Hernadez et al. unterteilen ihre Kohorte in Patienten, die vor bzw. nach 1998 operiert wurden, wobei nach 1998 ein kleiner Teil der Patienten laparoskopisch operiert wurden (12,3 %). Vor 1998 ist der Anteil von Patienten im Niedrig-Risiko-Bereich mit 59,6 % niedriger als nach 1998 mit 67,6 %, im intermediären Bereich nahezu identisch von 31,4 % vers. 27,4 % und im Hoch-Risiko-Bereich bei 9,0 % vers. 4,9 %.[269] Die Verschiebung

der Risikoverteilung hin zu einem Niedrig-Risiko-Bereich ist durch die Einführung des PSA-Screening zu erklären. Der in der vorliegenden Kohorte im Vergleich dazu hoch erscheinende Anteil im Hoch-Risiko-Bereich ergibt sich aus dem Einschluss von Patienten im cT3-Stadium, diese wurden in der Studie von Hernandez et al. ausgeschlossen. In der herangezogenen Literatur liegen die Werte für den Niedrig-Risiko-Bereich zwischen 39 % und 46,4 %, zwischen 26,0 % und 40 % und zwischen 13,2 % und 34 % im Intermediären- und im Hochrisikobereich.[125,227,270,271]

Es ergab sich in der vorliegenden Kohorte eine Häufigkeitsverteilung von 64,9 % der Patienten, die dem klinischen Stadium cT1, 34,6 % dem Stadium cT2 und die übrigen 0,5 % dem Stadium cT3 zugeteilt wurden. Für die LRP liegt hier die Verteilung in der herangezogenen Literatur für das klinische Stadium T1 zwischen 60 % und 81,8 %, bei 20 - 37 % im cT2-Stadium, und für das cT3-Stadium bei 0,9 - 9 %,[235,237,244] wobei die meisten Studien keine Patienten mit cT3-Stadium eingeschlossen haben.[238,240,242,244,245,269] Für die ORP liegt der Anteil im cT1-Stadium bei 16 - 66,3 %, zwischen 28,1 % und 83 % im Stadium cT2[108,250,255,269,271-273] und bei 0,1 - 5,6 %[250,271-273] im Stadium cT3. Auch hier haben einige Studien kein cT3-Stadium integriert. Ein direkter Vergleich ist somit schwierig, da jede Studie Patientenkollektive mit unterschiedlichen Kriterien zusammengestellt hat. So schließen die einen Patienten im cT3-Stadium aus, andere wiederum Patienten im cT1-Stadium a und b. Auf das Tumorstadium haben auch Ausschlusskriterien wie das Alter und der PSA-Wert Einfluss, welche in einigen Studien bestimmten Grenzwerten unterlagen. Auffällig ist jedoch, dass ein cT3-Stadium häufiger offen operiert wurde, da dies meistens ein Ausschlusskriterium für die laparoskopischen Studien war.

Der Gleason-Score der Prostatabiopsie verteilte sich in der vorliegenden Kohorte auf 68,8 % im Bereich <7, einen Wert von 7 erzielten 25 % und im Bereich >7 lagen 6,2 % der Patienten. Diese Daten liegen somit im Bereich der aktuellen Studienlage. Die Verteilung in der Literatur zur ORP liegt bei 50 - 78,1 %, 16 - 42,6 % bzw. 3,5 - 9 % für die Bereiche <7, 7 und >7.[250,255,255,269,271,273] Im Bereich eines Gleason-Score <7 liegt der Anteil in den LRP-Studien bei 65 - 78,1 %, bei 13 - 30 % mit dem Gleason-Score von 7 und bei >7 zwischen 2 % und 5 %.[235,240,242,244,245,269] In allen Studien weicht der Gleason-Score der Biopsie in der prozentualen Aufteilung maßgeblich von dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparates ab und verschiebt sich hin zu höheren Werten. Dieses Problem wird bereits in einer vorangegangenen Dissertation mit den an der Charité erhobenen Daten erörtert.

## 5.2 Intraoperative Daten

Es wird darüber diskutiert, ob ein nerverhaltendes Operationsverfahren aufgrund des potentiellen Verbleibens von residuellen Tumorzellen ein höheres Risiko für ein biochemisches oder lokales Rezidiv darstellt. Das Prostatakarzinom penetriert häufig perineural die Kapsel, somit ist die Region, an der das neurovaskuläre Bündel der Kapsel anliegt und Nervenfasern durch sie hindurch ziehen, für den Verbleib von Tumorzellen prädestiniert.[272] An dieser Stelle soll es häufiger zu einem positiven Resektionsrand kommen können als an anderer Stelle der Prostatakapsel, obwohl dies in einigen Studien widerlegt werden konnte.[243,272]

Ein bilateraler Nerverhalt konnte bei 13 % der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erreicht werden, unilateral erhielten 24,3 % einen Nerverhalt. Über die Hälfte, d.h. 62,7 % konnten nicht nerverhaltend operiert werden. In der herangezogenen Literatur liegt der Anteil der nerverhaltend Operierten meist deutlich über dem vorliegenden und variiert zwischen 33,9 % (ELRP) und 89 % (RALP), wobei von 12,7 - 27 % einen einseitigen Nerverhalt erhielten und zwischen 21,2 % und 67,6 % einen beidseitigen.[237-239,239,240,272] Die deutlich höhere Rate an nerverhaltenden Operationen in den meisten von diesen Publikationen lässt sich durch die sehr hohe Rate an Patienten mit einem klinischen Tumorstadium <T2 (>70 %)[237,238,240] und einem Durchschnitts-Gleason-Score von 6,[237,238] bzw. bei Zorn et.al. mit einer Rate von 76,6 % mit Gleason ≤6 erklären.[240] Stolzenburg et al. hat eine dieser Studie ähnliche Verteilung der Operationsverfahren bezogen auf den Nerverhalt, wobei es sich hier um die extraperitoneale Laparoskopie handelt. Die klinischen Tumorstadien oder der Gleason-Score der Biopsie werden hier zum Vergleich des Patientenkollektivs leider nicht angegeben.[239] Bei zwei Studien liegt der Anteil deutlich unter dem Vorliegenden. Ates et.al. berichten über einen Anteil an nerverhaltenden Operationen von 20 %, hier erhielten 5 % einen bilateralen und 15 % einen unilateralen Nerverhalt.[243] Angaben dieser Studie beziehen sich aber nicht auf das Gesamtkollektiv, sondern auf einen Vergleich von 81 Patienten untereinander aus dem Gesamtkollektiv, von denen 42 % ein cT3-Stadium hatten. Rassweiler et al. beschreiben bei den ersten 300 Eingriffen einen Anteil von 13,3 % mit Nerverhalt und wendeten erst im Folgezeitraum diese Technik in höherer Zahl an. Insgesamt kamen sie auf einen Anteil von 21,8 %. Mit 26,8 % bei Harris et al. ist die Rate des Nerverhaltes bei der ORP etwas niedriger als der

dieser Studie.[255] Von den 1800 retropubischen Prostatektomien von Catalona et al.. sind 92,7 % nerverhaltend operiert worden.[148] 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 Durchführung einer pelvinen Lymphadenektomie (pLA) hängt von verschiedenen Tumorkriterien ab. So erfolgt in der Literatur eine pLA vorzugsweise bei einem PSA-Wert ≥10 - 15 ng/ml, einem Gleason-Score von ≥7 und/oder ab einem cT2b- oder cT3-Stadium.[237-239] Eine pLA erfolgte in der Charité Campus Mitte ab einem PSA-Wert von 10 ng/ml, einem Gleason-Score ≥7 und/oder ab einem cT2-Stadium. Somit ist ein direkter Vergleich der in der Literatur angegeben Daten schwierig. Der Anteil an durchgeführten pLA rangiert in der herangezogenen Literatur beim laparoskopischen Verfahren zwischen 17,9 % und 69,3 %[234,237-239,243-245,273] und zwischen 94,6 % und 100 % beim offenen Verfahren.[234,259,272,274] Der Unterschied zwischen den beiden Operationsweisen ist damit zu erklären, dass bei einem offenen Verfahren in vielen Zentren generell eine pLA durchgeführt wird. Wird das laparoskopische Verfahren angewandt, so erfolgt die pLA in fast allen Zentren nur unter bestimmten onkologischen Voraussetzungen (s.o.). In unserem Patientenkollektiv erhielten 882 (47,8 %) der Patienten eine pLA. Die große Spanne von 27,9 - fast 70 % durchgeführter pLAs in der herangezogenen Literatur ergibt sich aus den unterschiedlichen Einschlusskriterien für dieses Operationsverfahren, die leider selten angegeben werden, und aus den differierenden präoperativen Tumorkriterien der einzelnen Studien. So führten Rozet et al. nur bei 17,9 % der Prostatektomien eine pLA durch, da fast 70 % ihrer Patienten im cT1-Stadium waren, einen Durchschnitts-PSA von 7,2 ng/ml hatten und einen durchschnittlichen Gleason-Score von 6 vorwiesen,[237] wohingegen bei Paul et al. mit einem Durchschnitts-PSA von fast 10ng/ml mehr Patienten für eine pLA in Frage kamen (41,6 %).[244] Auch in dem Patientenkollektiv dieser Studie erklärt sich die hohe Rate an durchgeführten pLA mit den Einschlusskriterien zur Durchführung einer pLA. So waren allein 34,6 % der eingeschlossenen Patienten im klinischen Stadium T2 und 27,5 % hatten einen PSA-Wert >10 ng/ml.

## 5.3 Postoperative Daten

Grundlage der pT-Stadieneinteilung der Patienten ist die 6. Auflage der TNM-Klassifikation von 2002.[228] Sie beschreibt die postoperative, histopathologische Tumorausdehnung und dient zur Stadieneinteilung wie auch zur Prognoseabschätzung. Im organbegrenzten Stadium (pT2a-c) waren 71,3 % der Patienten dieser Studie. Ein extraprostatisches Wachstum (pT3a) war bei 20,5 % der Prostatapräparate festzustellen und bei 6,7 % ein Befall der Samenblasen (pT3b). So ergab sich für 27,2 % der Patienten das pT3-Stadium. Diese Verteilung ist mit der herangezogenen Literatur vergleichbar. Für die LRP ergibt sich die folgenden pT-Stadien-Verteilung in den zitierten Studien: Der Anteil am pT2-Stadium rangiert zwischen 55 % und 84,1 %, zwischen 6 % und 28,8 % und zwischen 2 % und 10,7% für die pT-Stadien 3a und 3b.[234-241,244,252,253,269] In den Studien zur ORP ergibt sich eine Verteilung von 20,7 - 77,2 % für das pT2-Stadium, für das pT3a Stadium von 17,5 - 76 % und von 4,1 - 25 % für das pT3b-Stadium.[234,253,257,272,274,275 269] Auffällig ist hier eine Verschiebung hin zu den höheren Tumorstadien beim offenen operativen Verfahren. Zwergel et al. haben hier den höchsten Anteil, in ihrer Kohorte wurden nur Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert >20 ng/ml eingeschlossen. Außerdem werden in einigen laparoskopischen Studien nur Patienten aufgenommen, die ein vergleichbar niedrigeres klinisches Tumorstadium haben, als die in den ORP-Studien (keine cT2c oder cT3-Stadien).[238,240,269]

Auch der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates von dem vorliegenden Patientenkollektiv ist mit der aktuellen Literatur vergleichbar. Beim offenen Verfahren ergibt sich eine Verteilung von 7,6 - 63,4 % für den Gleason-Score <7, zwischen 30 und 49,4 % für den Gleason-Score 7 und für 8 - 10 zwischen 6,7 und 30 %.[234,257,272,274,275] Auch hier ergibt sich bei Zwergel et al. wieder eine Verteilung hin zu einem höheren Gleason-Score, da sie nur Patienten mit einem PSA-Wert >20ng/ml eingeschlossen haben. In den Studien bzgl. der LRP ist der Anteil für den Gleason-Score <7 bei 40 – 63,4 %, zwischen 29 % und 49,5 %, bzw. zwischen 2 % und 22 % für einen Gleason-Score 7, bzw. >7.[234-236,241,269] Der hohe Anteil von 22 % beim Gleason-Score >7 von Galli et al. ist mit einem hohen Durchschnitts-PSA-Wert von >10 ng/ml zu erklären. 14,7 % der Patienten wurde präoperativ schon mit Antiandrogenen behandelt; somit kann davon ausgegangen werden, dass sie ein hohes cT-Stadium vorwiesen, hierzu werden allerdings keine Angaben gemacht. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv liegt der

Anteil für den Gleason-Score <7 bei 35,9 %, bei 47,4 % für den Gleason-Score 7 und für Werte >7 bei 16,6 %. Hernandez et al. beschreiben an einer Vergleichsstudie von 6652 Patienten, die zwischen 1984 und 2005 operiert wurden, eine statistisch signifikante Zunahme des Patientenanteils mit niedrigerem Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.[269] Dieser Trend kann auf den allgemeinen Trend hin zu jüngeren Patienten mit cT1-Tumoren, niedrigeren Ausgangs-PSA-Werten und niedrigeren Biopsie-Gleason-Scores[269] zurückgeführt werden, welcher mit der Einführung der PSA-Wert-Bestimmung hinreichend erklärt ist.

