Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit der Klinik für

Urologie und Kinderurologie Klinikum Fulda

Direktor: Prof. Dr. med. Tilman Kälble

Onkologische und funktionelle Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit High-Risk-Prostatakarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Salem Ba-khmais

aus Hadramout-Jemen

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 08.11.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin:

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. T. Kälble

1. Korreferent: Herr PD Dr. M. Ritter

Für meine liebevollen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 7

1 Einleitung 9

1.2 Epidemiologie 9

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren 10

1.3.1 Alter 10

1.3.2 Familienanamnese 11

1.3.3 Ernährung und genetische Faktoren 12

1.4. Anatomie der Prostata 13

1.5. Pathologie 14

1.5.1 Grading des Prostatakarzinoms, Klassifikation nach Gleason 15

1.5.2. Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation 16

1.6. Diagnostik 18

1.6.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA) 18

1.6.2 Digital-rektale Untersuchung zur Früherkennung (DRU) 19

1.6.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Früherkennung 20

1.6.4 TRUS-basierte Prostatabiopsie 20

1.7. Bildgebende Verfahren im Rahmen des Stagings 22

1.7.1 Becken-MRT oder CT 22

1.7.2 Skelettszintigraphie 23

1.8 Prostatakarzinomtherapie 24

1.8.1 Allgemeine Therapieoptionen 24

1.8.2 Radikale Prostatektomie 25

1.8.3 Radiotherapie 27

1.9 Fragestellung 29

2. Patienten und Methodik 30

2.1 Patientenkollektiv 30

2.2 Statistische Auswertungen 35

2.3 Deskriptive Statistik 35

3. Ergebnisse 39

3.1 PSA-progressionsfreies Überleben 40

3.2 Karzinom-spezifisches Überleben 40

3.3 Metastasenfreies Überleben 41

3.4 Gesamtüberleben 41
3.5 Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand 42
3.5.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1' 42
3.5.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1' 43
3.5.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1' 44
3.5.4 Das Gesamtüberleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1' 44
3.6 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus 45
3.6.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen, p‚N0' und ‚pN1' 45
3.6.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚pN0' und ‚pN1' 46
3.6.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚pN0' und ‚pN1' 46
3.6.4 Gesamtüberleben in den Gruppen ‚pN0' und ‚pN1' 47
3.7 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten 47
3.7.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und 48
3.7.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und ‚pN1:>2' 48
3.7.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und ‚pN1:>2' 49
3.7.4 Gesamtüberleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und‚pN1:>2' 50
3.8 Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score 50
3.8.1 PSA-progressionsfreies Überleben 51
3.8.2 Karzinom-spezifisches Überleben 51
3.8.3 Metastasenfreies Überleben 52
3.8.4 Gesamtüberleben 52
3.9 Das Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert 53
3.9.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20' 53
3.9.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20' 54
3.9.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20' 55
3.9.4 Gesamtüberleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20' 55
3.10 Überlebenszeit in der Multivariatanalyse 56
3.10.1 PSA-progressionsfreies Überleben 56
3.10.3 Metastasenfreies Überleben 57
3.10.4 Gesamtüberleben 58
3.11 Funktionelle Ergebnisse 58
3.11.1 Postoperative Inkontinenz mit begleitender Lebensqualität 58
3.11.2 Postoperative erektile Dysfunktion 62
4 Diskussion 63

5 Fazit 70
6 Zusammenfassung 72
Literaturverzeichnis 74
LEBENSLAUF 86
Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen 87
Danksagung 88

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
BPH	benignen Prostatahyperplasie
ca.	circa (ungefähr)
CT	Computertomogrphie
DAN	deoxyribonucleic acid
DRU	digital-rektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion
ggf.	gegebenenfalls
GS	Gleason-Score
HDR	High-Dose-Rate
High-Grade-PIN	HG-Prostata-Intraepitheliase Neoplasie
ICD	International Classification of Diseases
IIEF	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
J.	Jahr
KMK	Kaplan-Meier-Kurve
LDR	Low-Dose-Rate
LQ	Lebensqualitätsindex
M.	Monat
MRT	Magnetresonanz Tomographie

n.	Anzahl
Nll.	Nodi lymphatici
P.Z	Patientenzahl
Pat.	Patienten
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostataspezifische Antigen
RPE	radikale Prostatektomie
TNM	klinische Stadieneinteilung nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Lymphknoten, M = (Fern-)Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer (deutsch Internationale Vereinigung gegen Krebs)
V.	Vene

1 Einleitung

1.2 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit 23 % der häufigste bösartige Tumor bei Männern und die zweithäufigste Todesursache an malignen Erkrankungen nach dem Bronchialkarzinom in Deutschland. Die Zahl der Neuerkrankungen ist über lange Zeit stetig gestiegen, nimmt seit 2010 (ca. 67.300 Erkrankte) jedoch leicht ab und lag im Jahr 2016 bei rund 58.780 Fällen. Die relative Zehn-Jahres-Überlebensrate für Prostatakrebs liegt zurzeit bei 90 %, allerdings treten Sterbefälle auch noch nach längerem Verlauf, etwa bedingt durch Rezidive, auf. [58] Im Jahr 2016 wurden 14.417 Sterbefälle durch Prostatakarzinom registriert. [84]

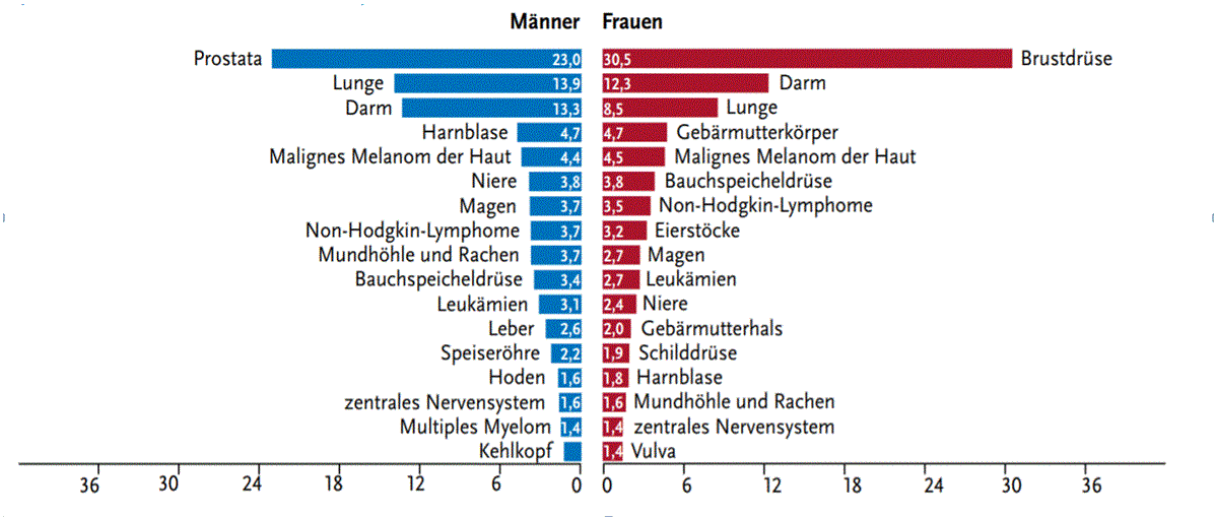


Abb. 1. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs).

Weltweit zeigte sich im Jahr 2012 eine Inzidenz von 1.100.000, das Prostata- ist nach dem Bronchialkarzinom der zweithäufigste Tumor. Die Inzidenzraten variieren weltweit um mehr als das 25-Fache und sind in Australien, Nordamerika, Nord- und Westeuropa sowie einigen karibischen Ländern am höchsten, in Asien am niedrigsten. [110]

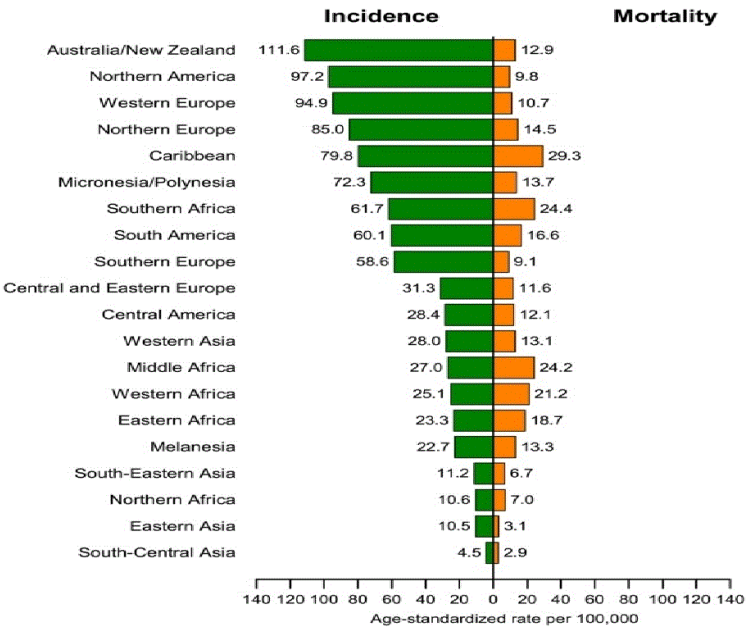


Abb. 2. Inzidenz und Mortalität von Prostatakrebs nach Weltgebiet. [110]

Ein in der westlichen Welt geborener Mann hat ein 40-prozentiges Lebenszeitrisiko, Prostatakrebs zu entwickeln, jedoch nur ein 10-prozentiges Risiko, Symptome zu zeigen, und ein 3-prozentiges Risiko, an PCa zu sterben. Die Inzidenzrate ist in den USA in den 90er-Jahren stark angestiegen, nachdem Stamey den PSA-Bestimmungstest zur Diagnose und Behandlung von PCa hinzugefügt hat. [58]

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

1.3.1 Alter

Hohes Alter ist der relevanteste Risikofaktor für Prostatakarzinome. Prostatakrebs tritt vor dem 50. Lebensjahr nur selten auf. Das Risiko für einen 35-jährigen Mann in Deutschland, in den nächsten zehn Jahren zu erkranken, liegt unter 0,1 %, das eines 75-jährigen Mannes hingegen bei etwa 5,4 %. Das mittlere Erkrankungsalter ist hierzulande das 71. Lebensjahr. [84]

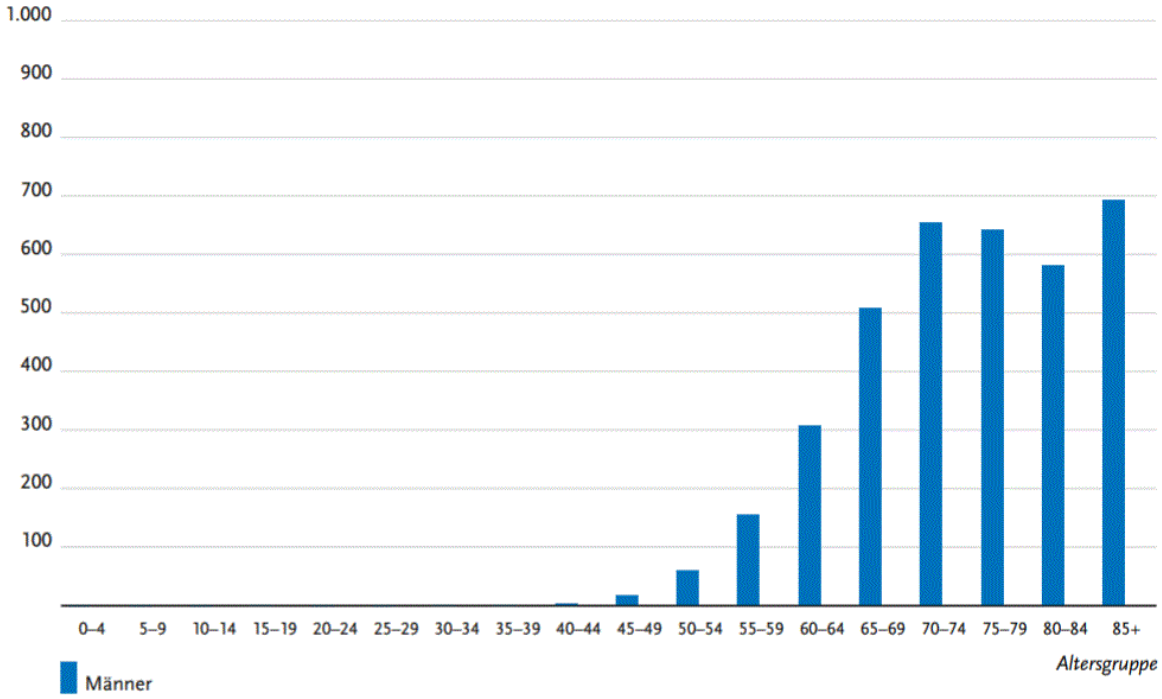
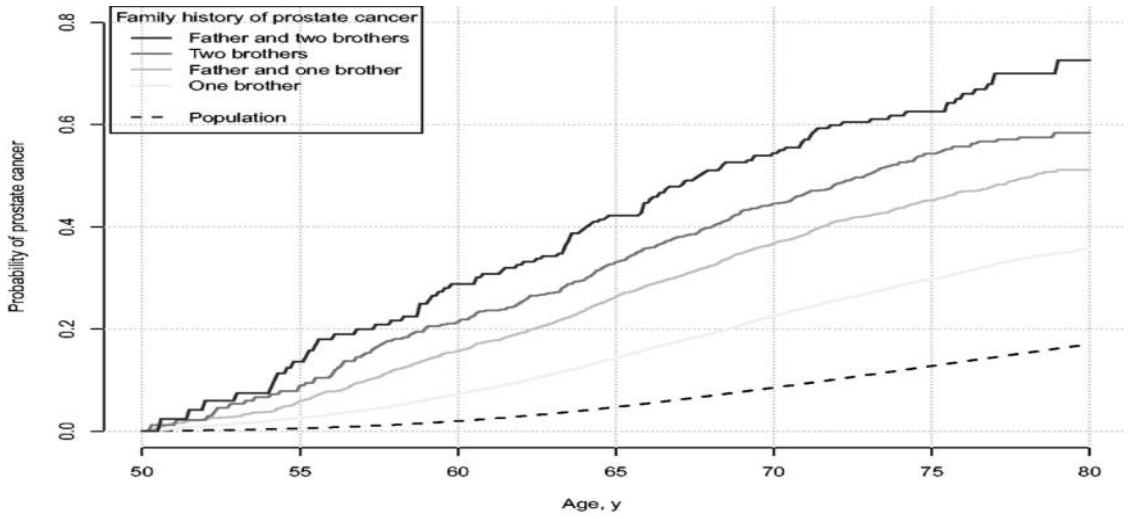