Aus dem Gesamtkollektiv dieser Studie von 1845 Patienten erhielten 882 eine pLA, 27 dieser Patienten hatten einen Tumorbefall der lokoregionären Lymphknoten (N+). Auf die 882 Patienten bezogen ergibt dies 3,2 %. Bezogen auf das Gesamtkollektiv hatten 1,46 % der Patienten einen Lymphknotenbefall. Die Verteilung ist vergleichbar mit der herangezogenen Literatur. Bei der ORP ergibt sich ein Anteil für positive Lymphknoten von 2,2 - 7,6 %[234,253,269,272,274,275] bzw. bei Zwergel et al. von 28,4 %,[257] da sie nur Patienten mit einem PSA-Wert von >20ng/ml (range:20 - 560 ng/ml) und 30 % mit Gleason-Score >7 operiert haben. Bei Salomon et al. findet eine Unterteilung der Patienten in offene, perineale, bzw. laparoskopische Operationen statt. Die Patienten mit offenem Operationsverfahren hatten einen Durchschnitts-PSA von 21,4 ng/ml und weisen eine N+-Rate von 7,6 % auf, wohingegen die perineal und laparoskopisch operierten deutlich niedrigere N+-Raten mit 0,8 % und 2,9 % bei Durchschnitts-PSA-Werte von 13,2 ng/ml und 11,6 ng/ml vorweisen. Anhand des hohen PSA-Wertes lassen sich die hohen N+-Raten hinreichend erklären. Mit einem Anteil von 0 - 4,9 % ist beim laparoskopischen Verfahren die Rate an positiven Lymphknoten etwas niedriger; wie oben erwähnt werden hier häufig Patienten mit niedrigerem cT-Stadium und auch niedrigeren Ausgangs-PSA-Werten eingeschlossen. Des Weiteren werden nicht grundsätzlich alle Patienten wie häufig beim offenen Verfahren Lymphknoten-ektomiert, sondern nur unter bestimmten Voraussetzungen erfolgt diese OP (PSA-Wert >10 −15 ng/ml, cT-Stadium >1 oder 2b, Gleason-Score ≥7). Ein mikroskopischer Lymphknotenbefall kann so im Einzelfall eventuell übersehen werden.

Ein positiver Schnittrand des Prostatapräparates liegt bei Anwesenheit von Tumorzellen im angefärbten Randbereich vor.[272,274-276] In der vorliegenden Literatur reicht die Rate an positiven Schnitträndern beim laparoskopischen Verfahren von 13 - 36,8 %.[237,240,251,264,269,273] In einem von Coelho et al. publizierten Review über RRP, LRP und RARP wurde eine Rate von 21,3 % an positiven Schnitträndern festgestellt.[277] Touijer et

al. und Mottrie et al. haben mit 13 % bzw. 15,7 % die niedrigsten Anteile.[241,245] Mottrie et al. beschreiben ein sehr kleines Patientenkollektiv von 185 Patienten mit einem Durchschnitts-PSA-Wert von 8,7 ng/ml. Sie haben auch keine Patienten im cT3-Stadium eingeschlossen. Die Laparoskopie erfolgte roboterassistiert. Bei Touijer et al. wurden 1564 Patienten von zwei Operateuren innerhalb von zehn Jahren laparoskopisch prostatektomiert, die somit über einen extrem großen Erfahrungsreichtum verfügen. Auch wenn die ersten Operationen mit in die Studie eingeflossen sind, so kann davon ausgegangen werden, dass auch hier die Rate an positiven Resektionsrändern erst im Verlauf geringer wurde. Auch der niedrige Durchschnitts-PSA-Wert mit 6 ng/ml und eine hohe Anzahl an Patienten im cT1 und cT2a Stadium (80 %) können eine Erklärung für die niedrige Rate sein. Dem gegenüber steht der Anteil von Hara et al. in ihrer Kurz-Zeit-Studie zur LRP von 136 Patienten mit 36,8 % positiven Schnitträndern.[273] Sie operierten 5,6 % der Patienten im cT3-Stadium und mit einem Durchschnitts-PSA-Wert von 11,1 ng/ml. Der Erfahrungsgrad der Operateure wird nicht erwähnt. Für 29,2 % der Patienten der vorliegenden Studie ergab sich pathohistologisch ein mikroskopisch positiver Schnittrand. Somit liegen diese Werte im Bereich der herangezogenen Literatur. Durchgeführt wurden die Operationen von 8 verschiedenen Operateuren, von denen ein Teil das Verfahren in der Charité einführte und ein anderer Teil von diesen später ausgebildet wurde. So werden in dieser Datenanalyse immer wieder die Daten von unerfahrenen Operateuren mit aufgenommen.

Auch für das offenen Verfahren liegen die Anteile zwischen 19,7 % und 35 %. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von positiven Schnitträndern ergab sich bei einem direkten Vergleich von laparoskopischen vers. offenem Verfahren von Salomon et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren.[253] Auch Guillonneau et al. konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen.[154] Lediglich die Lokalisation der positiven Schnitträndern ist verschieden, so tritt bei der retropubischen Prostatektomie (ORP) ein positiver Schnittrand häufig in der Apexregion und bei der LRP in der posterolateralen Prostataregion auf.[230] Dem widersprechen jedoch Giullonneau et al. Nach Salomon et al. sollte die Risikolokalisation die Modifikation der Operationstechnik beeinflussen. So führte die Einführung der Teilung des Ligamentum puboprostaticum (2000) und die Excision des Blasenhalses (2001) zu einer kontinuierlichen Senkung der Rate an positiven Schnitträndern, nicht aber an der posterolateralen Prostataregion. Hernandez et al. verglichen 6652 Patienten

untereinander, welche zum einen zwischen 1984 und 1997 und zum anderen zwischen 1998 und 2005 operiert wurden. Auch hier zeichnet sich eine signifikante Abnahme des Anteils an positiven Schnitträndern ab (17,5 % vers. 9,7 %).[269] Eine Begründung hierfür findet sich in den gleichzeitig zunehmenden organbegrenzten Stadien und des durchschnittlich niedrigeren Gleason-Scores des Prostatektomiepräparates. Ein weiterer Aspekt ist die Erfahrung des Operateurs. Zur Qualitätsverbesserung können hier Videoaufnahmen eingesetzt werden. [252,278] Mit Hilfe der Videoaufnahmen können technische Fehler erkannt werden und der Operateur kann sich durch kritische Reflexion verbessern. So konnten Touijer et al. die Rate an positiven Schnitträndern von 11 % in den ersten 90 Operationen auf 4,4 % in den folgenden 90 Operationen senken.[278] Auch Salomon et al. beschreiben eine signifikante Abnahme des Anteils an positiven Schnitträndern mit Erreichen einer Lernkurve, sie legen hier 80 durchgeführte Operationen fest.[253] In einer großen internationalen Multi-Center-Studie mit über 8500 Patienten stellten Secin et al. eine Rate an positiven Schnitträndern von 22 % fest. Sie konnten bezogen auf die Lernkurve ein Erreichen eines Plateaus erst nach 200 bis 250 durchgeführten LRP erkennen.[251]

## 5.4 Kumulatives, biochemisch rezidivfreies Überleben und Mortalität

Der Anteil von den Patienten dieser Studie, die ein biochemisches Rezidiv erfahren haben, lag über den gesamten Beobachtungszeitraum (durchschnittlich 60 Monate) bei 15,8 %, mit einer rezidivfreien 5-, 8- und 10-Jahresüberlebensrate von 83,9 %, 78,6 % und 75,6 %. Das biochemische Rezidiv wird in den herangezogenen Veröffentlichungen unterschiedlich bewertet. So bewerten die einen, einen PSA-Wert von >0,1ng/ml, die anderen einen PSA-Wert von >0,2 ng/ml als biochemisches Rezidiv. Der vorliegenden Studie wird letzterer Wert zu Grunde gelegt, da er als international anerkannt gilt. In der Literatur sind LRP-Studien mit vergleichbarer Beobachtungszeit kaum vorhanden. In ihrer Langzeit-Studie zur RALP kamen Menon et al. bei einer medianen Verlaufsbeobachtung von 60,2 Monaten und bei einem vergleichbar großen Patientenkollektiv (n=1384) zu ähnlichen Ergebnissen von 90,7, 86,6 und 81 %, wobei sich die Überlebensraten auf die rezidivfreie 3-, 5- und 7-Jahresüberlebensrate beziehen.[246] Abgesehen von den unterschiedlichen operativen Techniken werden Patienten mit einer präoperativen Hormon- oder Bestrahlungstherapie aus dieser Studie ausgeschlossen. Somit ist das Bild gegenüber unseren Daten verzerrt. Touijer et al.

geben einen durchschnittlichen Verlaufsbeobachtungszeitraum von 18 Monaten an, wobei 12 % länger als 12 Jahre verlaufsbeobachtet werden konnten, mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 91 %.[245] Die rezidivfreie 5-, bzw. 8-Jahresüberlebensrate liegt bei 78 % bzw. 71 % und liegt so leicht unter den vorliegenden Ergebnissen. Auch bei Paul et al. findet ein Ausschluss der adjuvant therapierten Patienten statt. Die 1115 Patienten der ELRP-Studie werden im Durchschnitt über 35,3 Monate verlaufsbeobachtet. Die PSA-Progressionsrate liegt hier bei 13,1 % mit einer rezidivfreien Überlebensrate von 84 %, bzw. 83 % für 3 bzw. 5 Jahre.[244] Mit 13,1 % ist die PSA-Progressionsrate mit den Werten dieser Studie vergleichbar. Im etwas kleineren Patientenkollektiv von Paul et al. ergeben sich für knapp 7 % der Patienten ein pT4-Stadium und ein hoher Anteil mit einem Gleason-Score >7. Auch Park und Eden et al. haben eine lange Verlaufsbeobachtungszeit von 43 bzw. 24 Monaten mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 88 % bzw. 97 %.[234,235] Park et al. geben rezidivfreie 5- und 7-Jahresüberlebensraten von 84 % und 83 % an.[234] Diese Werte sind allerdings mit einem Kattan-Nomogramm errechnet. Sie geben somit nur eine Prognose ab und können keine Angaben über die tatsächlichen Überlebensraten liefern. Rassweiler et al. geben nach 30 Monaten Verlaufsbeobachtung eine biochemische Rezidivrate von 13,4 % an.[167] Angaben über eine 5-Jahresüberlebensrate zum direkten Vergleich mit den vorliegenden Daten werden hier nicht gegeben. Auch hier gibt es in der kleinen Kohorte von 219 Patienten allein 10 im pT4-Stadium, und die Rate an positiven Schnitträndern ist hoch. Mit 72,6 % bei Hara et al. ist die rezidivfreie Überlebensrate nach 3 Jahren ebenfalls niedrig.[273] Die Rate an positiven Schnitträndern liegt hier bei 36,8 % und bedingt sicherlich zu einem großen Teil die hohe Rezidivrate.

In der Literatur zur ORP finden sich ähnliche Daten, wobei der Durchschnittswert der rezidivfreien Überlebensrate geringer ist. Begründet werden kann diese Beobachtung dadurch, dass es sich um den absoluten Anteil an Rezidiven handelt und ein Großteil der Studien zur ORP auf eine wesentlich längere Verlaufsbeobachtungszeit zurückgreifen kann. So ermitteln Hernandez et al. eine absolute Rezidiv-Rate von 14,1 % bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 4 Jahren, wobei 45 % der Patienten länger als 5 Jahre beobachtet werden konnten.[269] Der rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensanteil liegt hier bei 84,6 %. Interessant an dieser Studie ist die Aufteilung der Patienten in vor 1998 und nach 1998 operiert. So haben die ersteren eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 81,4 % und die letzteren von 87 %. Den statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven erklären Hernandez et al. mit der Verschiebung hin zu bei Diagnose noch lokal begrenzten Tumorstadien und einer Abnahme der cT2-3 Stadien. Die biochemische Rezidivrate bei Karakiewicz et al. liegt bei 16,4 % bei einer medianen Verlaufsbeobachtungszeit von 25 Monaten.[275] 16,1 % der Patienten wurden hier länger als 5 Jahre beobachtet. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 75,4 % deutlich niedriger als bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie. Der Anteil an Patienten im pT3a und b Stadium ist bei Karakiewicz et al. um 15 % höher als in diesem Patientenkollektiv, was eine Erklärung für die höhere Rezidivrate sein kann.

Von bei uns untersuchten 1785 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 51, das sind 2,9 %. Von den 51 Todesfällen waren 6 (0,3 %) auf das Prostatakarzinom zurückzuführen. Bezüglich der Mortalität gibt es in der Literatur über die ORP und LRP kaum Angaben, da im Beobachtungszeitraum kein Patient verstarb. Um prostatakrebsbedingte Todesfälle zu ermitteln, müssten die Studien über einen wesentlich längeren Zeitraum gefasst werden. So liegt die Mortalität zwischen 0%[167,238,240,245,253] und 0,6 %[273] bei der LRP. Auch in der Literatur über die ORP liegen die prostatakrebsbedingten Todesfälle zwischen 0 %[143,167,253-255] und 0,7 %.[253] Der Großteil der Studie bzgl. der LRP weist kleinere Kohorten und kürzere Verlaufsbeobachtungszeiträume auf, so ist die PCA-bedingte Todesfallrate von 0,3 % ein Hinweis auf eine sichere Therapiealternative.

## 5.5 Das biochemische Rezidiv, onkologische Ergebnisse

Die meisten LRP-Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse beim funktionellen und onkologischen Outcome wie ORP-Studien.[154,244,252] In der vorliegenden Studie wurden prä- und postoperative Variablen auf ihren Einfluss auf das biochemische Rezidiv genauer untersucht und ausgewertet. In der univariaten Analyse zeigten ein PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml, das cT-Stadium, der Gleason-Score der Biopsie, das pT-Stadium, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, der Lymphknotenstatus und ein positiver Schnittrand statistisch signifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivrate. In der multivariaten Analyse konnte dieser Einfluss für die Variablen PSA-Wert 10 - 20ng/ml, pT-Stadium, Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, Lymphknotenstatus und tumorpositiver Schnittrand nachgewiesen werden. Somit

stellen diese Variablen unabhängige Faktoren für die Prädiktion eines biochemischen Rezidivs dar.

Als Tumorprogress wird ein PSA-Wert-Anstieg auf ≥0,2 ng/ml in dieser Arbeit zu Grunde gelegt. In der univariaten Analyse ist das Risiko, einen Tumorprogress zu erleiden, bei einem PSA zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml fast doppelt so groß (HR:1,82; 95%CI: 1,41 - 2,35; p<0,0001) wie bei einem PSA von <10 ng/ml und bei einem PSA-Wert >20 ng/ml um den Faktor 3 größer (HR 3,1; 95%CI:1,95 - 4,84; p<0,0001). Patienten mit einem PSA-Wert <10 ng/ml haben nach 5, 8, und 10 Jahren einen progressionsfreien Überlebensanteil von 87, 83 und 80 %, wohingegen Patienten mit einem Wert zwischen 10 und 20 ng/ml nach 5 Jahren einen Anteil von 78, nach 8 Jahren von 70 und lediglich 67 % nach 10 Jahren vorweisen und mit einem PSA-Wert >20 ng/ml von 65 für den rezidivfreien Überlebenszeitraum von 5 Jahren. Angaben zur 8- und 10- Jahres-Rate konnten nicht gemacht werden. Aus der multivariaten Analyse ergibt sich unabhängig von den anderen Parametern für einen PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml ein 1,5-fach größeres Risiko, ein statistisch signifikantes biochemisches Rezidiv zu erleiden (p=0,004). Dies deckt sich mit der herangezogenen Literatur.[244,257,260,272-275] So geben Paul et al. eine statistische Signifikanz (p<0,0001) für die Unterschiede in der biochemischen 5-Jahresüberlebensrate unterteilt in PSA-Werte <10, 10 - 20 und >20 ng/ml an. Die Rate nach fünf Jahren liegt bei 86,7 % für PSA-Werte <10 ng/ml, für Werte zwischen 10 und 20 ng/ml bei 69,8 % und für Werte >20 ng/ml bei 47,5 %.[244] Mit 1115 Patienten beschreiben sie ebenfalls ein relativ großes Patientenkollektiv. Der durchschnittliche PSA-Wert liegt bei 9,8 ng/ml und ist somit mit dem vorliegenden von 8,23 ng/ml vergleichbar. Auch Öbek et al. konnten bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 25 Monaten bei 495 Patienten nach ORP eine statistisch signifikant kürzere Zeit zum biochemischen Rezidiv bei Patienten mit einem PSA-Wert >10 ng/ml (15 Monate) im Vergleich zu Patienten mit einem PSA-Wert <10 ng/ml (21 Monate) feststellen (p<0,0001).[274] Guillonneau et al. berichten über eine rezidivfreie 3-Jahresüberlebensrate von 89 % für Patienten mit einem PSA-Wert <10 und >10 ng/ml von 74 %.[154] Ebenso geben mehrere Studien zur ORP ähnliche Zahlen wieder. Han et al. unterteilen die PSA-Werte in vier Gruppen, <4, 4 - 10, 10 - 20 und >20 ng/ml und stellen eine rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate von 94 %, 89 %, 73 % und 60 % fest.[279] Das Patientenkollektiv ist mit >2000 und einer durchschnittlichen Verlaufsbeobachtungszeit von >60 Monaten mit unserem vergleichbar. Palisaar et al. geben in ihrer Langzeitstudie über die ORP leider keine Jahresüberlebensraten an.[272] In

der multivariaten Analyse zeigen sie jedoch einen um den Faktor 1,1 ansteigendes Risiko je Zunahme des PSA-Werts um 1 ng/ml. Bei Zwergel et al. lag die progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren bei 71 % und nach 10 Jahren bei 49 %.[257] In diese Studie wurden allerdings ausschließlich Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert >20 ng/ml eingeschlossen. Mit 71 % liegt der Anteil deutlich über den der vorliegenden Werte und denen der vergleichbaren Literatur. Eine mögliche Erklärung findet sich in der fehlenden Angabe der PSA-Wert-Verteilung und des Medians. So ist nicht ersichtlich, wie hoch die Werte in Wirklichkeit waren.

Das klinische Tumorstadium hat in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Einfluss auf das spätere rezidivfreie Überleben. So ergibt sich in der vorliegenden Studie durchschnittlich eine rezidivfreie Überlebenszeit von 115,1 Monaten (95%CI:112,7 - 118,1), 106,8 Monaten (95%CI:102,7 - 110,9) und 52,8 Monaten (95%CI:28,3 - 77,31) für das cT1-, cT2- und cT3-Stadium ($p<0,0001$). Somit ist das Risiko, einen Tumorprogress zu erleiden, für das cT2-Stadium um den Faktor 1,9, bzw. für das cT3-Stadium um den Faktor 5,11 erhöht. In der herangezogenen Literatur werden die cT-Stadien nicht weiter auf den Einfluss auf die biochemische Rezidivrate untersucht. Lediglich Hull et al. geben einen statistisch signifikanten Einfluss in der multivariaten Analyse für den Faktor cT-Stadium auf das biochemische Rezidiv mit einem p-Wert von 0,0071 an.[260] Ihr Patientenkollektiv ist schwer mit unserem vergleichbar, da nur Patienten im cT1- und cT2-Stadium eingeschlossen wurden.

Auch der präoperative Gleason-Score hat statistisch signifikanten Einfluss auf das biochemische Rezidiv in der univariaten Analyse ($p<0,0001$). Verglichen mit einem Gleason-Score <7, ergibt sich für einen Gleson-Score >7, ein um mehr als das Vierfache erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu erleiden. Mit einem Gleason-Score von 7 ist das Risiko um den Faktor 1,85 erhöht. Öbek et al. beschreiben in ihrer Studie zur ORP den Gleason-Score der Biopsie als statistisch signifikanten Einflussfaktor für das biochemische Rezidiv, wobei auch hier nur in der univariaten Analyse eine Signifikanz vorliegt ($p=0,02$).[274] Die mediane Zeit bis zu einem Rezidiv liegt bei 27 Monaten für Patienten mit einem Gleason-Score >7, für einen Gleason-Score <7 liegt die Zeit bei 60 Monaten. Verglichen mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie − hier liegt die Zeit bei 74,5 Monaten für den Gleason-Score >7 und für 117 Monate für Werte <7 − ist die Zeit bei Öbek et al. deutlich kürzer. Betrachtet man das Patientenkollektiv und weitere Tumorcharakteristika, so zeigen sich weitere Unterschiede. Die Rate an positiven Lymphknoten ist mit 6 % deutlich höher als in dem vorliegenden

Patientenkollektiv mit 1,5 %. Auch der durchschnittliche PSA-Wert liegt bei Öbek et al. >10 ng/ml, und der Anteil von Patienten im cT2-Stadium (42 %) ist deutlich höher. Somit ist davon auszugehen, dass in dem Patientenkollektiv von Öbek et al. insgesamt Patienten mit prognostisch deutlich schlechteren Tumorcharakteristika eingeschlossen waren. Hierzu werden leider keine detaillierten Angaben gemacht. Da der Faktor Gleason-Score der Biopsie kein unabhängiger Prädiktor für ein biochemisches Rezidiv ist, haben andere unabhängige Faktoren wie PSA-Wert, pT-Stadium und der N-Status darauf einen größeren Einfluss. So ist die erhebliche Varianz der Ergebnisse zu erklären.

D`Amico et al. entwickelten 1998 ein modalitätenkombinierendes Stagingsystem zur Vorhersage des Risikos eines biochemischen Rezidivs nach RP, welches Patienten in drei Risikogruppen aufteilt.[125] Dieses wurde in mehreren Studien validiert.[125,227,269,271] Nach D`Amico et al. haben Patienten in einer Literaturübersicht in der Niedrig-Risiko-Gruppe eine biochemische rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 85 % (PSA-Wert ≤10 ng/ml, ≤cT2a und Biopsie-Gleason-Score ≤6), 60 % für das intermediäre Risiko (PSA-Wert 10 - 20 ng/ml, cT2b oder Biopsie-Gleason-Score 7) und 40 % für Patienten im Hoch-Risiko-Bereich (PSA-Wert >20 ng/ml, cT2c oder Biopsie-Gleason-Score ≥8).[227] In der vorliegenden Kohorte konnten rezidivfreie 5-, 8- und 10-Jahresüberlebensraten ermittelt werden. Nach 5 Jahren lagen die Werte der drei Risikogruppen bei 90, 80 und 70 %. Somit ergeben sich rezidivfreie Überlebenszeit von 118,5; 109,3, und 86 Monaten für Patienten aus der Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko-Gruppe. Der signifikante Unterschied zwischen den drei Gruppen wird mit einem p-Wert von <0,0001 untermauert. Hernandez et al., die in ihre Studie sowohl ORP und LRP eingeschlossen haben, beschrieben für die drei Risiko-Gruppen biochemische rezidivfreie Überlebensraten von 94,5 %, 76,6 % und 54,6 % bei einem medianen Followup von 4 Jahren.[269] Im Vergleich zu den Werten mit denen anderer Studien sind diese Raten hoch. Hernandez et al. legen ebenfalls einen PSA-Wert von >0,2 ng/ml als biochemisches Rezidiv fest, wobei aber in der Patientenselektion ein deutlicher Trend hin zu Patienten im Niedrig-Risiko-Bereich (60 %), mit einem PSA-Wert <10ng/ml (>80 %) und einem cT-Stadium ≤T2a (fast 90 %) festzustellen ist. Da der PSA-Wert ein starker unabhängiger Faktor für ein biochemisches Rezidiv ist, kann so die hohe Rate an biochemisch rezidivfreien Patienten erklärt werden. Mitchell et al. berichten über niedrigere Rezidivraten von 78, 63 und 60 % nach fünf Jahren.[271] Weniger als 40 % dieser Patienten waren der Niedrig-Risikogruppe zuzuteilen. Auch

der Durchschnitts-PSA-Wert war hier höher (9,8 ng/ml). Des Weiteren schlossen Mitchell et al. Patienten von über 30 Urologen ein, die in verschiedenen Zentren und somit auch von vielen Operateuren operiert wurden. Es wird nicht erwähnt, wie viele Operateure an der Studie beteiligt waren, mit welchem Grad der Erfahrung diese operierten und ob offen oder laparoskopisch operiert wurde. Auch über den Lymphknoten- und den Schnittrandstatus wird in dieser Studie nicht berichtet. D`Amico et al. berichten über 2127 prostatektomierte Patienten, welche über durchschnittlich 39 Monate verlaufsbeobachtet und an zwei verschiedenen Krankenhäusern operiert wurden.[227] Die rezidivfreie 10-Jahresüberlebensrate liegt bei 83, 46 und 29 % für Patienten in der Niedrig- Intermediär- oder Hoch-Risiko-Gruppe mit einem p-Wert weit unter dem Signifikanzniveau (<0,0001). Diese Werte sind den vorliegenden ähnlich, auch wenn es sich um offen prostatektomierte Patienten handelt.