Abb. 3. Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10C61, Deutschland 2013–2014.

Je 100.000 [84]

1.3.2 Familienanamnese

Verwandte ersten Grades haben ca. das 2,5-fache Lebenszeitrisiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Das Risiko erhöht sich mit zunehmendem Alter und steigender Anzahl betroffener Familienmitglieder. [9,51] Meistens werden die Patienten mit positiver Familienanamnese vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert. [58] In Deutschland wurden in der Zeit von 1999 bis 2009 ca. 20 % der Prostatakarzinompatienten mit positiver Familienanamnese diagnostiziert. [52]



[52]

Abb. 4. Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms entsprechend der Anzahl der betroffenen Familienmitglieder angesichts der bedingten Wahrscheinlichkeit, dass im Alter von 50 Jahren kein Prostatakarzinom auftritt. [9]

1.3.3 Ernährung und genetische Faktoren

Weltweit zeigt sich, dass die Krankheit bei schwarzhäutigen Männern häufiger als bei weißhäutigen auftritt, und die Inzidenz im nordamerikanischen Raum im Vergleich zum ostasiatischen zunimmt. Im europäischen Raum ist die Inzidenz in Nordeuropa größer als in Südeuropa. [39,42] Die genetischen Faktoren, die Familienanamnese und Ernährungsaspekte haben Einfluss auf ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome. [84]

Des Weiteren wurde auch nachgewiesen, dass in die USA eingewanderte Japaner ein größeres Risiko an PCa zu leiden haben, als die in Japan lebenden Japaner. Das liegt am ehesten an den unterschiedlichen Essgewohnheiten in den beiden Staaten. [38]

Es gibt verschiedene Nahrungsfaktoren, die protektiv oder antiprotektiv für die Entwicklung eines Prostatakarzinom zu wirken scheinen. Eine protektive Wirkung scheint die Aufnahme von Phytoöstrogenen und lycopinhaltigen Lebensmitteln wie z.B. Sojabohnen und Tomaten zu haben, was in verschiedenen Studien untersucht wurde. Phytoöstrogene haben einen alternativen Wirkmechanismus zu jenem von Östrogenen und damit einen antiandrogenen Effekt. Dadurch hemmen sie die 5-Alpha-Reduktase und reduzieren das Risiko für Prostatakarzinom. Die Lycopine sind Carotinoide und wirken über verschiedene Mechanismen. Sie verringern die DNA-Schäden und verbessern die oxidative Stressabwehr.

So werden weniger bösartige Epithelzellen gebildet. Die Kombination aller nützlicher Faktoren für die Prostatakarzinom-Risikoreduktion in einem gesunden Ernährungsmuster kann eine gute Ernährungsberatung sein, d.h. viele Früchte, Gemüse, Getreide, reduzierte Kohlenhydrate und reduziertes gekochtes Fleisch. Aufgrund der nicht eindeutigen Kenntnisse und der geringen Anzahl an durchgeführten Studien ist das Potenzial einer entsprechenden Nahrungsaufnahme für die Prävention und Behandlung von Prostatakarzinom derzeit unklar. Weitere sorgfältig gestaltete prospektive Studien sind diesbezüglich erforderlich. [118,80,75,43,31,28,64]

1.4. Anatomie der Prostata

Die Prostata ist ein ca. 20 g schweres, kastaniengroßes Genitalorgan, liegt im kleinen Becken und ist an der Symphyse über das Ligamentum Puboprostaticum befestigt. Embryologisch ist sie ein Derivat des Urethraepithels, das in der weiteren Entwicklung die Urethra umfasst. Sie besteht histologisch aus 30- bis 50 tubuloalveolären Drüsen, die über ca. 20 Ausführungsgänge in die Pars prostatica urethrae münden. Die Drüsen produzieren leicht saures Sekret, das ca. 30 % des Ejakulats ausmacht. Die Prostata besteht aus lobus dextra und sinister, die dorsal durch lobus medius und ventral durch den Isthmus prostatae miteinander verbunden sind. Sie wird nach McNeal in drei Zonen gegliedert: 1) Die Transitionalzone liegt proximal paraurethral beidseits um die Pars prostaticae der Urethra und macht 5 % des gesamten Prostatagewebes aus. In dieser Zone entsteht meist die benigne Prostatahyperplasie. 2) Die keilförmige zentrale Zone liegt dorsal kranial, die 25 % des Prostatagewebes ausmacht. 3) Die restlichen 70 % Organmasse bilden die periphere Zone, sie liegen dorsolateral und kaudal. Hier entstehen bis zu 70 % alle Prostatakarzinome. Zusätzlich liegt eine drüsenfreie Zone ventral als fibromuskuläres Stroma. [67] Topografisch wird die Prostata vom Rektum durch die Denonvilliers-Faszie (Fascia rectoprostatica) getrennt. Arteriell wird die Prostata durch Äste der A. prostatovesicalis versorgt. Sie geht meistens aus dem Truncus anterior der A. iliaca interna ab. Das venöse Blut wird im Plexus vesikoprostaticus drainiert, der weiter in die V. iliaca interna fließt. Dieser Plexus ist unterhalb des Ligamentum Puboprostaticum stark ausgeprägt und wird als Plexus santorinii bezeichnet.

Der Lymphabfluss drainiert in den Plexus periprostaticus. Von diesem fließt er superolateral über die Nll. vesiculares inferiores und iliaci interni und dorsal in die Nll. sacrales sowie die Nll. iliaci interni und externi weiter.

Die Prostata wird durch sympathische Fasern aus TH 10-L2 und parasympathische Fasern aus S2-S4 innerviert. Diese bilden den Plexus hypogastricus. [71,95]

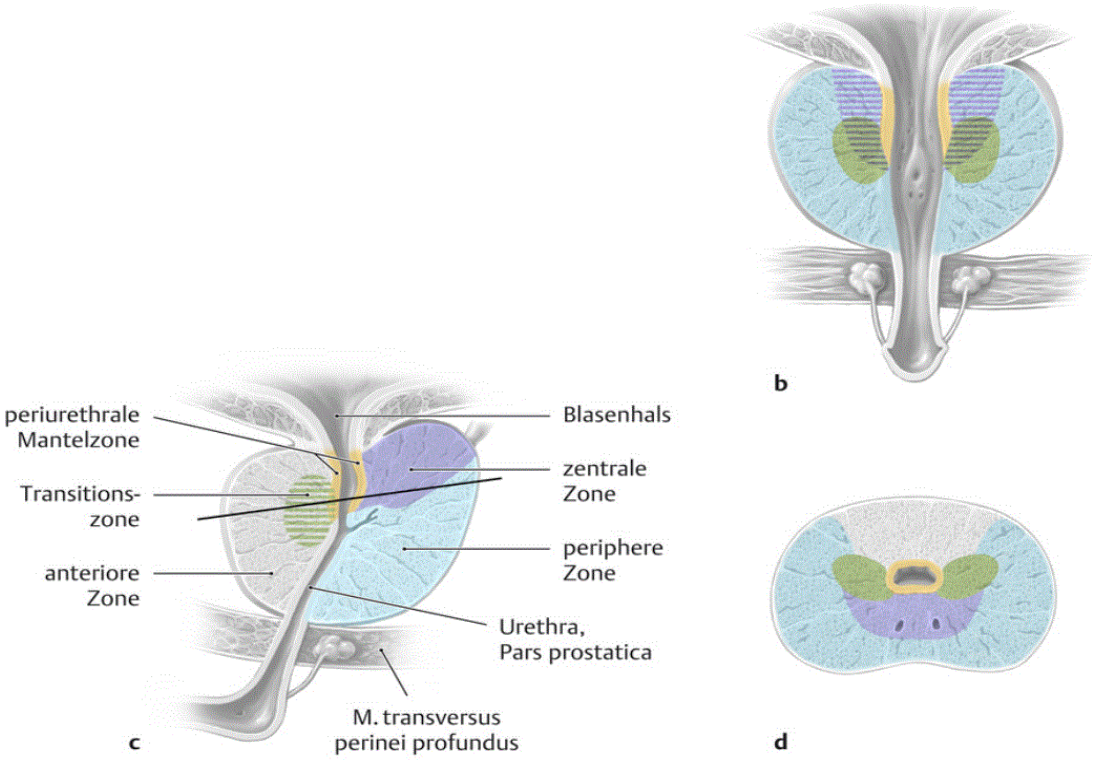


Abb. 5. Klinisch-histologische Unterteilung der Prostata in Zonen (nach McNeal)

Schematisierte Darstellung der Prostata (a) in drei Schnittebenen: b Frontalschnitt, c Sagittalschnitt; d Horizontalschnitt.

1.5. Pathologie

Pathologisch gesehen wird Prostatakarzinom makro- und mikroskopisch untersucht sowie bewertet.

Makroskopisch zeigt das Prostatakarzinom im postoperativen Präparat nach radikaler Prostatektomie (RPE) meist derbe, gelb-weiße, unscharf begrenzte Herde, die in einem oder beiden Lappen auftreten können. Zu 85 % entstehen diese in der peripheren, androgenabhängigen Zone, wachsen zentral weiter oder durchbrechen die periprostatische Kapsel und können weiter in die Samenblase infiltrieren. Die restlichen 15 % entstehen in der Transitionalzone und sind meist besser differenziert. [5]

Mikroskopisch kommt das Prostatakarzinom in der Histopathologie in über 90 % als Adenokarzinom vor, das vom azinären Prostataepithel ausgeht. Andere histologisch ungewöhnliche Varianten wie duktal, muzinös, Sigelringzell- oder kleinzelliges Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Plattenepithelkarzinom, neuroendokrines Karzinom und primäres Urothelkarzinom der Prostata sind zwar selten, haben aber meistens schlechtere Prognosen. [72] Sehr schlechte Prognosen zeigten besonders das neuroendokrine kleinzellige, sowie das sehr seltene sarkomatoide Prostatakarzinom, mit einer medianen Überlebenszeit unter zwei Jahren. [97,45] Das primäre Urothelkarzinom kommt in ein bis vier % aller Fälle vor und hat bei Infiltration des Prostatastromas eine ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 40 %. Hier gilt die radikale Zystoprostatektomie als optimale Therapie. [115] Für die Prognose entscheidend sind der Gleason-Score, die pathologische TNM-Klassifikation und die chirurgischen Resektionsränder des Tumores nach RPE. An diesen Faktoren wird die Therapie ausgerichtet. [8]

1.5.1 Grading des Prostatakarzinoms, Klassifikation nach Gleason

Der Gleason-Score (GS) wurde 1966 erstmals vom amerikanischen Pathologen Donald Gleason beschrieben und im Verlauf mehrfach etabliert und modifiziert. GS beschreibt das morphologische Wachstumsmunster durch den histologischen Architekturverlust und die zunehmende Entdifferenzierung des Tumors. Die Entdifferenzierung wird in fünf Grade eingeteilt. Generell wird beim postoperativen Prostatapräparat der am häufigsten vorhandene Grad mit dem zweithäufigsten addiert und daraus wird ein Score gebildet. Liegt nur ein Wachstumsmuster vor, wird dieses verdoppelt. [115,69] Beim präoperativen Biopsiepräparat wird der Score anders berechnet. Hier werden der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad zusammengefasst. In der Biopsie kann auch ein GS von 3 + 5 = 8 vorkommen- abgesehen davon kommt Grad 4 im Biopsat häufiger vor, als Grad 5. Wenn zum Beispiel 60 % Gleason-Muster 3 und 35 % Gleason-Muster 4 und