In der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte der Einfluss der pT-Stadien auf das biochemische Rezidiv in der vorliegenden Kohorte bestätigt werden (p<0,0001). So ist das Risiko in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse im pT3a-Stadium mehr als doppelt so hoch wie im pT2-Stadium (HR 2,05; 95%CI 1,53 - 2,75; p<0,0001) und bei einer Samenblaseninfiltration gering höher als bei extraprostatischem Wachstum (HR 2,55; 95%CI 1,74 - 3,73; p<0,0001). Damit ist das pT-Stadium ein starker, unabhängiger Einflussfaktor auf das biochemische Rezidiv. Diese Werte decken sich mit denen anderer Studien.[244,246,272,273,275] Paul et al. berichten in ihrer ERLP-Studie über eine Erhöhung des Risikos in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse um den Faktor 2,8 und 3,7 bezogen auf die pT-Stadien 3a und 3b mit einer ebenso starken Signifikanz (p<0,0001).[244] Auch bei Menon et al. werden in der Lang-Zeit-Studie zur RALP die pT-Stadien als unabhängige Variablen bewertet. Mit einer Hazard-Ratio von 1,78 und 2,71 für die Stadien pT3a und 3b bei einem p-Wert von 0,0031 und <0,001 sind dies signifikante Prädiktoren für ein biochemisches Rezidiv. Karakiewicz et al. beschreiben für ihr Kollektiv mit einer Erhöhung um den Faktor 2,08 und 2,32 für die Stadien pT3a und 3b ähnliche Zahlen wie bei dem vorliegenden Kollektiv, wobei es sich hier um eine ORP-Studie handelt.[275] Die rezidivfreien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten für die vorliegende Kohorte liegen bei 91, 87 und 86 % im Stadium pT2a-c, bei 70, 64 und 60 % im Stadium pT3a und im Stadium pT3b bei 64, 45 und 31 %. In ihrer ELRP-Studie kommen Paul et al. bezgl. der biochemisch rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate zu folgenden Ergebnissen: 93,4 % für das Stadium pT2 und für pT3 70,4 %, wobei keine Unterteilung in 3a und b angegeben wurde.[244] Ähnliche

Angaben hierzu machen Rassweiler et al. mit einer progressionsfreien 5-Jahres-Rate von 89,5 % im pT2-Stadium, 82,2 % im pT3a-Stadium und 54,5 % im pT3b und pT4-Stadium.[280] Diese Angaben beziehen sich aber auf ein sehr kleines Patientenkollektiv, welches so lange beobachtet werden konnte (n=41); im Median wurden die Patienten dieser Studie über 40 Monate verlaufskontrolliert. Somit ist ein direkter Vergleich mit den Daten der vorliegenden Studie schwierig. In einer Multicenter-LRP-Studie ebenfalls von Rassweiler et al. an 5824 Patienten mit einem Fokus auf das funktionelle Outcome, liegen die rezidivfreien 5-Jahresüberlebensraten bei 91,4 % und 82,5 % für die Stadien pT2 und pT3a.[252] Guillonneau et al. geben bezüglich der progressionsfreien Überlebensrate 3-Jahres-Werte an. Im Stadium pT2 lag der Anteil an Patienten ohne Rezidiv zwischen 88 % und 92 %, im Stadium pT3a bei 77 % und im Stadium pT3b bei 44 %.[154] Touijer et al. geben rezidvfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 83 % und 69 % für die Stadien pT2 und pT3 an.[245] Eine Stratifizierung in 3a und 3b findet leider nicht statt. Da sie ein Rezidiv mit einem PSA-Wert >0,1 ng/ml gleichsetzen, ist ein direkter Vergleich zu unserer Studie schwierig. So können aber die im Vergleich zur herangezogenen Literatur und zu den vorliegenden Werten höheren Rezidivraten bei Touijer zumindest für das pT2-Stadium erklärt werden.

In der Literatur wird auch der Lymphknotenstatus als ein unabhängiger Risikofaktor für ein biochemisches Rezidiv beschrieben.[154,244,272,275] Dieses konnte in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse der vorliegenden Studie ebenfalls nachvollzogen werden. So erhöht sich das Risiko bei positiven Lymphknoten um den Faktor 4,6 (95%CI: 2,47 - 8,54) gegenüber negativen Lymphknoten, mit einem p-Wert weit unter dem Signifikanzniveau ($p<0,0001$). Das spiegelt sich auch in der durchschnittlichen rezidivfreien Überlebenszeit von lediglich 58,7 Monaten für alle pT-Stadien mit positiven Lymphknoten wieder, wohingegen Patienten mit negativen Lymphknoten selbst im pT3b-Stadium noch eine durchschnittliche rezidivfreie Überlebenszeit von 71 Monaten und im pT2-Stadium von 120 Monaten aufweisen. Bei Paul et al. erhöht sich das Risiko sogar um den Faktor 5,6 ($p<0,0001$).[244] Dem gegenüber stehen deutlich niedrigere Werte von Palisaar et al. mit einer Hazard-Ratio von 1,9 und bei Karakiewicz et al. von 2,3.[272,275] Da in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Studien jeweils unterschiedliche Variablen mit ein- oder ausgeschlossen wurden, sind die Prädiktoren unterschiedlich stark. Touijer et al. geben für Patienten mit positiven Lymphknoten eine rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 49 % an.[245]

Auch der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigte sich hier eine starke Signifikanz bei einer Risikoerhöhung um mehr als das doppelte bzw. mehr als das Vierfache für den Gleason-Score 7 (HR 2,45; 95%CI 1,6 7- 3,40; p<0,0001) bzw. >7 (HR 4,76; 95%CI 3,15 - 7,19; p<0,0001). Ähnliche Daten präsentieren sich in der herangezogenen Literatur. Hier wird der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates als unabhängiger Einflussfaktor bezeichnet.[244,246,272,274,275] Bei Palisaar et al. erhöht sich das Risiko um jeweils einen Punkt je zunehmenden Gleason-Wert ab einem Score von 6.[272] Karakiewicz et al. beschreiben eine Erhöhung um den Faktor 2,82 ab einem Gleason-Score von 7, gehen aber auf die einzelnen Werte nicht ein.[275] Auch Öbek et al. können einen unabhängigen Einfluss auf das biochemische Rezidiv feststellen, so erhöht sich das Risiko um den Faktor 3, bzw. um 5 für den Gleason-Score 7, bzw. 8 -10 gegenüber einem Gleason-Score von <7.[274] Allerdings beziehen sich diese drei Studien auf die ORP. In der RALP-Studie von Menon et al. wird der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates als stärkster unabhängiger Einflussfaktor bewertet. So hat ein Gleason-Score 7 (4+3) eine Hazard-Ratio von 3,05 und ein Gleason-Score von 8 -10 eine Hazard-Ratio von 5,37 mit weit unter dem Signifikanzniveau liegenden p-Werten (0,0002 und <0,0001).[246] Paul et al. beschreiben eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,3 und 4,4 für die Werte 7 und >7.[244] Lediglich bei Hara et al. ergab schon die univariate Analyse keine statistische Signifikanz, auch wenn sie einen Einfluss des Gleason-Scores vom Prostatektomiepräparat auf das rezidivfreie Überleben feststellen konnten.[273] Paul et al. finden eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebenesrate von 93,5 % mit Gleason-Score <7, 82,8 % mit Gleason-Score 7 und mit einem Gleason-Score >7 von 36,1 %.[244] Die Angaben von Hara et al. haben leider keine statistische Signifikanz, zeigen aber einen deutlichen Trend. So ergibt sich eine progressfreie 3-Jahres-Überlebensrate von 100 %, 91 %, 77 % und 51 % für die Unterteilung in die Gleason-Score-Gruppen <6, 3+4, 4+3 und 8 - 10.[273] Catalona et al. finden für eine progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate folgende Werte: 92 %, 85 % und 62 % für die Gleason-Scores 2 - 4, 5 - 7 und 8 - 10.[248] In ihrer ORP-Studie werden von Öbek et al. keine Jahres-Überlebensraten angeben, sondern die mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten. So haben Patienten mit einem Gleason-Score >7 eine signifikant verkürzte mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 27 Monaten verglichen mit 33 Monaten bei einem Gleason-Score <7.[274] Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie von 125 und 80 Monate für

einen Gleason-Score von <7 und >7, sind diese Zeiten deutlich kürzer. Da Öbek et al. hier nur Angaben zu Patienten mit einem positiven Schnittrand macht und in der vorliegenden Kohorte knapp 30 % einen positiven Schnittrand vorweisen, ist die deutlich kürzere Zeit hinreichend erklärt.

Auch ein positiver Schnittrand ist ein unabhängiger Faktor für ein biochemisches Rezidiv.[244,246,260,273,280] In der vorliegenden Kohorte haben Patienten mit einem tumorpositiven Schnittrand im Vergleich zu einem negativen Schnittrand in der univariaten Analyse ein 2,8-fach höheres Risiko für ein Rezidiv ($p<0.0001$). Auch in der multivariaten Cox-Regression zeigt sich der Schnittrandstatus als unabhängiger Prognosefaktor, aber nur noch mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 1,5 ($p=0,002$). Somit haben Patienten zwar ein leicht erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden und die 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten von 71, 63 und 59 % sind im Vergleich zum negativen Schnittrand mit 89, 85 und 83 % signifikant niedriger ($p<0,0001$), dennoch bleiben die meisten unserer Patienten mit einem positiven Schnittrand rezidivfrei. Auch wenn bei einer Operation mit einem positiven Schnittrand eigentlich keine totale Tumorfreiheit vorliegt, so kann man doch die meisten Fälle auch nach 8 bzw. 10 Jahren als geheilt bezeichnen. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Ates et al. Sie untersuchten bei 555 Patienten mit einem durchschnittlichen Beobachtungsintervall von 37,3 Monaten den Einfluss von Tumorvolumen, Nerverhalt und der Erfahrung des Operateurs auf das biochemische Rezidiv.[243] Paul et al. geben in ihrer multivariaten Cox-Regressions-Analyse eine nahezu identische Hazard-Ratio mit 2,7 ($p<0,0001$) an. Gegenüber einer Rate von 89 % bei negativem Schnittrand hatten Patienten mit einem positiven eine deutlich geringere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 56,6 %.[244] Wie viele der Patienten mit positivem Schnittrand tatsächlich nach 5 Jahren ein Rezidiv erfahren haben, wird leider nicht erwähnt. Mit einer Hazard-Ration von 2,4 ($p<0,0001$) in der Studie von Menon et al., mit ähnlich großem Patientenkollektiv sowie Verlaufsbeobachtungszeit, sind die Ergebnisse mit den Vorliegenden vergleichbar, wobei hier prä- und postoperative Variablen in zwei multivariable Analysen aufgeteilt werden.[246] Aber auch hier werden leider keine Angaben bezüglich der rezidivfreien Überlebensraten getätigt. Auch in einer LRP-Studie von Hara et al. konnte in der multivariaten Analyse der positive Resektionsrand als unabhängiger Prognosefaktor für ein verkürztes PSA-freies Intervall bzw. eine geringere PSA-rezidivfrei-Überlebensrate der betroffenen Patienten im Vergleich zur R0-Gruppe nachgewiesen werden.[273]

Eine Multicenter-Studie zur ORP von Karakiewicz et al. mit 5800 Patienten ergab in der Cox-Regression ein um 3,7-fach erhöhtes Risiko eines PSA-Versagens bei einem R1-Befund gegenüber R0.[275] Die rezidivfreien 5- und 10-Jahresüberlebensraten lagen bei 83,8 % und 70,1 % bei einem negativen gegenüber 53,1 % und 36,1 % bei positivem Schnittrand. Allerdings wurden die Patienten im Median nur 25 Monate verlaufsbeobachtet und nur 16 % länger als 5 Jahre. Des Weiteren kann eine höhere Einflussrate des Schnittrandes auch auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass, wenn bei einem Präparat gleich zwei oder mehr positive Schnittrand-Lokalisationen auftreten, das Risiko nochmal steigt.[274] Darüber machen Karakiewicz et al. keine Angaben. Auch bei 500 durchgeführten ORP 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 %). In der Cox-Regressions-Analyse werden die einzelnen Lokalisationen im Vergleich zur Apexregion gesetzt. So hat ein positiver Schnittrand am Blasenhals ein um den Faktor 3,25 höheres Risiko in der univariaten Analyse und in der multivariaten um den Faktor 3,0 mit einem weit unter dem Signifikanzniveau liegendem p-Wert von 0,003.[274]
Ein positiver Schnittrand kann auch im Rahmen der Operation durch Kapselläsionen in Tumornähe entstehen oder liegt dort vor, wo keine definierte Kapsel den Tumor umgibt. Das kann die gegensätzlichen Ergebnisse bezogen auf den Einfluss des Schnittrandes erklären. Außerdem haben mehrere Faktoren wie hoher PSA-Wert, extrakapsuläres Tumorwachstum, Lymphknoteninfiltration, Samenblasen-Infiltration, Tumorvolumen und Schnittrandstatus einen Einfluss auf den PSA-Progress und potenzieren sich gegenseitig, so dass der individuelle Einfluss schwierig zu bestimmen ist.

Es müssen allerdings Einschränkungen der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie beachtet werden. Es handelt sich um retrospektive Daten, die an nur einem Operationszentrum erhoben wurden und somit möglicherweise verzerrt sein können. Außerdem wurden die Operationen von 8 verschiedenen Operateuren mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad vorgenommen. So liegt ein beschränkter kontinuierlicher Erfahrungszuwachs vor, da die Operationsweise zunächst 1999 eingeführt wurde und im Verlauf von erfahrenen Operateuren an weitere Generationen weitergegeben wurde.
Dennoch zeigen die onkologischen Ergebnisse dieser Studie anhand von Vergleichen mit anderen LRP-, RALP- und ORP-Studien, dass die biochemisch rezidivfreien

Überlebensraten der 1845 Patienten ähnlich bzw. überdurchschnittlich im Vergleich zu den relevanten OP-Reihen sind. Nach unserem Wissen ist dies die einzige LRP-Langzeit-Studie, die über eine so große Kohorte mit einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren verfügt. Bezogen auf die onkologische Sicherheit ist die LRP auch im Langzeit-Verlauf ein zumindest gleichwertiges Operationsverfahren. Dennoch kann keine Aussage bezüglich des krebsspezifischen Überlebens getätigt werden, da insgesamt trotz des langen Nachbeobachtungszeitraumes die Anzahl der krebsspezifischen Todesfälle zu gering ist, um zuverlässige statistische Analysen zu tätigen. Weitere Langzeitstudien mit einem wesentlich längeren Nachbeobachtungszeitraum wären hier wünschenswert.

## 6 Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss verschiedener prä- und postoperativer Variablen in einem Langzeitnachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren nach laparoskopisch radikaler Prostatektomie auf prognostische Faktoren des onkologischen Therapieerfolges zu identifizieren und diese Daten im Vergleich mit der offenen radikalen Prostatektomie (ORP), der extraperitonealen radikalen Prostatektomie (ELRP) und der Robotter-assistierten laparoskoischen radikalen Prostatektomie (RALP) zu diskutieren. Die demographischen und tumorspezifischen Daten sowie die Informationen zur postoperativen Beobachtungszeit wurden mittels einer Datenbankanalyse und durch Befragung der behandelnden Ärzte und/oder der Patienten ermittelt. Als biochemischer Progress wurden postoperative Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) ≥ 0,2 ng/ml festgelegt.

Zunächst erfolgte eine detaillierte Beschreibung des vorliegenden Patientenkollektivs, wobei auf präoperative Daten wie das Alter zum Operationszeitpunkt, den Ausgangs-PSA-Wert, das Prostatavolumen und die PSA-Dichte, den BMI, den Biopsie-Gleason-Score, das cT-Stadium und die Risikoklassifizierung nach D´Amico eingegangen wird. Ebenfalls erfolgte eine Erhebung der intraoperativen Daten wie die Durchführung eines Nerverhalts oder einer pLA sowie der postoperativen Daten wie das pT-Stadium, der Resektionsstatus, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, der PSA-Progress und die rezidivfreie Überlebenszeit sowie die Mortalität.

Folgende Variablen wurden bezüglich der biochemisch rezidivfreien 5-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten untersucht: der PSA-Wert, die Risikoklassifizierung nach D`Amico, der Biopsie-Gleason-Score, die klinischen und pathohistologischen T-Stadien, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, der Lymphknotenstatus und der Schnittrandstatus. Mit Hilfe der uni- und multivariaten Analysen wurden die einzelnen Variablen auf ihren unabhängigen Einfluss geprüft.

In der univariaten Analyse konnten der PSA-Wert ≤10 und >10 ng/ml, die cT-Stadien 1 - 3, der Biopsie-Gleason-Score, der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, die pT-Stadien 2 und 3 sowie der Lymphknotenbefall und der Schnittrandstatus für die biochemische Rezidivrate als Prognosefaktor herangezogen werden.

In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) ergab sich für folgende Parameter bezogen auf ein biochemisches Rezidiv ein unabhängiger Vorhersagewert für das

rezidivfreie Überleben: PSA-Wert 10 - 20 ng/ml, pT-Stadien, Gleason-Score des Prostatektomiepräparates, Lymphknoten- und Schnittrandstatus.

Zusammenfassend zeigten diese Ergebnisse anhand von Vergleichen mit anderen LRP-, RALP- und ORP-Studien, dass die biochemisch rezidivfreien Überlebensraten der 1845 Patienten ähnlich bzw. überdurchschnittlich im Vergleich zu den relevanten OP-Reihen sind. Bezogen auf die onkologische Sicherheit ist die LRP auch im Langzeit-Verlauf ein zumindest gleichwertiges Operationsverfahren. Eine Aussage bezüglich des krebsspezifischen Überlebens konnte jedoch nicht getätigt werden, da insgesamt trotz des langen Nachbeobachtungszeitraumes die Anzahl der krebsspezifischen Todesfälle zu gering war, um zuverlässige statistische Analysen zu tätigen.

# 7 Literaturverzeichnis

References


1. Huland, H.: [Localized prostate cancer]. Urologe A, 30**:** 345, 1991.

2. Altwein JE: Prostatakarzinom. Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: Uroonkologie, 3.Auflage. Edited by H.Rübben: Berlin: Springer Verlag, 2001.

3. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 2008. Robert Koch-Institut (RKI).

4. Breul J, Zimmermann F, and Dettmar P et al. Prostatakarzinom. Manual Urogenitale Tumoren . 2003. Tumorzentrum München.

5. Holzel, D.: [Epidemiology of prostatic carcinoma. From the Work Group Urology in the Munich Tumor Register]. Fortschr Med, 109**:** 521, 1991.

6. Murphy, G. P.: The current and potential status of screening for prostatic cancer in asymptomatic populations. Prog Clin Biol Res, 303**:** 19, 1989.

7. Meikle, A. W. and Smith, J. A., Jr.: Epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am, 17**:** 709, 1990.

8. Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S., and Wingo, P. A.: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin, 50**:** 7, 2000.

9. Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R. C., Ghafoor, A. et al.: Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin, 55**:** 10, 2005.

10. Wetterauer U: Epidemiologie von Prostataerkrankungen. In: Therapieleitfaden, Prostataerkrankungen, 1 ed. Edited by Schultze-Seemann W: Bremen: Uni-Med, 2002.

11. Quinn, M. and Babb, P.: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. BJU Int, 90**:** 162, 2002.

12. Bostwick, D. G., Burke, H. B., Djakiew, D., Euling, S., Ho, S. M., Landolph, J. et al.: Human prostate cancer risk factors. Cancer, 101**:** 2371, 2004.

13. Bonkhoff, H. and Remberger, K.: Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. Virchows Arch, 433**:** 195, 1998.

14. Epstein, J. I. and Steinberg, G. D.: 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**:** 1927, 1990.

15. Gronberg, H., Damber, L., and Damber, J. E.: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer, 77**:** 138, 1996.

16. Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B., and Walsh, P. C.: Family history and the risk of prostate cancer. Prostate, 17**:** 337, 1990.

17. Iehle, C., Radvanyi, F., Gil Diez de, M. S., Ouafik, L. H., Gerard, H., Chopin, D. et al.: Differences in steroid 5alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. J Steroid Biochem Mol Biol, 68**:** 189, 1999.

18. Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G. et al.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 349**:** 215, 2003.

19. Evans, R. M.: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240**:** 889, 1988.

20. Truss, M. and Beato, M.: Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. Endocr Rev, 14**:** 459, 1993.

21. Ross, R. K., Bernstein, L., Lobo, R. A., Shimizu, H., Stanczyk, F. Z., Pike, M. C. et al.: 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet, 339**:** 887, 1992.

22. Cunningham, J. M., Shan, A., Wick, M. J., McDonnell, S. K., Schaid, D. J., Tester, D. J. et al.: Allelic imbalance and microsatellite instability in prostatic adenocarcinoma. Cancer Res, 56**:** 4475, 1996.

23. Sauter, G., Bubendorf, L., Moch, H., Gasser, T. C., and Mihatsch, M. J.: [Cytogenetic changes in prostatic carcinoma]. Pathologe, 19**:** 63, 1998.

24. Gomez, S. L., Le, G. M., Clarke, C. A., Glaser, S. L., France, A. M., and West, D. W.: Cancer incidence patterns in Koreans in the US and in Kangwha, South Korea. Cancer Causes Control, 14**:** 167, 2003.

25. Yu, H., Harris, R. E., Gao, Y. T., Gao, R., and Wynder, E. L.: Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. Int J Epidemiol, 20**:** 76, 1991.

26. Fair, W. R., Fleshner, N. E., and Heston, W.: Cancer of the prostate: a nutritional disease? Urology, 50**:** 840, 1997.

27. Fradet, Y., Meyer, F., Bairati, I., Shadmani, R., and Moore, L.: Dietary fat and prostate cancer progression and survival. Eur Urol, 35**:** 388, 1999.

28. Ornish, D., Weidner, G., Fair, W. R., Marlin, R., Pettengill, E. B., Raisin, C. J. et al.: Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. J Urol, 174**:** 1065, 2005.

29. Stattin, P., Adlercreutz, H., Tenkanen, L., Jellum, E., Lumme, S., Hallmans, G. et al.: Circulating enterolactone and prostate cancer risk: a Nordic nested case-control study. Int J Cancer, 99**:** 124, 2002.

30. Kolonel, L. N., Hankin, J. H., Whittemore, A. S., Wu, A. H., Gallagher, R. P., Wilkens, L. R. et al.: Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 9**:** 795, 2000.

31. Giovanucci E: Tomatoes, tomatoe-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst, 317, 1999.

32. Yoshizawa, K., Willett, W. C., Morris, S. J., Stampfer, M. J., Spiegelman, D., Rimm, E. B. et al.: Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 90**:** 1219, 1998.

33. Cook, N. R., Le, I. M., Manson, J. E., Buring, J. E., and Hennekens, C. H.: Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). Cancer Causes Control, 11**:** 617, 2000.

34. Ahonen, M. H., Tenkanen, L., Teppo, L., Hakama, M., and Tuohimaa, P.: Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). Cancer Causes Control, 11**:** 847, 2000.

35. van Veldhuizen, P. J., Taylor, S. A., Williamson, S., and Drees, B. M.: Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength. J Urol, 163**:** 187, 2000.

36. Schmitz-Drager, B. J., Eichholzer, M., Beiche, B., and Ebert, T.: Nutrition and prostate cancer. Urol Int, 67**:** 1, 2001.

37. Töpfer K.: Zytologie und Histologie. Berlin: p 242, 1997.

38. Magheli, A., Rais-Bahrami, S., Peck, H. J., Walsh, P. C., Epstein, J. I., Trock, B. J. et al.: Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol, 178**:** 1311, 2007.

39. Grignon, D. J. and Sakr, W. A.: Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? J Cell Biochem Suppl, 19**:** 267, 1994.

40. McNeal, J. E., Redwine, E. A., Freiha, F. S., and Stamey, T. A.: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol, 12**:** 897, 1988.

41. Cheng, L., Jones, T. D., Pan, C. X., Barbarin, A., Eble, J. N., and Koch, M. O.: Anatomic distribution and pathologic characterization of small-volume prostate cancer (<0.5 ml) in whole-mount prostatectomy specimens. Mod Pathol, 18**:** 1022, 2005.

42. Helpap, B.: Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate. A conventional and immunohistochemical approach. Virchows Arch, 433**:** 397, 1998.

43. Wittekind, C., Compton, C. C., Greene, F. L., and Sobin, L. H.: TNM residual tumor classification revisited. Cancer, 94**:** 2511, 2002.

44. Gleason, D. F. and Mellinger, G. T.: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol, 111**:** 58, 1974.

45. Gleason, D. F.: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol, 23**:** 273, 1992.

46. Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B., and Egevad, L. L.: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 29**:** 1228, 2005.

47. Hattab, E. M., Koch, M. O., Eble, J. N., Lin, H., and Cheng, L.: Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. J Urol, 175**:** 1695, 2006.

48. van, O., I, Schout, B. M., Kiemeney, L. A., Hulsbergen, C. A., and Witjes, J. A.: Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? Eur Urol, 48**:** 572, 2005.

49. Rasiah, K. K., Stricker, P. D., Haynes, A. M., Delprado, W., Turner, J. J., Golovsky, D. et al.: Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. Cancer, 98**:** 2560, 2003.

50. Mosse, C. A., Magi-Galluzzi, C., Tsuzuki, T., and Epstein, J. I.: The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol, 28**:** 394, 2004.

51. Sim, H. G., Telesca, D., Culp, S. H., Ellis, W. J., Lange, P. H., True, L. D. et al.: Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. J Urol, 179**:** 1775, 2008.