5 % Gleason-Muster 5 vorliegen, beträgt der GS 3 + 5 = 8. Genauso wird der niedrige Grad bei niedrigerem Prozentsatz nicht berücksichtigt. Beispielsweise sind 98 % Gleason-Muster 4 und 2 % Gleason-Muster 3 vorhanden, hier wird der Gleason-Score mit 4 + 4 = 8 angegeben. [29]

Letztendlich wurde der GS im Jahr 2005 wieder bearbeitet und 2014 nochmals durch verschiedene Fachrichtungen unter anderem von Pathologen, Urologen, Strahlentherapeuten und Onkologen aktualisiert. Diese Aktualisierung wird heute von der aktuellen Leitlinie empfohlen. [30]

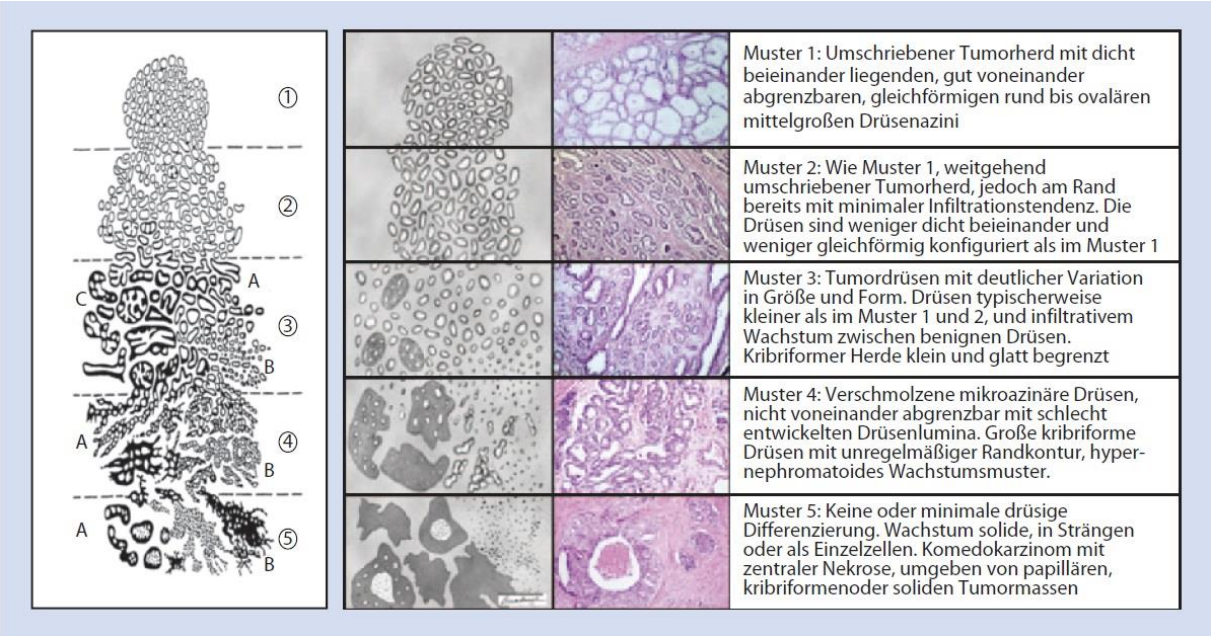


Abb. 6. Gleason-Grading-System a. schematisches Originaldiagramm b. modifiziertes Gleason-Grading.

Der Gleason-Score gilt nicht für konservativ vortherapiertes gewöhnliches Karzinom, adenosquamöses und Plattenepithelkarzinom, Urothelkarzinom, Basalzellkarzinom und kleinzelliges Karzinom. [49]

1.5.2. Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation

Mit dieser Klassifikation wird die Ausbreitung des Tumors inner- und außerhalb der Prostata beschrieben. Daran wird sich bei der Behandlung und der Therapieauswahl orientiert. Der Buchstabe ‚T' steht für die Größe und örtliche Ausdehnung des Prostatatumors, ‚N' dafür, ob

Lymphknoten befallen sind, und ‚M' gibt Auskunft darüber, ob sich Metastasen gebildet haben. Diese Buchstaben werden mit Ziffern und zusätzlichen Buchstaben weiter präzisiert. Für die örtliche Ausdehnung des Tumors (T) gibt es noch eine klinische und pathologische Kategorie. Diese wird mit dem Buchstaben ‚c', z.B. cT2a, versehen und nach dem Tastbefund beurteilt oder mit dem Buchstabe ‚p' und an die pathologische Untersuchung angelehnt.

Hier sind Erläuterungen nach UICC, 8. Aufl. 2017; zusätzlich: A0 bis D2 = Einstufung nach dem amerikanischen Whitmore-Jewett-System: [99]

T/pT-Klassifikation

- (p)TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

- (p)T0: kein Anzeichen für Primärtumor

T1: Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist

-T1a: Tumor zufälligen histologischen Befunds in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes

-T1b: Tumor zufälligen histologischen Befunds in mehr als 5 % des resezierten Gewebes

-T1c: Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhten PSAs)

(p)T2: Tumor begrenzt auf Prostata

-(p)T2a: Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger

-(p)T2b: Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens

-(p)T2c: Tumor in beiden Lappen

(p)T3:Tumor durchbricht die Prostatakapsel

-(p)T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) einschließlich mikroskopisch nachweisbarer Infiltration des Blasenhalses

-(p)T3b: Tumor infiltriert Samenblase(n)

(p)T4: Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert

N: Lymphknotenbefall

N0: kein Lymphknotenbefall

N1: regionärer Lymphknotenbefall

M: Vorliegen von Metastasen

M0: keine Fernmetastasen

M1a: Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen

M1b: Knochenmetastasen

M1c: weitere Fernmetastasen

Postoperativer Resektionsrand:

Zusätzlich wird eine weitere Kategorie R eingefügt, die für einen im Körper verbliebenen Resttumor steht:

R0 = kein Anhalt

R1 = mikroskopisch sichtbar (z.B. wenn der Schnittrand vom Tumor befallen ist)

R2 = makroskopisch (mit bloßem Auge) sichtbar

Nach diesen Angaben wird die Prognose abgeschätzt sowie die weitere Therapie eingeleitet.

1.6. Diagnostik

1.6.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen ist eine Kallikrein-ähnliche Serin-Protease, das ausschließlich von den Epithelzellen aller Arten von Prostatagewebe sezerniert wird. 1987 publizierte Stamey die Bedeutung des PSA bei der Früherkennung und Diagnostik eines Prostatakarzinoms sowie als postoperativer Marker zur frühzeitigen Entdeckung eines Tumorrezidivs. [103] Hauptsächlich befindet sich PSA in der Prostata und in den Samenblasen sowie zu einem kleinen Teil im Blut. Das PSA ist für die Verflüssigung des Ejakulats verantwortlich, um die Beweglichkeit der Spermien zu fördern. Es nimmt aufgrund der Volumenzunahme der Prostata mit steigendem Alter zu, so dass der Normalwert altersabhängig unterschiedlich ist. Im Blut kommt es in zwei Formen vor: Zu ca. 80 % bildet

PSA einen Komplex mit einem in der Leber produzierten Protein (Alpha 1-Anti-Chymotrypsin) und mit Alpha-1-Protease-Inhibitor. Zu ca. 20 % liegt PSA in freier Form vor. Üblicherweise wird das Gesamt-PSA aus Addition sowohl des proteingebundenen- als auch des freien Anteils bestimmt. Das freie PSA kann bei einem Gesamt-PSA-Wert in der Grauzone (4-10 ng/ml) hilfreich sein, um ein Prostatakarzinom von einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zu differenzieren. Da die Epithelzellen des Prostatakarzinoms mehr PSA-ACT-Komplexe als die BPH bilden, ist das mittlere F/T-Verhältnis bei Prostatakarzinomen niedriger als bei BPH. [104] Dadurch können unter Umständen unnötige Biopsien eingespart werden. [83]

Das PSA ist organspezifisch und kein tumorspezifischer Marker. Trotz seiner höheren Sensitivität weist es eine geringe Spezifität auf. Erhöhte PSA-Werte liegen auch bei großer BPH, Prostatitis, kurz nach Prostatamanipulation oder Biopsie vor. [12] In Deutschland wird die PSA-Bestimmung von der gesetzlichen Krankenkasse nicht übernommen. In der aktuellen deutschen Leitlinie wird PSA-Bestimmung auf Wunsch des Patienten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung ab einem Alter von 45 Jahren empfohlen und bei PSA < 1ng/ml nach vier Jahren wiederholt. Je höher der Wert, desto kürzer das Wiederholungsintervall. Bei einem Wert zwischen 1- und 2 wird alle zwei Jahre untersucht, bei einem Wert > 2 sollte jährlich kontrolliert werden. Bei diesen Werten und bei der jährlichen Kontrolle ist die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (velocity) von besonderer Relevanz. Ein Anstieg des PSAs von 0,75 ng/ml pro Jahr ist ein Hinweis auf ein mögliches Prostatakarzinom und bedarf weiterer Abklärung. [11]

1.6.2 Digital-rektale Untersuchung zur Früherkennung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) ist Grundlage jeder Prostatauntersuchung. Dadurch können Größe, Form, Konsistenz, Oberflächenbeschaffenheit sowie Organabgrenzbarkeit der Prostata beurteilt werden. Sie gehört zu jeder Prostatakarzinomfrüherkennung dazu. Differenzialdiagnostisch können chronische Entzündungen der Prostata wie eine granulomatöse Entzündung, Prostatakonkremente, -infarkte oder -zysten vorkommen. [41]

Trotz geringer Sensitivität von 59 % (51- bis 67 %), weist die digital-rektale Untersuchung eine relativ hohe Spezifität von 94 % (91- bis 96%) und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert von 99 % (98- bis 99 %) auf. [49]

In der Kombination mit der PSA-Wert-Bestimmung konnten die Sensitivität und die Spezifität erhöht sowie die Gesamt- und tumorspezifische Mortalität deutlich reduziert werden. Bei einem positiven Befund der beiden Kombinationen liegt in etwa 65 % der Fälle ein Prostatakarzinom vor, meist schon in einem fortgeschritteneren Stadium. Maximal 10 bis -15 % aller Prostatakarzinome werden bei PSA < 4 ng/ml durch DRU gefunden. Etwa 40- bis 70% aller ertastbaren Prostatakarzinombefunde sind organübergreifend. [14] Die DRU sollte nach der Blutentnahme für die PSA-Wertbestimmung als zweiter Schritt durchgeführt werden, um eine Wertverfälschung durch die Prostatamanipulation zu vermeiden.