52. Whittemore, D. E., Hick, E. J., Carter, M. R., Moul, J. W., Miranda-Sousa, A. J., and Sexton, W. J.: Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. J Urol, 179**:** 516, 2008.

53. Pan, C. C., Potter, S. R., Partin, A. W., and Epstein, J. I.: The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. Am J Surg Pathol, 24**:** 563, 2000.

54. Chan, T. Y., Partin, A. W., Walsh, P. C., and Epstein, J. I.: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology, 56**:** 823, 2000.

55. Patel, A. A., Chen, M. H., Renshaw, A. A., and D'Amico, A. V.: PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. JAMA, 298**:** 1533, 2007.

56. Hautmann R and Huland H: Prostatakarzinom. Springer Verlag, 1997.

57. Muller-Lisse, U. L. and Hofstetter, A.: [Urological diagnosis of prostate carcinoma]. Radiologe, 43**:** 432, 2003.

58. Smith, R. A., Cokkinides, V., and Eyre, H. J.: Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. CA Cancer J Clin, 57**:** 90, 2007.

59. Luboldt HJ: Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). Urologe A, 509, 2002.

60. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J. et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med, 324**:** 1156, 1991.

61. Babaian, R. J., Mettlin, C., Kane, R., Murphy, G. P., Lee, F., Drago, J. R. et al.: The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer, 69**:** 1195, 1992.

62. Polascik, T. J., Oesterling, J. E., and Partin, A. W.: Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. J Urol, 162**:** 293, 1999.

63. Reissigl A: Screening und Prävention des Prostatakarzinoms. Onkologe, 6**:** 90, 2000.

64. Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C. 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, 151**:** 1283, 1994.

65. Elgemal A: Te role of prostata specific antigen in the manegement of prostate cancer. In: Carcinoma of the prostate Innovations in Management Springer Verlag, pp 179-196, 1996.

66. Schroder, F. H., Kranse, R., Rietbergen, J., Hoedemaeke, R., and Kirkels, W.: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. Eur Urol, 35**:** 539, 1999.

67. Aus, G., Becker, C., Franzen, S., Lilja, H., Lodding, P., and Hugosson, J.: Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. Eur Urol, 45**:** 160, 2004.

68. Kleer, E. and Oesterling, J. E.: PSA and staging of localized prostate cancer. Urol Clin North Am, 20**:** 695, 1993.

69. Haese, A., Graefen, M., Palisaar, J., Huland, E., and Huland, H.: [Serum markers for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future markers]. Urologe A, 42**:** 1172, 2003.

70. Ellis, W. J. and Brawer, M. K.: Repeat prostate needle biopsy: who needs it? J Urol, 153**:** 1496, 1995.

71. Blana, A., Rogenhofer, S., Ganzer, R., Wild, P. J., Wieland, W. F., and Walter, B.: Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. World J Urol, 24**:** 585, 2006.

72. Lein, M., Stephan, C., Jung, K., Schnorr, D., and Loening, S. A.: [Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as possible indicators in prostatic carcinoma diagnosis]. Urologe A, 39**:** 313, 2000.

73. Lujan, M., Paez, A., Sanchez, E., Herrero, A., Martin, E., and Berenguer, A.: Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. J Urol, 162**:** 1311, 1999.

74. Luboldt, H. and Rubben, H.: [PSA-based early detection of prostate cancer]. Urologe A, 39**:** 22, 2000.

75. Catalona, W. J., Beiser, J. A., and Smith, D. S.: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. J Urol, 158**:** 2162, 1997.

76. Müller-Lisse UL and Waidelich R: Diagnostik und Früherkennung des Prostatakarzinoms. In: Prostatakarzinom. Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Edited by Hofstetter A: München: Urban & Vogel, pp 23-25, 2004.

77. Chodak, G. W.: Early detection and screening for prostatic cancer. Urology, 34**:** 10, 1989.

78. Pedersen, K. V., Carlsson, P., Varenhorst, E., Lofman, O., and Berglund, K.: Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. BMJ, 300**:** 1041, 1990.

79. Leiber C: Diagnostik bei Prostataerkrankungen. In: Therapieleitfaden Prostataerkrankungen, 1 ed. Edited by Schultze-Seemann W: Bremen: UNI-MED, pp 58-69, 2002.

80. Khan, M. A., Partin, A. W., Mangold, L. A., Epstein, J. I., and Walsh, P. C.: Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. Urology, 62**:** 866, 2003.

81. Hammerer P: Preoerative staging. In: Prostata cancer: Diagnosis and surgical treatment. Edited by Hofmann R, Heidenreich A, and Moul JW: Heidelberg: Springer, pp 82-86, 2003.

82. Ellis, W. J. and Brawer, M. K.: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. J Urol, 152**:** 2304, 1994.

83. Lee, F., Torp-Pedersen, S., Littrup, P. J., McLeary, R. D., McHugh, T. A., Smid, A. P. et al.: Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen. Radiology, 170**:** 29, 1989.

84. Hammerer, P. and Huland, H.: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol, 151**:** 99, 1994.

85. Hodge, K. K., McNeal, J. E., Terris, M. K., and Stamey, T. A.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol, 142**:** 71, 1989.

86. Lippman, H. R., Ghiatas, A. A., and Sarosdy, M. F.: Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after negative digitally directed prostate biopsy. J Urol, 147**:** 827, 1992.

87. Turkeri, L., Tarcan, T., Biren, T., Kullu, S., and Akdas, A.: Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. Br J Urol, 76**:** 184, 1995.

88. Renfer, L. G., Schow, D., Thompson, I. M., and Optenberg, S.: Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? J Urol, 154**:** 1390, 1995.

89. Konig, K., Scheipers, U., Pesavento, A., Lorenz, A., Ermert, H., and Senge, T.: Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. J Urol, 174**:** 115, 2005.

90. Norming, U., Gustafsson, O., Nyman, C. R., Raaschou-Nielsen, T., and Naslund, I.: Fine-needle aspiration biopsy with a new automatic fine-needle gun versus histological core in ultrasonically-guided transrectal biopsy for detection of prostate cancer. Acta Oncol, 30**:** 155, 1991.

91. Brenner, D. W., Ladaga, L. E., Fillion, M. B., Schlossberg, S. M., and Schellhammer, P. F.: Comparison of transrectal fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosis of prostate cancer. Urology, 35**:** 381, 1990.

92. Guichard, G., Larre, S., Gallina, A., Lazar, A., Faucon, H., Chemama, S. et al.: Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. Eur Urol, 52**:** 430, 2007.

93. Stamey, T. A.: Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology, 45**:** 2, 1995.

94. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008. National Collaborating Centre for Cancer,National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2009.

95. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. M., and Kleijnen, J.: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol, 175**:** 1605, 2006.

96. Terris, M. K.: Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. Urology, 54**:** 486, 1999.

97. Altwein JE and Rübben H: Prostatakarzinom. In: Urologie, 3 ed. Edited by enke: Stuttgarnd: 1991.

98. Borboroglu, P. G., Sur, R. L., Roberts, J. L., and Amling, C. L.: Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. J Urol, 166**:** 866, 2001.

99. Iczkowski, K. A., Bassler, T. J., Schwob, V. S., Bassler, I. C., Kunnel, B. S., Orozco, R. E. et al.: Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. Urology, 51**:** 749, 1998.

100. Davidson, D., Bostwick, D. G., Qian, J., Wollan, P. C., Oesterling, J. E., Rudders, R. A. et al.: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. J Urol, 154**:** 1295, 1995.

101. Raaijmakers, R., Kirkels, W. J., Roobol, M. J., Wildhagen, M. F., and Schrder, F. H.: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology, 60**:** 826, 2002.

102. Weingartner, K., Gerharz, E. W., and Riedmiller, H.: [Prostatic carcinoma]. Dtsch Med Wochenschr, 119**:** 235, 1994.

103. Abuzallouf, S., Dayes, I., and Lukka, H.: Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 171**:** 2122, 2004.

104. Ayyathurai, R., Mahapatra, R., Rajasundaram, R., Srinivasan, V., Archard, N. P., and Toussi, H.: A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int, 76**:** 209, 2006.

105. Ishizuka, O., Tanabe, T., Nakayama, T., Kawakami, M., Kinebuchi, Y., and Nishizawa, O.: Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. Int J Urol, 12**:** 728, 2005.

106. Breul J and Paul R: Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht. In: Prostatakarzinom. Edited by Hinkelbein W, Miller K, and Wiegel TH: Heidelberg: Springer Verlag, pp 61-70, 1999.

107. Philip, J., Dutta, R. S., Ballal, M., Foster, C. S., and Javle, P.: Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? BJU Int, 95**:** 969, 2005.

108. Hara, N., Okuizumi, M., Koike, H., Kawaguchi, M., and Bilim, V.: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. Prostate, 62**:** 140, 2005.

109. Engelbrecht, M. R., Jager, G. J., Laheij, R. J., Verbeek, A. L., van Lier, H. J., and Barentsz, J. O.: Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Eur Radiol, 12**:** 2294, 2002.

110. Sonnad, S. S., Langlotz, C. P., and Schwartz, J. S.: Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. Acad Radiol, 8**:** 149, 2001.

111. Boni, R. A., Hutter, B. E., Trinkler, F., Jochum, W., Pestalozzi, D., and Krestin, G. P.: [Preoperative T-staging of prostatic carcinoma: endorectal magnetic resonance tomography compared with other imaging and clinical methods]. Rofo, 165**:** 152, 1996.

112. Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H. et al.: Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med, 348**:** 2491, 2003.

113. Weingartner, K., Ramaswamy, A., Bittinger, A., Gerharz, E. W., Voge, D., and Riedmiller, H.: Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol, 156**:** 1969, 1996.

114. Bezzi, M., Kressel, H. Y., Allen, K. S., Schiebler, M. L., Altman, H. G., Wein, A. J. et al.: Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. Radiology, 169**:** 339, 1988.

115. Wolf, J. S., Jr., Cher, M., Dall'era, M., Presti, J. C., Jr., Hricak, H., and Carroll, P. R.: 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, 153**:** 993, 1995.

116. M.Burchardt, R.Küfer, A.Heidenreich, C.Thomas, J.W.Thüroff, and T.Wiegel. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms. Röllig C and Nothacker M. S3-Leitlinie Prostatakarzinom - Konsultationsfassung 00.01, 43-93. 2009. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

117. Joslyn, S. A. and Konety, B. R.: Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology, 68**:** 121, 2006.

118. Briganti, A., Chun, F. K., Salonia, A., Zanni, G., Scattoni, V., Valiquette, L. et al.: Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. Eur Urol, 49**:** 1019, 2006.

119. Touijer, K., Rabbani, F., Otero, J. R., Secin, F. P., Eastham, J. A., Scardino, P. T. et al.: Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate

cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. J Urol, 178**:** 120, 2007.

120. Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I., and Pearson, J. D.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology, 58**:** 843, 2001.

121. Conrad, S., Graefen, M., Pichlmeier, U., Henke, R. P., Erbersdobler, A., Hammerer, P. G. 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, 167**:** 521, 2002.

122. American Joint Committee on Cancer (AJCC): Cancer staging manual., 6 ed Berlin: Springer, 2002.

123. Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., Joniau, S., Matveev, V. B., Schmid, H. P. et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol, 53**:** 68, 2008.

124. Thompson, I., Thrasher, J. B., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., Cookson, M. S. et al.: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol, 177**:** 2106, 2007.

125. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 280**:** 969, 1998.

126. Djavan B, Seitz C, and Marberger M: Minimal invasive treatment alternatives for lokalized prostate cancer. In: Recent advances in prostate cancer and BPH. Edited by Schröder F: London: Parthenon, pp 159-169, 1999.

127. Djavan, B., Susani, M., Bursa, B., Basharkhah, A., Simak, R., and Marberger, M.: Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. Tech Urol, 5**:** 139, 1999.

128. Aus, G., Abbou, C. C., Bolla, M., Heidenreich, A., Schmid, H. P., van, P. H. et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol, 48**:** 546, 2005.

129. Chapelon, J. Y., Ribault, M., Vernier, F., Souchon, R., and Gelet, A.: Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. Eur J Ultrasound, 9**:** 31, 1999.

130. Murphy, D. G., Bjartell, A., Ficarra, V., Graefen, M., Haese, A., Montironi, R. et al.: Downsides of Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Limitations and Complications. Eur Urol, 2009.

131. Novara, G., Ficarra, V., D'Elia, C., Secco, S., Cavalleri, S., and Artibani, W.: Prospective Evaluation With Standardised Criteria for Postoperative Complications After Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2009.

132. Ficarra, V., Novara, G., Artibani, W., Cestari, A., Galfano, A., Graefen, M. et al.: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 55**:** 1037, 2009.

133. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Filen, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C. et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst, 100**:** 1144, 2008.

134. Swindle, P., Eastham, J. A., Ohori, M., Kattan, M. W., Wheeler, T., Maru, N. et al.: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol, 174**:** 903, 2005.