1.6.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Früherkennung

Der TRUS gehört aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht primär zur Untersuchung für die Früherkennung des Prostatakarzinoms. [13]

Mit der transrektalen Sonografie können Größe, Form, Lage, Echoinhomogenitäten, die Außenkontur (Kapsel) der Prostata sowie die angrenzenden und Nachbarstrukturen, z.B. Samenblasen und Rektumschleimhaut, dargestellt und beurteilt werden. Das Prostatakarzinomgewebe besteht zu ca. 75 % aus einer echoarmen Struktur. Zu ca. 25 % ist es isoechogen und kann vom normalen Gewebe nicht unterschieden werden. Echoarme Areale lassen sich auch bei benigner Hyperplasie, Zysten oder Entzündungen darstellen. Daher ist TRUS alleine unspezifisch. Um die Spezifität und Sensitivität der normalen TRUS zu verbessern, wurden zahlreiche, spezielle Ultraschallmethoden wie kontrastverstärkte oder computergestützte TRUS (Histoscanning) und Elastografie verwendet, haben sich aber nicht durchgesetzt. Sie werden der aktuellen Leitlinie für die primäre Diagnostik nicht empfohlen. Eine bedeutende Rolle spielt der TRUS bei der Stanzbiopsie der Prostata, die damit gezielt aus suspekten Arealen entnommen werden kann. [65]

Die Voraussetzungen dafür sind ein Sonografiegerät mit hohem Auflösungsvermögen und Erfahrung des Untersuchers. [78]

1.6.4 TRUS-basierte Prostatabiopsie

Die Stanzzylinderbiopsie wird bei entsprechendem Verdacht durchgeführt, um den Befund eines Karzinoms abzusichern. Die Indikationen dafür sind ein erhöhter PSA-Wert, ein auffälliger PSA-Anstieg oder ein suspekter Befund in der DRU oder im Ultraschall. Die Biopsie wird in den meisten Kliniken und Praxen unter Lokalanästhesie durchgeführt. Früher wurde

lange Zeit eine Sechsfach-Prostatastanzbiopsie durchgeführt, die heutzutage durch zehn oder zwölf-fach-Biopsie als Standard ersetzt ist. In einer Arbeit von Eichler wurde nachgewiesen, dass mit steigender Biopsieanzahl die positiven Befunde zunehmen. Eine Anzahl zwischen zehn und zwölf wurde als zuverlässig angenommen. Damit werden bis 31 % mehr positive Befunde als bei der Sechsfach-Biopsie festgestellt. Eine Stanzbiopsie mit mehr als zwölf Kernentnahmen hat keine signifikantere Aussage zur Folge. Die Entnahme der Biopsie soll zudem nach einem bestimmten Schema unter Berücksichtigung der Region (Apex, Mitte und Basis) und der Zone (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale) durchgeführt werden. [27] Suspekte Areale durch TRUS sollten gesondert biopsiert werden. [53]

Die Morbidität im Rahmen der Biopsie ist sehr gering, trotzdem sollte der Patient darüber aufgeklärt werden. In einer Studie von Djavan 2001 zeigte sich hinsichtlich der häufigsten Komplikationen nach der ersten und zweiten Biopsie kein signifikanter Unterschied: 60 % Hämaturie, ca. 10 % Hämospärmie, ca. 11 % Harnwegsinfekt und ca. 7 % Dysurie. Schwere Komplikationen wie Urosepsis oder rektale Blutung, die Interventionen erfordern, sind mit bis zu 0,1 % sehr unwahrscheinlich. [23] Jüngere Patienten unter 60 Jahren sind schmerzempfindlicher. Hier lässt sich die Biopsie meistens unter Lokalanästhesie durchführen. [46, 86,108]

Es ist empfehlenswert, vor der Biopsie den Gerinnungsstatus zu kontrollieren, Harnwegsinfekte auszuschließen und dem Patienten Antibiotikaprophylaxe zu geben. Damit können die Komplikationen so gering wie möglich gehalten werden. [6]

Wenn in der ersten Biopsie eine Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP), High-Grade-PIN (HG-Prostata-Intraepitheliase Neoplasie), der PSA-Wert weiterhin suspekt hoch, oder ein im Verlauf ansteigender PSA-Wert auftritt, besteht die Indikation für eine Rebiopsie innerhalb von sechs Monaten. Bei 47 % der Patienten mit ASAP und/oder HGP in der ersten Biopsie wird ein invasives Prostatakarzinom in der Rebiopsie entdeckt. [7] Insgesamt wird in der Kontrollbiopsie bei bis zu 23 % der Betroffenen ein invasives Karzinom gefunden, das in der ersten Biopsie nicht nachgewiesen werden konnte. [88]

Bei bestehendem Verdacht auf Prostatakarzinom nach negativer Prostatabiopsie wird ein MRT empfohlen. Mit der Prostata-MRT und einem Ultraschall kann man eine Fusionsbiopsie durchführen. Damit werden suspekte Areale gezielt biopsiert. [63,60]

1.7. Bildgebende Verfahren im Rahmen des Stagings

1.7.1 Becken-MRT oder CT

Becken-CT und MRT werden bei erwartetem fortgeschrittenen Tumor eingesetzt, um Lymphknotenstatus und Tumorüberschreitung zu erfassen. Dadurch kann die Therapiestrategie geändert werden. Laut einer Metaanalyse von Abuzalloufet al. (2004) steigt die Prävalenz einer histologisch bestätigten N+-Kategorie bei Gleason > 7 auf 22,8 %, bei T3/4 auf 25,7 % an. [1]

In einer anderen Studie von Wang et al. (2006) hat die MRT eine höhere negative Vorhersage von 96 % für das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung gezeigt, d.h. bei einem positiven MRT-Befund fallen die Patienten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in die N+-Kategorie. Dieser Wert entspricht jenem für das CT. [116]

Bei Prostatakarzinom-Patienten mit niedrigem Risikoprofil ist es unwahrscheinlich, dass eine Metastase durch CT dokumentiert wird. Daher sollten diese Untersuchungen hier keine Standardpraxis darstellen. [2]

Die MRT der Prostata spielt dennoch eine besondere Rolle bei der Diagnostik und Früherkennung des Prostatakarzinoms. Laut der aktuellen Leitlinie wird die Prostata-MRT mit entsprechender Qualität nach dem ersten negativen Biopsiebefund bei noch bestehendem Verdacht, z. B. bei einem auffälligen DRU-Befund oder erhöhten PSA-Wert, durchgeführt. Hier ist es von Bedeutung, eine Rebiopsie systematisch und MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie durchzuführen. In der Arbeit von Sidiqi hat sich nach der RPE gezeigt, dass sich die Sensitivität durch die Kombination beider Verfahren von 77 % (MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie) bzw. 53 % (systematische Biopsie) auf 85 % erhöht. Durch MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie werden mehr Hochrisiko-Prostatakarzinom als mit den systematischen und den kombinierten Verfahren entdeckt. Therapiebedürftige Tumore können so rechtzeitig behandelt werden und weitere invasive Diagnostik wird eingespart. [98]

Ein anderer Einsatzzeitpunkt der Prostata-MRT ist aufgrund deren Testgüteparameter als nicht invasives Verfahren vor einer geplanten Strahlentherapie bei Verdacht auf fortgeschrittenes Prostatakarzinom, um die klinische T-Kategorie zu bestimmen. [77,100] Genauso ist es empfehlenswert, die Prostata-MRT vor Beginn der aktiven Überwachung durchzuführen. Damit kann die Sicherheit erhöht werden, dass kein Tumor mit größerem Risikoprofil bei der systemischen Biopsie übersehen wurde, und bei Notwendigkeit können die verdächtigen Areale in der MRT gezielt biopsiert werden. [37]

In der aktuellen Leitlinie gehören Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie zu dem Qualitätsstandard und der primären Diagnostik, besonders bei Patienten in der aktiven Überwachungstherapieoption, um sicherzugehen, dass bei der systematischen Biopsie kein Tumor übersehen wird. [49]

1.7.2 Skelettszintigraphie

Ein Prostatakarzinom metastasiert überwiegend hämatogen in den Knochen. Besonders betroffen sind aufgrund des in großen Mengen vorhandenen roten (hämatopoetisch aktives) Knochenmarks die Lenden- und Brustwirbelsäule, Beckenschaufel und Rippen. Etwa 60 % aller Knochenmetastasen bei Männern werden durch ein PCa verursacht. Um diese nachzuweisen oder auszuschließen, gehört die Skelettszintigraphie mit technetiummarkierten Phosphonaten bei gesichertem Prostatakarzinom zur Standarddiagnostik. [96] Die aktuelle Indikation für die Skelettszintigraphie lautet leitliniengemäß wie folgt und entstammt der Metaanalyse von Abuzallouf [1]:

PSA-Wert > 10 ng/ml, lokal fortgeschrittener Tumor (T3/4), Gleason-Score > 7 bei auftretenden klinischen Symptomen, wie Knochenschmerzen oder einem unklaren Anstieg der alkalischen Phosphatase im Labor.

Bei PSA < 10 ng/ml liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Knochenmetastase bei 2,3 % und aufgrund dieser niedrigen Wahrscheinlichkeit ist die Indikation infrage zu stellen. Bei einem PSA-Wert > 10 steigt die Wahrscheinlichkeit deutlich zwischen 10 und 20 ng/ml liegt sie bei 6 %.[1]

Obwohl die Szintigraphie eine hohe Sensitivität aufweist, so ist sie unspezifisch. Bei anderen Prozessen im Knochen wie degenerativen, entzündlichen oder traumatischen

Veränderungen zeigt sie häufig einen positiven Befund. Diesbezüglich wird bei unklaren positiven Befunden die Szintigraphie mit CT, MRT und Knochenbiopsie weiter ergänzt. [96]

1.8 Prostatakarzinomtherapie

1.8.1 Allgemeine Therapieoptionen

Prostatakrebs ist der einzige Krebs beim Menschen, der geheilt werden kann, aber nicht immer geheilt werden muss. Bei der optimalen Therapieauswahl wird sich nach Ausbreitung des Tumors, Patientenalter, Begleiterkrankungen und Patientenwunsch gerichtet. Jede Therapieoption hat Vor- und Nachteile, jeder Patient muss über diese informiert und beraten werden, zudem muss sein Wunsch diesbezüglich berücksichtigt werden.

Solange der Tumor nicht metastasiert ist und die Lebenserwartung des Patienten über zehn Jahre beträgt, stehen die RPE und die primäre Radiotherapie als Therapieansätze mit einer guten Prognose im Vordergrund. Allerdings werden in Europa bis zu 54 % aller PCa übertherapiert. [93] Um dies zu vermeiden, sollte Prostatakarzinom-Patienten im frühen Stadium die konservative Therapieoption des aktiven Abwartens (Active Surveillance) angeboten werden. Hier werden engmaschige Verlaufskontrollen mit festgelegten Progressionsparametern und Kontrollbiopsien vorgenommen. Damit wird der Tumorprogress frühzeitig erkannt und andere optimale kurative Therapiemöglichkeit können durchgeführt werden.

In der retrospektiven Studie von Lu Yaoet al. wurde gezeigt, dass das zehnjährige tumorspezifische Überleben von Patienten mit frühen Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede zwischen Operation, Radiotherapie sowie der konservativen Therapie zeigt. [66] Die Einschlusskriterien für das aktive Abwarten basierten auf den Arbeiten von Klotz sowie Bastian und gelten bei PSA ≤ 10ng/ml, Gleason ≤ 6, cT1 und cT2a, Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von zehn bis zwölf Stanzen und ≤ 50 % Tumor in einer Stanze. [57,4,56]

Sobald die Tumorbildung fortschreitet und diese Kriterien nicht mehr erfüllt, kommt die kurative Interventionstherapie mit RPE oder die Radiotherapie in Frage.

Anders als beim aktiven Abwarten (Active Surveillance) wird unter Watchful Waiting eine langfristige Beobachtung mit verzögerter palliativer und symptomorientierter Therapie

verstanden. Diese Methode wird bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren angewendet. Hier stehen die Tumorsymptome im Vordergrund und werden abgesehen von der Tumormalignität palliativ behandelt. [81]

1.8.2 Radikale Prostatektomie

Die erste RPE wurde 1867 in Wien von Billroth perineal durchgeführt. Im Jahr 1945 etablierte Millin den retropubischen Zugang, der 1983 mit einer nervenerhaltenden Technik weiterentwickelt wurde. Anfang der 90er-Jahre hat Schüssler die erste laparoskopische radikale Prostatektomie in ca. zwölf Stunden Operationsdauer durchgeführt. Nach ca. sechs Jahren Erfahrung mit der laparoskopischen RPE stellte er keine Vorteile gegenüber der offenen RPE fest. [55] Im Jahr 2000 etablierte Guilloneau eine neue laparoskopische transperitoneale Montsouris-Technik, die von verschiedenen Urologen angewandt und standardisiert wurde. Zuletzt wurde die roboterassistierte RPE entwickelt, die heutzutage mehr und mehr praktiziert wird. [55]

Die funktionellen Ergebnisse bezüglich der postoperativen Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion sowie die onkologischen Ergebnisse sind mit dem offenen und dem roboterassistierten laparoskopischen Operationsverfahren nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso zeigen sich hinsichtlich der postoperativen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede. Minimalinvasive Operationsverfahren haben den Vorteil des geringeren intraoperativen Blutverlusts und niedrigerer Transfusionsrate, des geringeren perioperativen Schmerzmittelbedarfs sowie kürzerer Krankenhaus- und Katheterverweildauern. Allerdings haben sie auch einige Nachteile z.B. längere Operationszeit und höhere Kosten. [109,24,32]

In einer Studie, die im Royal Brisbane &Women's Hospital von August 2010 bis November 2014 mit insgesamt 308 Patienten durchgeführt wurde, waren die onkologischen Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der positiven Randschnitte bei roboterassistierten Eingriffen mit 15 % gegenüber den offenen mit 10 % tendenziell höher. Auch der Anteil an positiven Lymphknoten war mit 4 gegenüber 1 % größer. Die onkologischen Langzeitergebnisse lassen sich derzeit noch nicht beurteilen. [50]

In einer anderen Studie wurden zwischen den Jahren 1996 und 2005 insgesamt 1583 Patienten mit einem Prostatakarzinom mittleren Risikoprofils bezüglich der biochemischen Rezidivrate untersucht. Es zeigte sich hier eine deutlich höhere Rezidivrate nach

laparoskopischer radikaler Prostatektomie als nach offener Operation. [113] Ob dies der langen Lernkurve bei der laparoskopischen Prostatektomie, d.h. der Erfahrung der Chirurgen oder methodischen technischen Nachteilen geschuldet, kann diskutiert werden. [114]

Bezüglich der Frage des eventuell unterschiedlichen Gesamt- und karzinomspezifischen Überlebens sowie des rezidivfreien Überlebens liegen derzeit keine Studienergebnisse vor, was unter anderem auch an der noch zu kurzen Nachbeobachtungszeit liegt.

Ziel der RPE ist eine komplette Resektion des Karzinomgewebes (R0-Resektion), unabhängig vom Zugangsweg. Hier werden standardmäßig die Prostata inklusive Prostatakapsel, die Samenblasen sowie die Endstücke der Samenleiter entfernt. Im Anschluss wird mittels einer vesikourethralen Anastomose die Kontinuität des infravesikalen Harnabflusses wiederhergestellt. Zusätzlich erfolgt eine pelvine Lymphadenektomie mit Resektion des lymphatischen Gewebes beidseits im Bereich der Fossa obturatoria entlang der Vena iliaca externa, im Fall der erweiterten Lymphadenektomie auch entlang der Arteria und Vena iliaca interna.

Die Lymphadenektomie ist mit Risiken (Lymphozelen, Thrombosen, Lymphödeme) behaftet und kann bei Patienten mit einem niedrigen Risiko (cT1c, PSA < 10 und Gleason ≤ 6) laut aktueller Leitlinie als Folge einer Risiko-Nutzen-Abwägung unterlassen werden. [49]

Die häufigsten postoperativen Komplikationen einer RPE sind erektile Dysfunktion (ED) und Harninkontinenz.

Die Inzidenz der postoperativen ED wird in der einschlägigen Literatur von 20 % bis 90 % angegeben. Trotz der nervenerhaltenden Operation ist sie die häufigste unerwünschte Komplikation. Im Falle des Potenzerhalts kann es bis zu drei Jahre andauern, bevor es zu einer Genesung kommt. [10,76]

Die ED beeinflusst die Lebensqualität von Partnerschaften negativ. Darunter leidet nicht nur der Patient, sondern auch seine Partnerin. [105] Über 60 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom geben an, dass eine ED zu deutlichem Disstress in ihrem Leben führt. [92]

Das Risiko einer ED kann verringert werden, indem eine nervenerhaltene RPE durchgeführt wird. Mit einer intraoperativen ein oder beidseitigen Schonung der in der Faszienhülle der

Prostata verlaufenden Gefäß-Nerven-Bündel kann zu einer erhöhten postoperativen Potenz im Vergleich zur nichtnervenerhaltenden RPE gelangt werden. [40]

Pathophysiologisch kann die ED durch intraoperative Verletzung der neurovaskulären Struktur in der Prostatakapsel erklärt werden. So entsteht eine Waller-Degeneration der neurovaskulären Struktur und es kommt zum neuroregulatorischen Verlust der distalen Verbindung zu den Corpora cavernosa. Durch diesen zeigen sich zunehmende Degeneration und Atrophie der glatten Muskulatur im Schwellkörper mit der Folge der Dysfunktion und Insuffizienz der Schwellkörper, die für die Erektion und sexuelle Stimulation des Penis verantwortlich sind. [111]

Eine andere Erklärung für die ED ist vaskulär und bezieht sich auf die intraoperative Verletzung der für den Schwellkörper verantwortlichen Gefäßversorgung, vor allem auf die Verletzung der Arteria pudenda accessoria. [102]

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen ED sind Alter des Patienten, Grad der Schonung des N. cavernosa während der Operation, das Krebsstadium und die vaskuläre Begleiterkrankung des Patienten. Ein wesentlicher Faktor, um die Wiederherstellung der erektilen Funktion zu fördern, sind frühzeitige Rehabilitationsmaßnahmen nach der Operation. [54]

Die zweithäufigste postoperative Komplikation ist das Auftreten einer Belastungsinkontinenz. Deren Inzidenz variiert laut Angaben in den einschlägigen Studien erheblich und wurde in der Leitlinie 2011 in geringgradig (ca. 4- bis 50 %) und hochgradig (ca. 0- bis 15,4 %) unterteilt. [44]

1.8.3 Radiotherapie

Die Strahlentherapie bei Prostatakarzinom als primäre Therapie gibt es in zwei unterschiedliche Formen: Zunächst als perkutane Bestrahlung, die von außen auf den Körper appliziert werden kann. Heutzutage wird sie leitliniengemäß mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy mithilfe einer CT- oder MRT-Planung als drei dimensionale konformale Strahlentherapie durchgeführt. Damit wird mehr normales Gewebe geschont, was wiederum zur Verringerung der Akut- und Spättoxizität gegenüber der konventionellen Bestrahlung führt. [20,74]

Die zweite Form ist Bestrahlung von innen durch Platzierung radioaktiven Materials, die als Brachytherapie bezeichnet wird. Diese untergliedert sich in Low-Dose-Rate (LDR) und High-Dose-Rate (HDR)-Therapie. Die LDR-Brachytherapie als Monotherapie wird bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil (PSA < 10, GS < 7 und negativem Testbefund bei der DRU cT2a empfohlen anzuwenden. Dabei wurden zahlreiche Implantate (Seeds) mit Jod-125 bzw. Palladium-103 transperineal in der Prostata platziert. Dieser Eingriff wird in Spinal oder Allgemeinnarkose ambulant oder im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts durchgeführt. Kupelian konnte 2004 in einer retrospektiven Kohortenstudie beweisen, dass es hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Fünf- bzw. Sieben-Jahres Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen RPE, perkutaner Strahlentherapie über 71 Gy sowie LDR- und HDR-Brachytherapie gibt. [59] Diese Art der Bestrahlung ist wenig invasiv und zeigt in der Folge geringere Erektionsstörungen sowie Harninkontinenz im Vergleich zur RPE sowie geringere Darmfunktionsstörungen als die konventionelle perkutane Bestrahlung. [48]

Im Gegensatz zur LDR wird die HDR-Brachytherapie in der Regel mit der perkutanen Strahlentherapie kombiniert und bei Prostatakarzinompatienten des mittleren und höheren Risikoprofils alternativ zu anderen Therapiemöglichkeiten angewendet. Sie wird als Afterloading-Verfahren bezeichnet und in zwei Sitzungen unter Spinalanästhesie durchgeführt. Hier wird hauptsächlich Iridium192 als radioaktives Isotop eingesetzt. In einer randomisierten Studie von Satya aus dem Jahr 2005 konnte nachgewiesen werden, dass die HDR-Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung in niedrigerer Dosis eine bessere biochemische tumorfreie Überlebensrate als die Monotherapie mit perkutaner Bestrahlung aufweist. [91] Dies wurde in einer Studie von Hoskin im Jahr 2007 bestätigt. [47] Generell werden den Patienten durch die Strahlungstherapie die operativen Komplikationen ersparrt.

1.9 Fragestellung

Die Prostatakarzinompatienten werden nach D'Amico in drei Gruppen (low, intermediate und high risk) eingeteilt. Diese Klassifizierung dient vor allem der Progressionsvorhersage hinsichtlich des Prostatakarzinoms. Mit Hilfe folgender drei Diagnoseparameter werden die Kriterien für die Klassifikation bestimmt: das klinische T-Stadium, die Höhe des Gleason-Scores bei Biopsie und der PSA-Wert bei Diagnose. Die Einteilung der Risikogruppen wird folgendermaßen stratifiziert. [16]

Low-Risk-Group: T1c/T2a und PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und GS ≤ 6

Intermediate-Risk-Group: T2b oder GS 7 oder PSA > 10 ng/ml

High-Risk-Group: T2c oder PSA-Wert > 20 ng/ml oder GS ≥ 8

Die Häufigkeit eines High-Risk-Prostatakarzinoms variiert laut den Angaben in der einschlägigen Literatur zwischen 3 und 38 % alle neu diagnostizierten Prostatakarzinome. [119]

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die onkologischen sowie funktionellen Ergebnisse nach der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit der Diagnose ‚High-Risk-Prostatakarzinom' zu erfassen und mit entsprechenden Studienergebnissen in der Literatur zu vergleichen.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit der Diagnose high risk Prostatakarzinom nach D'Amico-Kriterien erfasst. Alle diese Patienten wurden in der Zeit von 2004 bis 2014 im Klinikum Fulda offen radikal prostatektomiert. Die Auswahl der Probanden aus allen prostatektomierten Patienten erfolgte hinsichtlich der folgenden Kriterien, von denen die Untersuchten mindestens eines aufwiesen:

1) Gleason-Score >7
2) TNM-Klassifikation ab pT3a
3) PSA > 20

Insgesamt wurden Daten von 489 Patienten erhoben und analysiert. Der median-Wert deren Alter lag zum Zeitpunkt der jeweiligen Operation bei 66,65 Jahre (Range: 44-80) und der Mittel- Wert bei 65,85 mit einer Standartabweichtung von ± 6,29. Datenerhebung und Follow-up:

Folgende klinische Daten wurden berücksichtigt:

- Name und Geburtsdatum der Patienten
- Präoperativ: PSA-Wert, IPFF-Werte mit Ermittlung der Lebensqualität und EIIF-Werte
- Histopathologischer Befund: TNM-Klassifikation, Gleason-Score-System für alle Patienten aus dem postoperativen Prostatektomiepräparat, Lymphknotenstatus, Tumorresektionsstatus
- Postoperative therapeutische Maßnahme als adjuvante Therapie (Hormon-, Radiotherapie) direkt nach der Operation oder im weiteren Verlauf bei PSA-Progress oder Metastasenauftritt
- Komplikationen: perioperativ (Lymphozele, Hämatom, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) oder postoperativ (Inkontinenz, Erektile Dysfunktion sowie Harnröhrenstriktur beziehungsweise nach postoperativer Radiotherapie)
- Follow-up: PSA-Werte bei Rezidiv mit Datum – in diesem Fall wurde die PSA-Wert-Bestimmung postoperativ als Nachsorge sowie leitliniengemäß in den ersten zwei Jahren vierteljährlich, im dritten und vierten Jahr halbjährlich und ab dem fünften jährlich

durchgeführt.

- Auftreten von Metastasen mit Datum: Die Metastasen wurden in ossäre, lymphatische und organische eingeteilt.
- Datum des letzten Patienetenkontaktes, im Todesfall Erfahrung der Todesursache.

Für die funktionellen Ergebnisse war der Inkontinenzstatus ausschlaggebend, der anhand der täglich gebrauchten Vorlagen festgelegt wurde. Die Patienten wurden diesbezüglich in drei Gruppen eingeteilt: jene, die mehr als zwei Vorlagen pro Tag verwendeten, wurden als inkontinent eingestuft, jene, die eine bis keine verwendeten, als kontinent. Die Personen der Gruppe mit leichter Inkontinenz benötigten eine bis zwei Vorlagen pro Tag.

Für die Probanden, die die RPE nach dem Jahr 2008 erhalten hatten, wurden noch die IPSS (International Prostate Symptom Score) -Werte inklusive Lebensqualität und die IIEF (International Index of Erectile Function) -Werte zur Ermittlung der Potenz erhoben und zusammengefasst.

Für die Probanden, die die RPE nach dem Jahr 2008 erhalten hatten, wurden noch die IPSS (International Prostate Symptom Score) -Werte inklusive Lebensqualität und die IIEF (International Index of Erectile Function) -Werte zur Ermittlung der Potenz erhoben und zusammengefasst. Die Daten der Personen, bei denen die RPE zwischen 2004 und 2008 durchgeführt worden war, wurden aus den Patientenakten und den Informationen über das Follow-up von den jeweils betreuenden niedergelassenen Urologen gewonnen. Zum Teil wurden die Patienten mittels Fragebogen interviewt, der per Post versendet wurde. Die Daten über RPE ab 2008 wurden dem System Alcedis (Tumorsystem des Klinikums Fulda) entnommen. In diesem sind folgende Daten gespeichert: die IPSS- inklusive der Lebensqualitätswerte sowie die IIEF- Werte sowohl präoperativ als auch postoperativ (zwei Jahre des Follow-ups), die verbrauchten Vorlagen pro Tag als Indikator für die Inkontinenz, der pathophysiologische Tumorstatus (NM-Klassifikation und Schnellschnittbefund), postoperative therapeutische Maßnahme als adjuvante Therapie, PAS-Rezidiv, Metastasenauftritt und Lebensstatus. Die IPSS-Werte inklusive der Lebensqualität sowie die IIEF-Werte wurden erst ab 2008 erfasst.

Die beiden entsprechenden Fragebögen, vor allem jener zum IIEF-Score, wurden nicht von allen Patienten ausgefüllt.1

Der IPSS-Fragebogen (siehe Abbildung 1) enthält sieben Fragen über die Symptome beim Wasserlassen und eine Frage zur Lebensqualität in den jeweils letzten vier Wochen. Jede Frage umfasst sechs Antwortmöglichkeiten mit je unterschiedlichen Schweregraden der Symptome, die einer bestimmten Punktzahl entsprechen. In der Auswertung wird zwischen milden (0–7 Punkte), mittleren (8–19 Punkte) und schweren Symptomen (20–35 Punkte) unterschieden.