135. Dillioglugil, O., Leibman, B. D., Leibman, N. S., Kattan, M. W., Rosas, A. L., and Scardino, P. T.: Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 157**:** 1760, 1997.

136. Frohmuller, H., Theiss, M., Wirth, M., and Hofmockel, G.: [Results of 15 years of radical prostatectomy]. Urologe A, 34**:** 225, 1995.

137. Young, H. H.: 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, 167**:** 939, 2002.

138. Millin, T.: Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945. J Urol, 167**:** 976, 2002.

139. Walsh, P. C., Epstein, J. I., and Lowe, F. C.: Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. J Urol, 138**:** 823, 1987.

140. Reiner, W. G. and Walsh, P. C.: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol, 121**:** 198, 1979.

141. Bott, S. R., Birtle, A. J., Taylor, C. J., and Kirby, R. S.: Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgrad Med J, 79**:** 575, 2003.

142. Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer. National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2002.

143. Gillitzer, R., Melchior, S. W., Hampel, C., Wiesner, C., Fichtner, J., and Thuroff, J. W.: Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. J Urol, 172**:** 124, 2004.

144. Graefen, M., Hammerer, P. G., Haese, A., and Huland, H.: [Indications for and results of radical prostatectomy]. Urologe A, 42**:** 1203, 2003.

145. Zincke, H., Oesterling, J. E., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Myers, R. P., and Barrett, D. M.: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol, 152**:** 1850, 1994.

146. Weldon, V. E., Tavel, F. R., and Neuwirth, H.: Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. J Urol, 158**:** 1470, 1997.

147. Brehmer, B., Borchers, H., Kirschner-Hermanns, R., Biesterfeld, S., and Jakse, G.: Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. Eur Urol, 40**:** 139, 2001.

148. Catalona, W. J., Carvalhal, G. F., Mager, D. E., and Smith, D. S.: Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol, 162**:** 433, 1999.

149. Da Pozzo, L. F., Francesca, F., Colombo, R., Broglia, L., Grasso, M., Montorsi, F. et al.: Pathologic features and clinical outcome after anatomic radical prostatectomy by transcoccygeal approach. Urology, 49**:** 392, 1997.

150. Schuessler WW, Kavoussi, L. R., and Clayman, R. V.: Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. J Urol, 147**:** 130, 1992.

151. Schuessler, W. W., Schulam, P. G., Clayman, R. V., and Kavoussi, L. R.: Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology, 50**:** 854, 1997.

152. Guillonneau, B., Cathelineau, X., Barret, E., Rozet, F., and Vallancien, G.: [Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions]. Presse Med, 27**:** 1570, 1998.

153. Guillonneau, B., Rozet, F., Barret, E., Cathelineau, X., and Vallancien, G.: Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures. Urol Clin North Am, 28**:** 189, 2001.

154. Guillonneau, B., el-Fettouh, H., Baumert, H., Cathelineau, X., Doublet, J. D., Fromont, G. et al.: Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. J Urol, 169**:** 1261, 2003.

155. Vallancien, G., Guillonneau, B., Cathelineau, X., Baumert, H., and Doublet, J. D.: [Localized prostatic cancer: treatment with laparoscopic radical prostatectomy: study with 841 cases]. Bull Acad Natl Med, 186**:** 117, 2002.

156. Raboy, A., Ferzli, G., and Albert, P.: Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. Urology, 50**:** 849, 1997.

157. Bollens, R., Vanden, B. M., Roumeguere, T., Damoun, A., Ekane, S., Hoffmann, P. et al.: Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. Eur Urol, 40**:** 65, 2001.

158. Stolzenburg, J. U., Do, M., Pfeiffer, H., Konig, F., Aedtner, B., and Dorschner, W.: The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. World J Urol, 20**:** 48, 2002.

159. Stolzenburg, J. U., Ho, K. M., Do, M., Rabenalt, R., Dorschner, W., and Truss, M. C.: Impact of previous surgery on endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Urology, 65**:** 325, 2005.

160. Binder, J. and Kramer, W.: Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int, 87**:** 408, 2001.

161. Wolfram, M., Brautigam, R., Engl, T., Bentas, W., Heitkamp, S., Ostwald, M. et al.: Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: the Frankfurt technique. World J Urol, 21**:** 128, 2003.

162. Rassweiler, J., Sentker, L., Seemann, O., Hatzinger, M., Stock, C., and Frede, T.: Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. Technique and results after 100 cases. Eur Urol, 40**:** 54, 2001.

163. Guillonneau, B. and Vallancien, G.: Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. J Urol, 163**:** 418, 2000.

164. Hoznek, A., Salomon, L., Olsson, L. E., Antiphon, P., Saint, F., Cicco, A. et al.: Laparoscopic radical prostatectomy. The Creteil experience. Eur Urol, 40**:** 38, 2001.

165. Turk, I., Deger, S., Winkelmann, B., Schonberger, B., and Loening, S. A.: Laparoscopic radical prostatectomy. Technical aspects and experience with 125 cases. Eur Urol, 40**:** 46, 2001.

166. Brown, J. A., Rodin, D., Lee, B., and Dahl, D. M.: Transperitoneal versus extraperitoneal approach to laparoscopic radical prostatectomy: an assessment of 156 cases. Urology, 65**:** 320, 2005.

167. Rassweiler, J., Seemann, O., Schulze, M., Teber, D., Hatzinger, M., and Frede, T.: Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. J Urol, 169**:** 1689, 2003.

168. Su, L. M., Link, R. E., Bhayani, S. B., Sullivan, W., and Pavlovich, C. P.: Nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: replicating the open surgical technique. Urology, 64**:** 123, 2004.

169. Tooher, R., Swindle, P., Woo, H., Miller, J., and Maddern, G.: Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. J Urol, 175**:** 2011, 2006.

170. Steineck, G., Helgesen, F., Adolfsson, J., Dickman, P. W., Johansson, J. E., Norlen, B. J. et al.: Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med, 347**:** 790, 2002.

171. Schmeller, N. and Lubos, W.: Early endocrine therapy versus radical prostatectomy combined with early endocrine therapy for stage D1 prostate cancer. Br J Urol, 79**:** 226, 1997.

172. Kupelian, P. A., Potters, L., Khuntia, D., Ciezki, J. P., Reddy, C. A., Reuther, A. M. et al.: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 58**:** 25, 2004.

173. Deger, S., Bohmer, D., Roigas, J., Turk, I., Budach, V., and Loening, S. A.: [Brachytherapy of local prostatic carcinoma]. Urologe A, 40**:** 181, 2001.

174. Beyer, D. C. and Brachman, D. G.: Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. Radiother Oncol, 57**:** 263, 2000.

175. D'Amico, A. V., Tempany, C. M., Schultz, D., Cormack, R. A., Hurwitz, M., Beard, C. et al.: Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. Urology, 62**:** 1063, 2003.

176. Sharkey, J., Cantor, A., Solc, Z., Huff, W., Chovnick, S. D., Behar, R. J. et al.: 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. Brachytherapy, 4**:** 34, 2005.

177. Zelefsky, M. J., Wallner, K. E., Ling, C. C., Raben, A., Hollister, T., Wolfe, T. et al.: Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. J Clin Oncol, 17**:** 517, 1999.

178. Lawton, C. A., Winter, K., Grignon, D., and Pilepich, M. V.: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. J Clin Oncol, 23**:** 800, 2005.

179. Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R. O. et al.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet, 360**:** 103, 2002.

180. Pilepich, M. V., Winter, K., Lawton, C. A., Krisch, R. E., Wolkov, H. B., Movsas, B. et al.: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61**:** 1285, 2005.

181. Roach, M., III, Bae, K., Speight, J., Wolkov, H. B., Rubin, P., Lee, R. J. et al.: Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam

radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol, 26**:** 585, 2008.

182. Dearnaley, D. P., Khoo, V. S., Norman, A. R., Meyer, L., Nahum, A., Tait, D. et al.: Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet, 353**:** 267, 1999.

183. Morris, D. E., Emami, B., Mauch, P. M., Konski, A. A., Tao, M. L., Ng, A. K. et al.: Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 62**:** 3, 2005.

184. Dearnaley, D. P., Sydes, M. R., Graham, J. D., Aird, E. G., Bottomley, D., Cowan, R. A. et al.: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 8**:** 475, 2007.

185. Kuban, D. A., Tucker, S. L., Dong, L., Starkschall, G., Huang, E. H., Cheung, M. R. et al.: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 70**:** 67, 2008.

186. Zapatero, A., Valcarcel, F., Calvo, F. A., Algas, R., Bejar, A., Maldonado, J. et al.: Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. J Clin Oncol, 23**:** 6561, 2005.

187. Peeters, S. T., Heemsbergen, W. D., van Putten, W. L., Slot, A., Tabak, H., Mens, J. W. et al.: Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61**:** 1019, 2005.

188. Thompson, I., Thrasher, J. B., Aus, G., Burnett, A. L., Canby-Hagino, E. D., Cookson, M. S. et al.: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol, 177**:** 2106, 2007.

189. Lu-Yao, G. L. and Yao, S. L.: Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet, 349**:** 906, 1997.

190. Koppie, T. M., Grossfeld, G. D., Miller, D., Yu, J., Stier, D., Broering, J. M. et al.: Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from The CaPSURE database. Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor. J Urol, 164**:** 81, 2000.

191. Bastian, P. J., Carter, B. H., Bjartell, A., Seitz, M., Stanislaus, P., Montorsi, F. et al.: Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. Eur Urol, 55**:** 1321, 2009.

192. Klotz, L.: Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. World J Urol, 26**:** 437, 2008.

193. Parker, C.: Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol, 5**:** 101, 2004.

194. Dall'era, M. A., Konety, B. R., Cowan, J. E., Shinohara, K., Stauf, F., Cooperberg, M. R. et al.: Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. Cancer, 112**:** 2664, 2008.

195. Poissonnier, L., Chapelon, J. Y., Rouviere, O., Curiel, L., Bouvier, R., Martin, X. et al.: Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. Eur Urol, 51**:** 381, 2007.

196. Chaussy, C. and Thuroff, S.: The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. Curr Urol Rep, 4**:** 248, 2003.

197. Chaussy, C. and Thuroff, S.: High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. Mol Urol, 4**:** 179, 2000.

198. Aus, G.: Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. Eur Urol, 50**:** 927, 2006.

199. Bahn, D. K., Lee, F., Badalament, R., Kumar, A., Greski, J., and Chernick, M.: Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology, 60**:** 3, 2002.

200. Hofstetter A: Prostatakarzinom. Fortschritte in Diagnostik und Therapie. München: Urban & Vogel, 2004.

201. Donnelly, B. J., Saliken, J. C., Ernst, D. S., li-Ridha, N., Brasher, P. M., Robinson, J. W. et al.: Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. Urology, 60**:** 645, 2002.

202. El Hayek, O. R., Alfer, W., Jr., Reggio, E., Pompeo, A. C., Arap, S., Lucon, A. M. et al.: Prostate cryoablation: prospective analysis comparing high- and low-risk prostate cancer outcomes. Urol Int, 81**:** 186, 2008.

203. Ellis, D. S., Manny, T. B., Jr., and Rewcastle, J. C.: Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. Urology, 70**:** 9, 2007.

204. Hubosky, S. G., Fabrizio, M. D., Schellhammer, P. F., Barone, B. B., Tepera, C. M., and Given, R. W.: Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer: critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life. J Endourol, 21**:** 1521, 2007.

205. Cohen, J. K., Miller, R. J., Jr., Ahmed, S., Lotz, M. J., and Baust, J.: Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. Urology, 71**:** 515, 2008.

206. Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol, 168**:** 9, 2002.

207. Droz, J. P., Flechon, A., and Terret, C.: Prostate cancer: management of advanced disease. Ann Oncol, 13 Suppl 4**:** 89, 2002.

208. Röllig C and Nothacker M. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms. Röllig C and Nothacker M. S3-Leitlinie Prostatakarzinom - Konsultationsfassung 1[1], 108-150. 2009. Deutsche Gesellschaft für Urologie.

209. Byar, D. P. and Corle, D. K.: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr, 165, 1988.

210. Mahler, C., Verhelst, J., and Denis, L.: Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. Clin Pharmacokinet, 34**:** 405, 1998.

211. Daniell, H. W.: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol, 157**:** 439, 1997.

212. Loblaw, D. A., Virgo, K. S., Nam, R., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E., Mendelson, D. S. et al.: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol, 25**:** 1596, 2007.

213. Tyrrell, C. J., Kaisary, A. V., Iversen, P., Anderson, J. B., Baert, L., Tammela, T. et al.: A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol, 33**:** 447, 1998.

214. Eisenberger MA: Hormonal treatment of prostatacancer. N Engl J Med, 340**:** 812, 1999.

215. prostate cancer trialists: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 346**:** 265, 1995.

216. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Dutch Urological Association. Dutch Urological Association [1]. 2009.

217. Winquist, E., Waldron, T., Berry, S., Ernst, D. S., Hotte, S., and Lukka, H.: Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. BMC Cancer, 6**:** 112, 2006.