Mit dem IIEF-Fragebogen (siehe Abbildung 1) werden Erektionsstörungen, die in den jeweils letzten vier Wochen aufgetreten sind, erfasst. Hier gibt es sechs Fragen mit jeweils sechs Antwortmöglichkeiten. Insgesamt ergeben sich bis zu 30 Punkte. Störungen werden wie folgt kategorisiert:

22–25 Punkte: keine erektile Dysfunktion

17–21 Punkte: milde erektile Dysfunktion

12–16 Punkte: milde bis moderate erektile Dysfunktion

8–11 Punkte: moderate erektile Dysfunktion

unter 8 Punkten: schwere erektile Dysfunktion

[1] Präoperativ haben 311 Probanden die Fragebögen ausgefüllt. Nach drei Monaten waren es 149, nach einem Jahr 230 und nach 2 Jahren 167 Probanden.

Klinikum Fulda
Gemeinnützige Aktiengesellschaft
Prostatazentrum

IPSS-Bogen

DKG Zertifiziertes Prostatakarzinomzentrum
KREBSGESELLSCHAFT
Stand: 10.05.2010

Name, Vorname _____

Geb.-Datum: _____

Datum d. Befragung _____

Patientenetikett

I-PSS (S)						
Alle Angaben beziehen sich auf die **letzten 4 Wochen** **Bitte ankreuzen:**	niemals	seltener als in einem von fünf Fällen (<20%)	seltener als in der Hälfte der Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle (ca. 50%)	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
1. Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	0	1	2	3	4	5
2. Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	0	1	2	3	4	5
3. Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen (Harnstottern?)	0	1	2	3	4	5
4. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5
5. Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5
6. Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0	1	2	3	4	5
7. Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.	niemals (0)	einmal (1)	zweimal (2)	dreimal (3)	viermal (4)	fünfmal oder mehr (5)
S = _____						

Lebensqualitätsindex (L)							
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen künftig nicht mehr ändern würden? **Bitte ankreuzen:**	ausgezeichnet (0)	zufrieden (1)	überwiegend zufrieden (2)	gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden (3)	überwiegend unzufrieden (4)	unglücklich (5)	sehr schlecht (6)
L = _____							

Bitte ergänzen Sie, falls vorhanden, das Ergebnis der Harnstrahlmessung (Uroflowmetrie):

Maximaler Harnfluß = _____ ml/sec Restharn = _____ ml

Abbildung 1. IPSS-Fragebogen mit Lebensqualitätsindex

Klinikum Fulda Gemeinnützige Aktiengesellschaft Prostatazentrum	IIEF-Bogen	DKG KREBSGESELLSCHAFT Zertifiziertes Prostatakarzinomzentrum Stand: 10.05.2010

Name, Vorname _____

Geb.-Datum: _____

Datum d. Befragung _____

Patientenetikett

1. Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu behalten?					
	sehr gering oder nicht vorhanden	niedrig	mittelmäßig	groß	sehr groß
	1	2	3	4	5

2. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für die Penetration?					
Keine sexuelle Stimulation	Fast nie oder nie	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)	Fast immer oder immer
0	1	2	3	4	5

3. Wie oft waren Sie bei Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?					
Geschlechts-verkehr nicht versucht	Fast nie oder nie	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)	Fast immer oder immer
0	1	2	3	4	5

4. Wie schwierig war es, beim Geschlechtsverkehr Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?					
Geschlechts-verkehr nicht versucht	Äusserst schwierig	Sehr schwierig	schwierig	Ein bisschen schwierig	Nicht schwierig
	1	2	3	4	5

5. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?					
Geschlechts-verkehr nicht versucht	Fast nie oder nie	Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)	Fast immer oder immer
	1	2	3	4	5

Punktzahl: _____

Abbildung 2. IIEF-Fragebogen

2.2 Statistische Auswertungen

Im Folgenden werden die statistischen Analysen dargestellt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software R-Project in der Version 3.3.1. [2] Und in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Bioinformatik und Biostatistik der Philipps-universität Marburg.

Die Daten wurden anhand deskriptiver Statistik ausgewertet und bezüglich der Karzinom-spezifischen und gesamten Überlebensrate, des PSA-Rezidivs sowie des Metastasenauftrittes in Kaplan-Maier-Kurven konvertiert. Diese Daten wurden auf verschiedene Parameter, wie Resektionsrandstatus, GS oder Lymphknotenstatus bezogen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven wurden mittels Chi-Quadrat Tests auf ihre Signifikanz geprüft.

Am Ende wurden die Daten der Patienten mit mehr als einem Kriterium PSA>20, GS>7 und/oder TNM-Status mit pN1 bezüglich des metastasenfreien, Karzinom-spezifischen und PSA-progressionsfreien Überlebens prozentual dargestellt.

2.3 Deskriptive Statistik

Die Stichprobe umfasste 489 Patienten mit entsprechenden Kriterien. Diese wurden zwischen 2004 und 2014 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Klinikums Fulda operiert und zum größten Teil von den niedergelassenen urologischen Kollegen regelmäßig betreut. Die Beobachtungszeit betrug zehn Jahre (Median 48,8 Monate mit Range 1,03–128,23, Mittelwert 53,42 Monate mit Standardabweichung ± 30,54).

PSA-Wert

Die meisten Patienten (219 beziehungsweise 45,8 %) zeigten einen präoperativen PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml. 113 Probanden (23,55 %) wiesen Werte über 20ng/ml auf, davon 28 (5,85 %) über 50ng/ml. Werte zwischen 10 und 20 ng/ml zeigten sich bei 122 Personen (25,5 %). Bei 24 (5,02 %) lag der PSA-Wert im Normbereich unter 4ng/ml. Die Tabelle 1 zeigt die gesamte präoperative PSA-Verteilung.

Gesamt-PSA	n (%) 479 Patienten
<4	24 (5,02 %)
4–10	219 (45,8 %)
>10–20	122 (25,5 %)

[2] Bei R-Project handelt es sich um eine freie Statistiksoftware und Programmiersprache. Sie wird kontinuierlich erweitert, ist besonders im wissenschaftlichen Bereich weit verbreitet und mit anderen

statistischen Programmen wie SPSS oder SAS vergleichbar.

>20–50	85 (17,7 %)
>50	28 (5,85 %)

Tabelle 1. Präoperative PSA-Verteilung

pT-Stadium

Postoperativ zeigten die meisten Patienten (402 beziehungsweise 82,2 %) einen lokal fortgeschrittenen Tumor im Stadium pT3, davon befanden sich 270 (55,2 %) im Stadium pT3a mit Durchbrechung der Prostatakapsel und 132 (27 %) im Stadium pT3b mit Infiltration in die Samenblase. Bei 26 Patienten (5,31 %) war der Tumor lokal begrenzt bis zum pT2c- Stadium, 61 (12,5 %) hatten einen Tumor im Stadium pT4 mit Infiltration in die Nachbarorgane. Siehe Tabelle 2.

133 Probanden (27,2 %) befanden sich im N1 Stadium (Tumor mit regionaler Lymphknoteninfiltration). Bei 82 Personen zeigten sich ein bis zwei positive Lymphknoten und bei 46 waren mehr als zwei Lymphknoten betroffen. Zu den restlichen fünf Patienten waren keine Daten über die Anzahl der betroffenen Lymphknoten vorhanden. Siehe Tabelle 3 und 4.

pT	n (%) 489 Patienten
pT2a	4 (0,81 %)
pT2c	22 (4,50 %)
pT3a	270 (55,20 %)
pT3b	132 (27 %)
pT4	61 (12,5 %)

Tabelle 2. Patientenverteilung nach pT-Status

Lymphknotenstatus:	n (%) 489 Patienten
pN0	356 (72,8 %)
pN1	133 (27,2 %)

Tabelle 3. Patienteneinteilung nach pN-Status

Patienten mit pN1	n (%) 128 Patienten
>2	46 (35,9 %)
1–2	82 (64,1 %)

Tabelle 4. Patienteneinteilung nach Anzahl der befallenen Lymphknoten.

Bei der intraoperativen Randresektion wurde bei rund ein Viertel (25,3 %) von 487 Patienten einen positiven Randschnitt nachgewiesen.

Resektionsrandstatus	n (%) 487 Patienten
R0	364 (74,7 %)
R1	123 (25,3 %)

Tabelle 5. Patienteneinteilung nach Resektionsrand bei der RPE

Die Auswertung des GS ergab bei der Mehrheit der Patienten (232 beziehungsweise 47,6 %) einen GS von 7, davon 135 (27,7 %) mit 7a und 97 (19,9 %) mit 7b. Einen GS über 7 wiesen 145 Probanden (29,8 %) auf, einen Wert unter 7 110(22,6 %) Patienten. In Tabelle 6 und Diagramm 1 zeigen die gesamte Einteilung und Verteilung des GS.

Gleason-Score	n (%) 487 Patienten
<7	110(22,6 %)
7a	135 (27,7 %)
7b	97 (19,9 %)
8–10	145 (29,8 %)

Tabelle 6. Patienteneinteilung nach GS

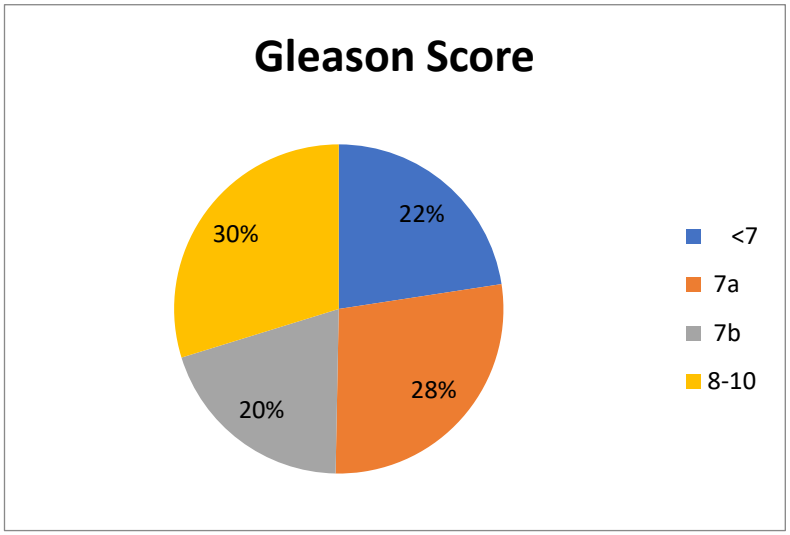


Diagramm 1. Verteilung des GS unter den 487 Patienten in Prozent.

Postoperativ erhielten 156 Personen (32 %) eine Strahlentherapie, 155 (31,8 %) eine antihormonelle Therapie und 55 (11,2 %) beide Behandlungen.

Patientenzahl	489
Strahlentherapie	156 (32 %)
Antihormontherapie	155 (31,8 %)
Beides	55 11,2 %)

Tabelle 7. Patienteneinteilung nach postoperativer Strahlen- oder Hormontherapie

3. Ergebnisse

Perioperative Komplikationen gab es bei 23 Patienten (4,70 %), davon waren 15 von Lymphozelen betroffen, 3 Patienten von pTVT und jeweils 5 von einem Hämatom und einer Lungenembolie.

Insgesamt trat bei 26 Patienten (5,3 %) als postoperative Komplikation eine relevante Anastomosenenge auf–bei 14 innerhalb der ersten drei Monate, bei 6 im ersten Jahr und bei weiteren 6 im zweiten Jahr.

138 Personen (28,3 %) wiesen nach initialem Abfall des PSA in den Nullbereich im Verlauf einen PSA-Progress mit einem wiederholten postoperativen PSA-Wert über 0,2 ng/ml auf, bei 29 Patienten fiel der PSA-Wert postoperativ nicht in den Nullwert ab.

PSA-Progress	n (%) 488 Patienten
Kein	350 (71,7 %)
Ja	138 (28,3 %)

Tabelle. 8. Patienteneinteilung nach PSA-Progress

Fernmetastase	n (%) 489 Patienten
Nein	457 (93,5 %)
Ja	32 (6,54 %)

Tabelle 9. Patienteneinteilung nach postoperativ aufgetretenen Fernmetastasen.

Im Verlauf der Beobachtungszeit bekamen 32 (6,53 %) Patienten Fernmetastasen, davon 20 (4,09 %) eine juxtaregionäre Lymphknotenmetastase, 21 (4,29 %) Knochen- und 6 (1,23 %) Organmetastasen. Im Verlauf wurde eine Strahlentherapie bei 37 Personen (7,57 %) und eine antihormonelle Therapie bei 26 (5,32 %) durchgeführt. Insgesamt verstarben 39 Patienten (7,98 %) während des Follow-ups, davon 23 (4,70 %) tumorbedingt. Diese wurden in der Kategorie ,,tumorspezifische Mortalität“ zusammenfasst.

Gesamte Mortalität:	n (%) 489 Patienten
Ja	39 (7,98 %)
Nein	450 (92 %)

Tabelle 10. Patienteneinteilung nach gesamter Mortalität.

3.1 PSA-progressionsfreies Überleben

Im Verlauf kam es bei 138 Personen (28,3 %) bei mindestens zwei Messungen zu einem relevanten PSA-Anstieg von über 0,2 ng/ml, was als Tumorrezidiv definiert wird. Bei 29 Patienten lag der PSA-Wert postoperativ persistent über 0,2 ng/ml. Die PSA-progressionsfreie Überlebensrate in der Beobachtungszeit von zehn Jahren lag bei 71,7 % und von fünf Jahren bei 84,2 %. 77 Patienten zeigten einen laborchemischen PSA-Progress.

In Diagramm 2 ist das statistische Ergebnis mittels einer KMK dargestellt.

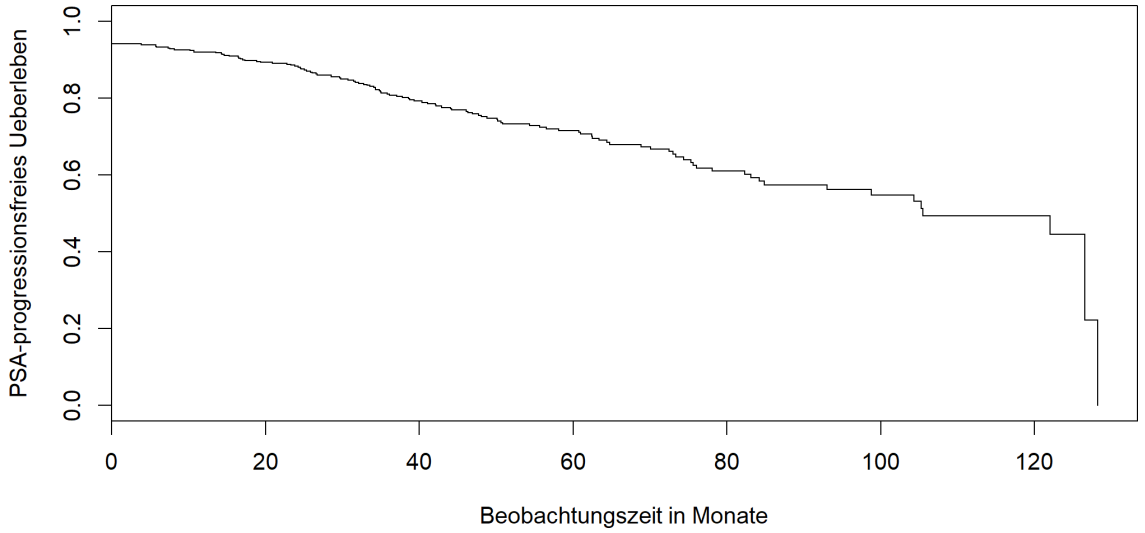


Diagramm 2. PSA-progressionsfreies Überleben aller Patienten, dargestellt mittels KMK mit fünf und zehn Jahren progressionsfreiem Überleben von 84,2 % und 71,7 %.

3.2 Karzinom-spezifisches Überleben

Im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren verstarben 23 Patienten (4,70 %) karzinombedingt mit einer Karzinom-spezifischen Überlebensrate über die gesamte Zeit von 95,3 %. Und in den fünf Jahren waren es 16 Todesfälle. Das fünf Jahre Karzinom-spezifische Überleben lag bei 95,3 %. Die Rate des Karzinom-spezifischen Überlebens ist in Diagramm 3 mittels KMK

dargestellt.

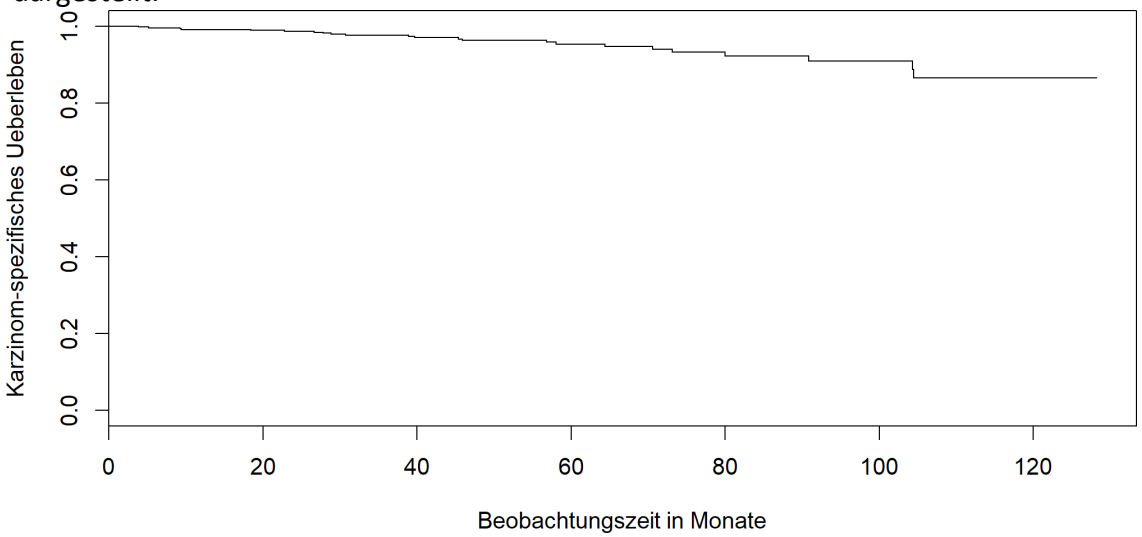


Diagramm 3. Karzinom-spezifisches Überleben aller Patienten, dargestellt mittels KMK mit fünf und zehn Jahren Karzinom-spezifischem Überleben von 96,7 % und 95,3 %.

3.3 Metastasenfreies Überleben

Bei 32 Patienten (6,53 %) traten Fernmetastasen auf und 457 (93,5 %) überlebten metastasenfrei. In den ersten fünf Jahren Beobachtungszeit lag diese bei 98,8 %. Hier zeigten 17 Patienten eine Fernmetastase. In Diagramm 4 ist die metastasenfreie Überlebensrate aller Patienten dargestellt.

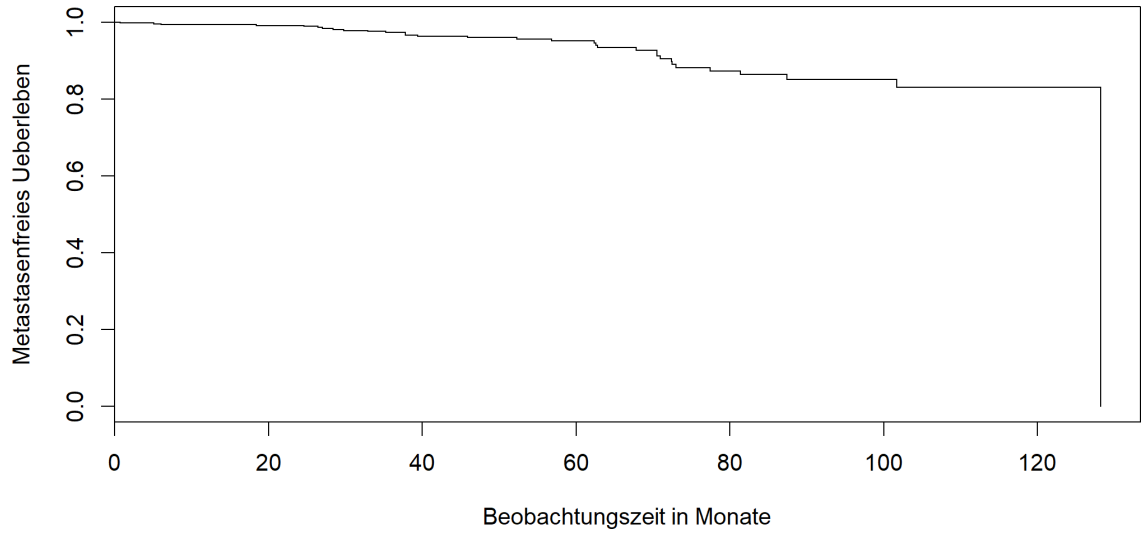


Diagramm 4. Metastasenfreies Überleben aller Patienten, dargestellt mittels KMK mit fünf und zehn Jahren metastasenfreiem Überleben 98,8 % und 93,5 %.

3.4 Gesamtüberleben

Insgesamt verstarben 7,98 % (39 Patienten) innerhalb des Beobachtungszeitrahmens von

zehn Jahren mit einem Gesamtüberleben von 92%. In den ersten fünf Jahren lag dieses bei 94,7 % bei 26 verstorbenen Patienten. In Diagramm 5 ist das Gesamtüberleben statistisch mittels KMK dargestellt.

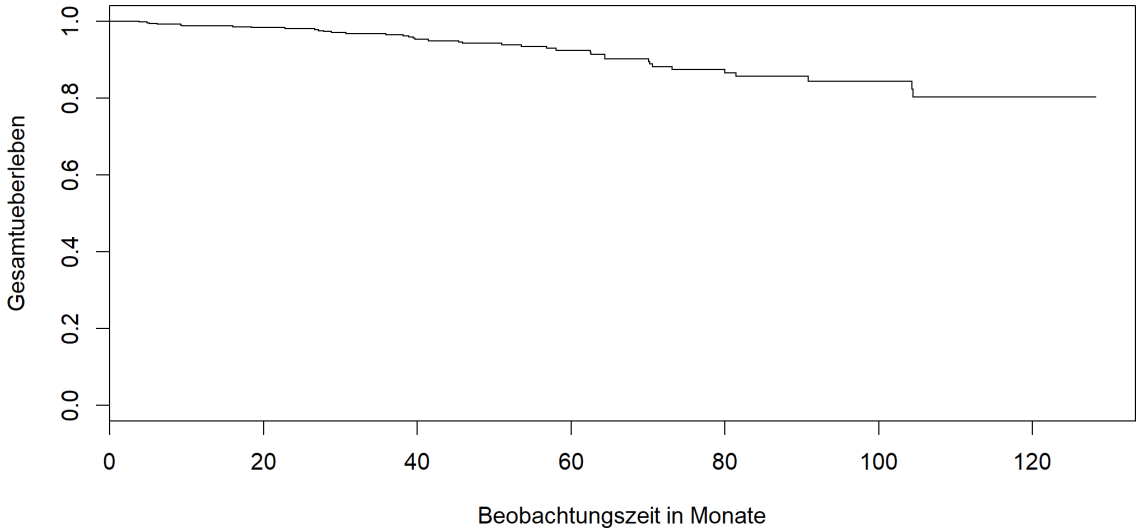


Diagramm 5. Das Gesamtüberleben aller Patienten, dargestellt mittels KMK mit fünf und zehn Jahren Gesamtüberleben von 94,7 % und 92 %.

3.5 Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Nachfolgend wurden alle Patienten bezüglich des Resektionsrandes im postoperativen histologischen Präparat nach der RPE in zwei Gruppen (R0 und R1) eingeteilt. 123 Probanden (25,3 %) wiesen einen positiven Resektionsrand (R1) auf, 364 (74,7 %) einen negativen (R0). Beide Gruppen wurden im Hinblick auf Karzinom-spezifisches, PSA-progressionsfreies, metastasenfreies und Gesamtüberleben statistisch miteinander verglichen, die Ergebnisse wurden in den Diagrammen 6–9 mittels KMK dargestellt.

3.5.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1'

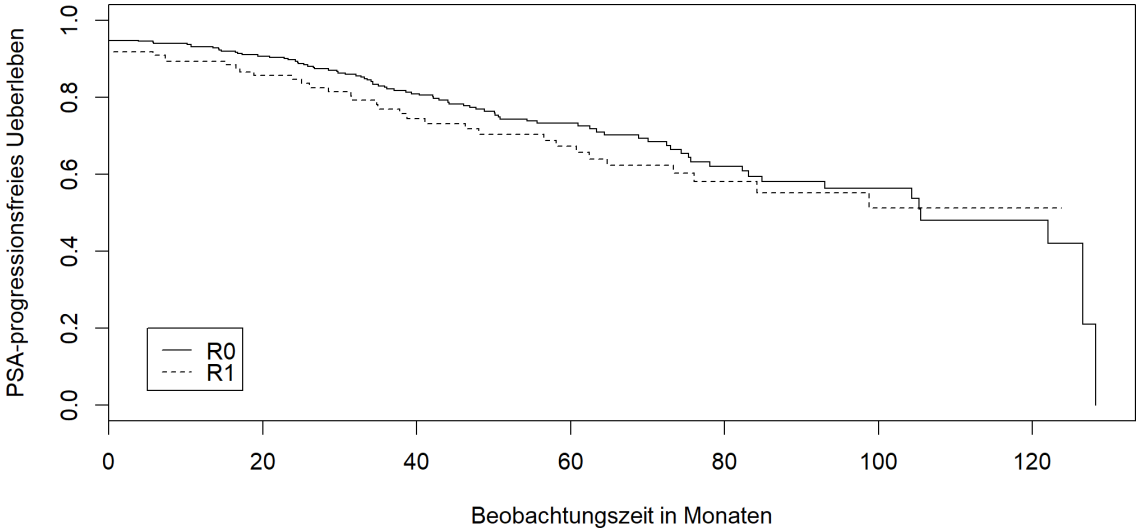


Diagramm 6. PSA-progressionsfreies Überleben nach Resektionsrandstatus.