218. Berthold, D. R., Pond, G. R., Soban, F., de, W. R., Eisenberger, M., and Tannock, I. F.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol, 26**:** 242, 2008.

219. Fossa, S. D., Slee, P. H., Brausi, M., Horenblas, S., Hall, R. R., Hetherington, J. W. et al.: Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. J Clin Oncol, 19**:** 62, 2001.

220. Bubendorf, L., Schopfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N. et al.: Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol, 31**:** 578, 2000.

221. Carlin, B. I. and Andriole, G. L.: The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer, 88**:** 2989, 2000.

222. Falkmer, U., Jarhult, J., Wersall, P., and Cavallin-Stahl, E.: A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. Acta Oncol, 42**:** 620, 2003.

223. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., and Sathya, J.: Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. Radiother Oncol, 75**:** 258, 2005.

224. Saad, F., Gleason, D. M., Murray, R., Tchekmedyian, S., Venner, P., Lacombe, L. et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 96**:** 879, 2004.

225. Saad, F., Gleason, D. M., Murray, R., Tchekmedyian, S., Venner, P., Lacombe, L. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, 94**:** 1458, 2002.

226. Yuen, K. K., Shelley, M., Sze, W. M., Wilt, T., and Mason, M. D.: Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, CD006250, 2006.

227. D'Amico, A. V., Whittington, R., and Malkowicz, S. B.: Predicting prostate specific antigene outcome preoperatively in the prostate specific antigene era . J Urol, 166**:** 2185, 2001.

228. Vera Gumpp and Dr.Hartmut Henß. Krebsregister- Kodierhilfe Stand Januar 2010. Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer, Comprehensive Cancer Center Freiburg . 1-1-2010.

229. Hinkelbein W, Miller K, and Weigel T: Prostatakarzinom-urologische und strahlentherapeutische Aspekte. berlin: pp 2-42, 1999.

230. Salomon L, Anastasiadis AG, and et al: Location of positive surgical margins after retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. Urology, 61**:** 386, 2003.

231. Humphrey PA: Gleason Grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol, 17**:** 292, 2004.

232. Pound, C. R., Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson, J. D., and Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 281**:** 1591, 1999.

233. Rassweiler, J., Schulze, M., and Dogu T: Laparoscopic radical prostatectomy: functunal and oncological Outcomes. Curr Opin Urol, 14**:** 75, 2004.

234. Park S, Jaffer O, and Lotan Y: Contemporary laparoscopic and open radcal retropubic prostatectomy: pathologic outcome and kattan postoperative nomograms are equivalent. Urology, 69**:** 118, 2007.

235. Eden CG and Moon DA: Laparoscopic radical prostatectomy: minimum 3-year follow-up of the first 100 patients in the UK. BJU Int, 97**:** 981, 2005.

236. Galli S, Simonato A, and Bozzola A: Oncolgic outcome and continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy: 3 Years`follow-up in a "second generation center". Eur Urol, 49**:** 859, 2006.

237. Rozet F, GalianoM, Cathelineau, X., and et.al: Extraperitonela laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. J Urol, 174**:** 908, 2005.

238. goemann L, Salomon L, and La De Taille A: Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomie according to a prospectivce evaluation of 550 patients. World J Urol, 24**:** 281, 2006.

239. Stolzenburg, J. U., Rabenalt, R., and Do, M.: Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the university of Leipzig experience of 1300 cases. World J Urol, 2007.

240. Zorn K.C., Gofrit O.N., and Orvieto M.A.: Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with Interfacial Nerve Preservation. Eur Urol, 51**:** 755, 2007.

241. Mottrie A, Van Migem P, and De Naeyer G: Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomie: Oncologic and functional results of 184 cases. Eur Urol, in Press**:** 2007.

242. Brown, J. A., Rodin, D., and Lee, B.: Laparoscopic radical prostatectomie and body mass index: an assesment of 151 sequential cases. J Urol, 173**:** 442, 2005.

243. Ates M., Tebre D., and Goezen A.S.: Do tumor volume, tumor volume ratio, type of nerve-sparing and surgical experience affect prostate specific antigene

recurrence after laparoscopic radical prsotatectomy? J Urol, 177**:** 1771, 2007.

244. Paul A., Ploussard G., and Nicolaiew N.: Oncologic Outcome after Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy: Midterm Follow-up of 1115 Procedures. Eur Urol, 57**:** 267, 2010.

245. Touijer K., Secin F.P., and Cronin A.M.: Oncologic Outcome after Laparoscopic Radical Prostatectomy: 10 Years of Experience. Eur Urol, 55**:** 1014, 2009.

246. Menon, M., Bhandari, M., Gupta, N., Lane, Z., Peabody, J. O., Rogers, C. G. et al.: Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. Eur Urol, 58**:** 838, 2010.

247. Bianco FJ, Scardino PT, and Eastham, J. A.: Radical prostatectomie: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology, 66**:** 83, 2005.

248. Catalona, W. J. and Smith, D. S.: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomie for prostate cancer: Intermediate term results. J Urol, 1998.

249. Kupelian, P. A., Katcher J, and Levin H: External beam radiotherapy versus radical prostatectomie for clinical stage T1-2 prostate cancer: Therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleasons scores. Cancert J Sci Am, 3**:** 78, 1997.

250. Han M, Partin, A. W., and Piantadosi S: Era specific biochemical recurrence-free survival folowing radical prostatectomy for clinical localized prostate cancer. J Urol, 166**:** 416, 2001.

251. Secin, F. P., Savage, C., Abbou, C., de la, T. A., Salomon, L., Rassweiler, J. et al.: The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. J Urol, 184**:** 2291, 2010.

252. Rassweiler, J., Stolzenburg, J. U., and Sulser, T.: Laparoscopic radical prostatectomy- the experience of the German Laparoscopic Working Group. Eur Urol, 49**:** 113, 2007.

253. Salomon L., Levrel O., and de la, T. A.: Radical prostatectomie by the retropubic perineal and laparoscopic approach: 12 years of expecience in one center. Eur Urol, 42**:** 104, 2002.

254. Lance R.S., Freidrichs P.A., and Kane C.: A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. Urology Reserch Group, 87**:** 61, 2001.

255. Harris M.J.: The Anatomic Radical Perineal Prostatectomy: An Outcomes-Based Evolution . Eur Urol, 52**:** 81, 2007.

256. Stephenson A.J., Scardino P.T., and Eastham, J. A.: Postoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 23**:** 7005, 2005.

257. Zwergel U., Suttmann H., and Schroeder T.: Outcome of Prostate Cancer Patients with Initial PSA=20ng/ml Undergoing Radical Prostatectomy . Eur Urol, 52**:** 1058, 2007.

258. Khan M.A., Han M., and Partin, A. W.: Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003 . Urology, 62**:** 2003.

259. Vis A.N., Schröder F.H., and van der Kwast T.H.: The Actual Value of the Surgical Margin Status as a Predictor of Disease Progression in Men with Early Prostate Cancer . Eur Urol, 50**:** 258, 2006.

260. Hull G.W., Rabbani F., and Abbas F.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol, 167**:** 528, 2002.

261. Lu-Yao, G. L., Albertsen P., and Warren J.: Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy-a population-based study[*1] . Urology, 54**:** 301, 1999.

262. Unger S.W., Unger H.M., and Edelmann D.S.: Obesity: an indication rather than contraindication to laparoscopic cholecystectomy, *Obes Surg* 2 (1992), p. 29. Obes surg, 2**:** 29, 1992.

263. El-Feel A., David J.W.Deger S., and Roigas A.H.: Laparoscopic radical prostatectomy-an analysis of factors affecting operative time, *Urology* 62 (2003), p. 314. Urology, 62**:** 314, 2004.

264. Singh A., Fagin R., and Shah G.: Impact of prostata size and body mass index on perioperative morbidity after laparoscopic radical prostatectomy. J Urol, 173**:** 552, 2005.

265. Hsu E.I., Hong E.K., and Lepor H.: Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. Urology, 61**:** 601, 2003.

266. Sfoungaristos S. and Perimenis P.: PSA density versus risk stratification for lymphadenectomy-making decision in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Int Urol Nephrol, März 26**:** 2011.

267. Saidi S., Georgiev V., and Stavridis S.: Does prostate specific antigen density correlates with aggressiveness of the prostate cancer? Hippocratia, 14**:** 232, 2009.

268. Pepe P., Candiano G., and Fragetta F.: Is PSA density still useful in diagnosing prostate cancer? Arch Ital Urol Androl, 81**:** 199, 2009.

269. Hernandez D.J., Nielsen M.E., and Han M.: Contemporary Evaluation of the D'Amico Risk Classification of Prostate Cancer . Urology, 70**:** 931, 2007.

270. Chun, F. K., Graefen, M., Zacharias, M., Haese, A., Steuber, T., Schlomm, T. et al.: Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. World J Urol, 24**:** 273, 2006.

271. Mitchell, J. A., Cooperberg, M. R., Elkin, E. P., Lubeck, D. P., Mehta, S. S., Kane, C. J. et al.: Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from Capsure. J Urol, 173**:** 1126, 2005.

272. Palisaar, R. J., Noldus, J., Graefen, M., Erbersdobler, A., Haese, A., and Huland, H.: Influence of nerve-sparing (NS) procedure during radical prostatectomy (RP) on margin status and biochemical failure. Eur Urol, 47**:** 176, 2005.

273. Hara, I., Kawabata, G., Tanaka, K., Kanomata, N., Miyake, H., Takenaka, A. et al.: Oncological outcome of laparoscopic prostatectomy. Int J Urol, 14**:** 515, 2007.

274. Obek, C., Sadek, S., Lai, S., Civantos, F., Rubinowicz, D., and Soloway, M. S.: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. Urology, 54**:** 682, 1999.

275. Karakiewicz, P. I., Eastham, J. A., Graefen, M., Cagiannos, I., Stricker, P. D., Klein, E. et al.: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. Urology, 66**:** 1245, 2005.

276. Ohori, M. and Wheeler TM: Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens. J Urol, 154**:** 1818, 1995.

277. Coelho, R. F., Rocco, B., Patel, M. B., Orvieto, M. A., Chauhan, S., Ficarra, V. et al.: Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. J Endourol, 24**:** 2003, 2010.

278. Touijer, K., Kuroiwa, K., Saranchuk, J. W., Hassen, W. A., Trabulsi, E. J., Reuter, V. E. et al.: Quality improvement in laparoscopic radical prostatectomy for pT2 prostate cancer: impact of video documentation review on positive surgical margin. J Urol, 173**:** 765, 2005.

279. Han, M., Partin, A. W., Pound, C. R., Epstein, J. I., and Walsh, P. C.: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am, 28**:** 555, 2001.

280. Rassweiler, J., Schulze, M., Teber, D., Marrero, R., Seemann, O., Rumpelt, J. et al.: Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: oncological results in the first 500 patients. J Urol, 173**:** 761, 2005.

# 8 Veröffentlichungen

**„Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience.“**

Busch J, Stephan C, Herold A, Erber B, Kempkensteffen C, Hinz S, Lein M, Weikert S, Miller K, Magheli A.

BJU Int. 2012 Jun 6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11279.x.

# 9 Lebenslauf

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

## 10 Erklärung

„Ich, Anja Herold, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der onkologischen Langzeitergebnisse nach transperitoneal laparoskopisch radikaler Prostatektomie“ 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

## 11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Ahmed Magheli für die sehr gute Betreuung und umfangreiche Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Das Thema der vorliegenden Arbeit war sehr interessant, für die Überlassung dieser Dissertation gebührt ihm ebenfalls mein Dank.

Darüber hinaus möchte ich mich für die Anstellung in der Abteilung für Urologie in der Charité Universitätsmedizin Campus Mitte bei Prof. Dr. med. Kurt Miller seit 2008 bedanken. Im Rahmen dieser Aufgabe war ich mit Ausbau und Pflege der urologischen Studiendatenbank zur radikalen Prostatektomie betraut. Die hierdurch gewonnenen Kenntnisse und Erfahrungen waren mir bei der Erstellung dieser Dissertation von wertvollem Nutzen.

Herr Dr. med Jonas Busch aus der Klinik für Urologie, der ebenfalls mit dieser Aufgabe betraut war hat durch Programmierung der Datenbanken eine wichtige Grundlage der vorliegenden Studie geschaffen. Ohne ihn wäre eine sinnvolle statistische Auswertung des umfangreichen Datenmaterials kaum möglich gewesen. Für diese Hilfe möchte ich mich bedanken.

Mein Ehemann, Gordon Herold hat mir durch alle Höhen und Tiefen im Verlauf dieser Dissertation mit Geduld und moralischer Unterstützung zur Seite gestanden. Dafür möchte ich ihm von ganzem Herzen danken.

Schließlich gebührt meinen Eltern Annette und Ullrich Moritz Dank dafür, mir durch ihren Rückhalt das Medizinstudium und damit letztendlich auch diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht zu haben.