Das progressionsfreie Überleben in der Beobachtungszeit von fünf und zehn Jahren lag für R0 bei 81,1 % und 73,1 % sowie für R1 bei 85,2 %, 68 %. (p-Wert: 0,246 bei fünf Jahren und 0,368 bei zehn Jahren).

3.5.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1'

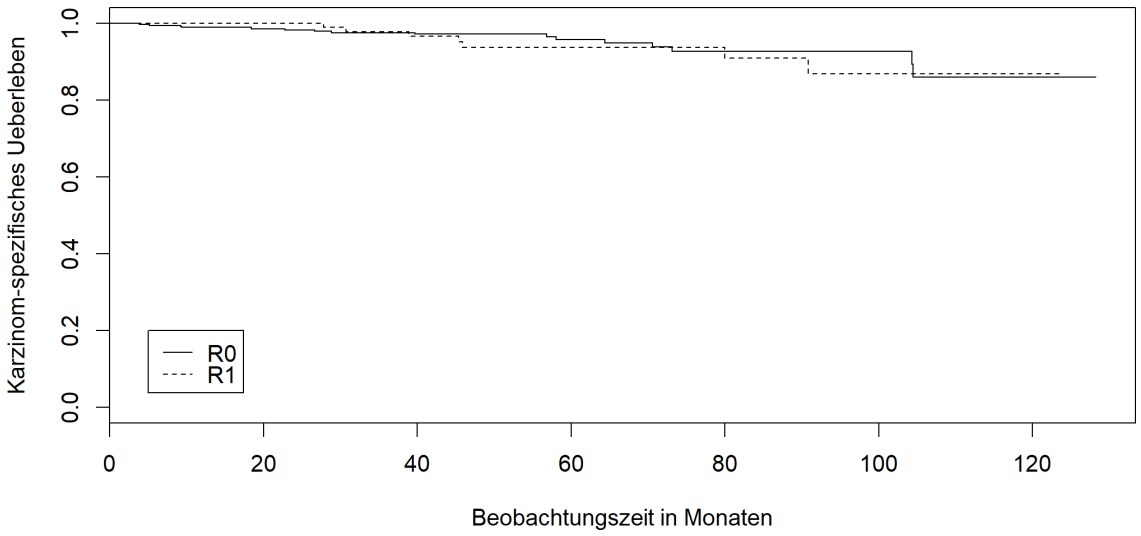


Diagramm 7. Karzinom-spezifisches Überleben nach Resektionsrandstatus.

Die Quote für karzinomfreies Überleben lag innerhalb des Beobachtungszeitrahmens von fünf und zehn Jahren für R0 bei 97 % und 95,6 % und für R1 bei 95,9 % und 94,3 %. (p-Wert: 0,715 für fünf Jahre und 0,368 für zehn Jahre).

Auch hier sind die Differenzen zwischen den Gruppen nicht signifikant.

3.5.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1'

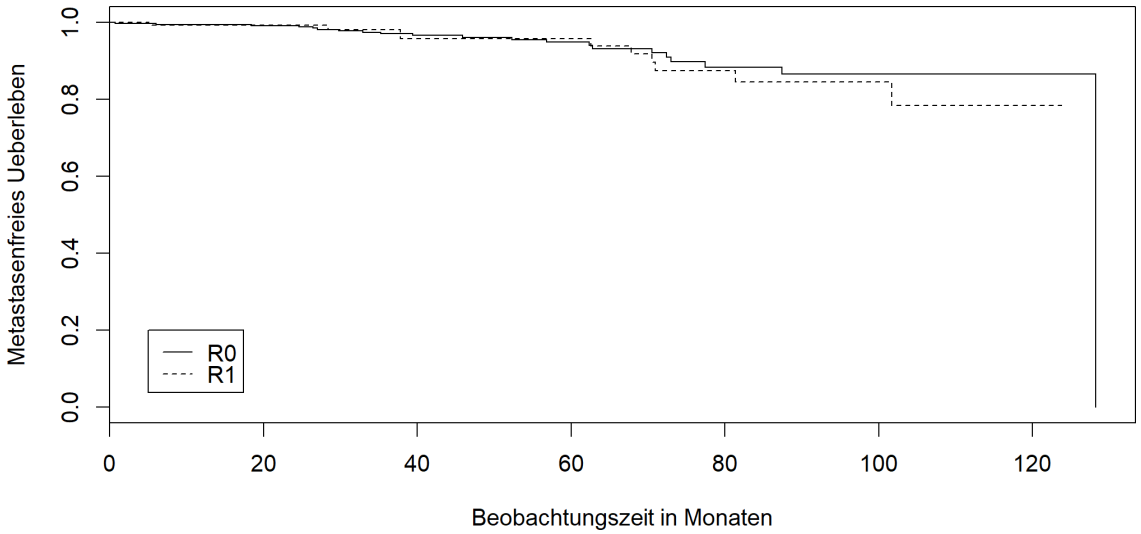


Diagramm 8. Metastasenfreies Überleben nach Resektionsrandstatus.

Die Die Quote für progressionsfreies Überleben innerhalb des Beobachtungszeitrahmens von fünf und zehn Jahren lag für R0 bei 96,2 % und 94,2 % und für R1 bei 92,7 % und 91,9 %. (p-Wert: 0.057 für fünf und .544 für zehn Jahren)

3.5.4 Das Gesamtüberleben in den Gruppen ‚R0' und ‚R1'

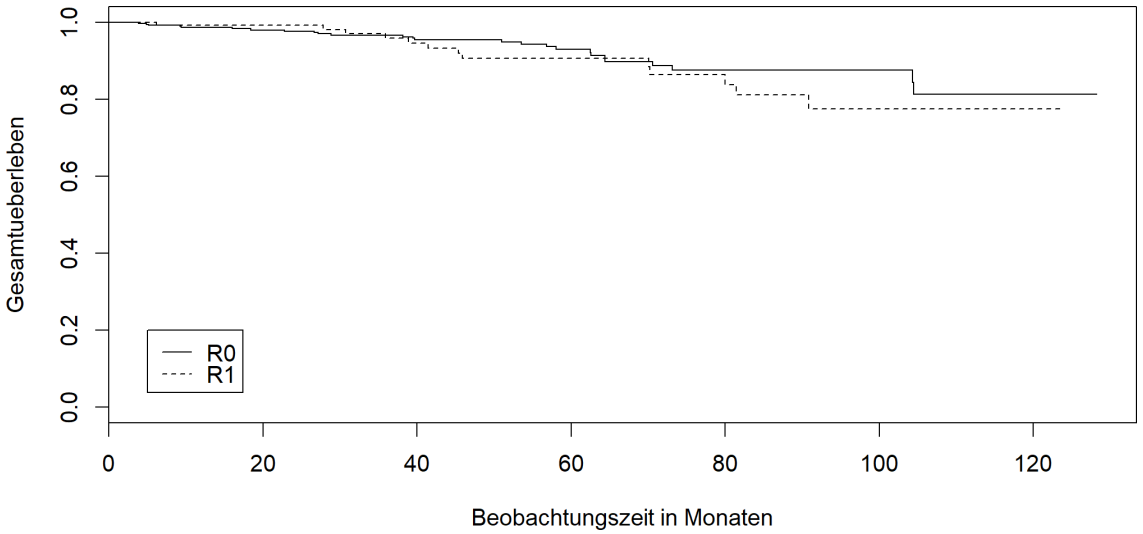


Diagramm 9. Das Gesamtüberleben nach Resektionsrandstatus.

Das Gesamtüberleben lag innerhalb des Beobachtungszeitrahmens von fünf und zehn Jahren für R0 bei 95,1 % und 92,9 % und für R1 bei 93,5 % und 89,4 %. (p-Wert: 0,2 für fünf Jahre und 0,544 für zehn Jahre)

Insgesamt konnte zwischen den beiden Gruppen (R0, R1) kein signifikanter Unterschied bezüglich Karzinom-spezifischen, PSA-progressionsfreien, metastasenfreien und Gesamtüberlebens festgestellt werden.

3.6 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Im Rahmen der TNM-Klassifikation wurden die Patienten bezüglich ihres N-Status in zwei Gruppen – N1 (mit Lymphknotenbefall) und N0 (ohne Lymphknotenbefall) – eingeteilt. Diese wurden hinsichtlich des Karzinom-spezifischen, PSA-progressionsfreien, metastasenfreien und Gesamtüberlebens statistisch miteinander verglichen. Insgesamt wiesen 356 Patienten (72,8 %) keinen Lymphknotenbefall (pN0) auf, 133 (27,2 %) hingegen schon (pN1).

3.6.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen, p‚N0‘ und ‚pN1‘

59,4 % der Patienten mit pN1-Stadium waren in den zehn Jahren Beobachtungszeit PSA-Progressionsfrei gegenüber 76,34 % der Patienten mit pN0-Stadium. Dieser Unterschied war signifikant (p-Wert: <0,001)

Das fünf Jahre progressionsfreie Überleben lag für pN1 bei 72,2 % und für pN0 bei 88,7 %. (p-Wert: <0,001) Den Verlaufsunterschied zeigt das Diagramm 10 mittels der KMK auf.

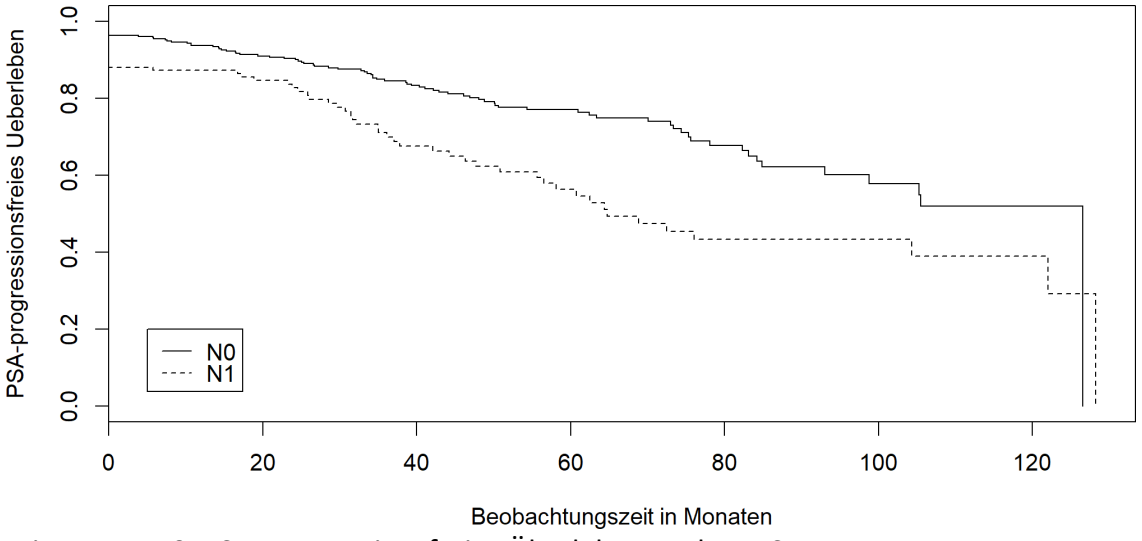


Diagramm 10. PSA-progressionsfreies Überleben nach pN-Status.

Der Unterschied des Lymphknotenstatus in den beiden Gruppen erwies sich als signifikant.

3.6.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚pN0' und ‚pN1'

Dieselben Ergebnisse zeigen sich beim Karzinom-spezifischen Überleben. Es verstarben 14 Patienten mit pN1-Stadium (Karzinom-spezifische Überlebensrate in den zehn Jahren Beobachtungszeit: 89,47 %) und 9 mit pN0-Stadium (Karzinom-spezifische Überlebensrate in den zehn Jahren Beobachtungszeit: 97,47 %) an dem Tumor. (p-Wert: 0,003)

Nach Beobachtungszeit von fünf Jahren lag das Karzinom-spezifischem Überleben bei 98,3 % für N0 Jahren und 92,5 % für N1. (p-Wert: 0,003). Die Differenzen sind hochsignifikant.
In Diagramm 11 ist dieses Ergebnis mittels KMK dargestellt.

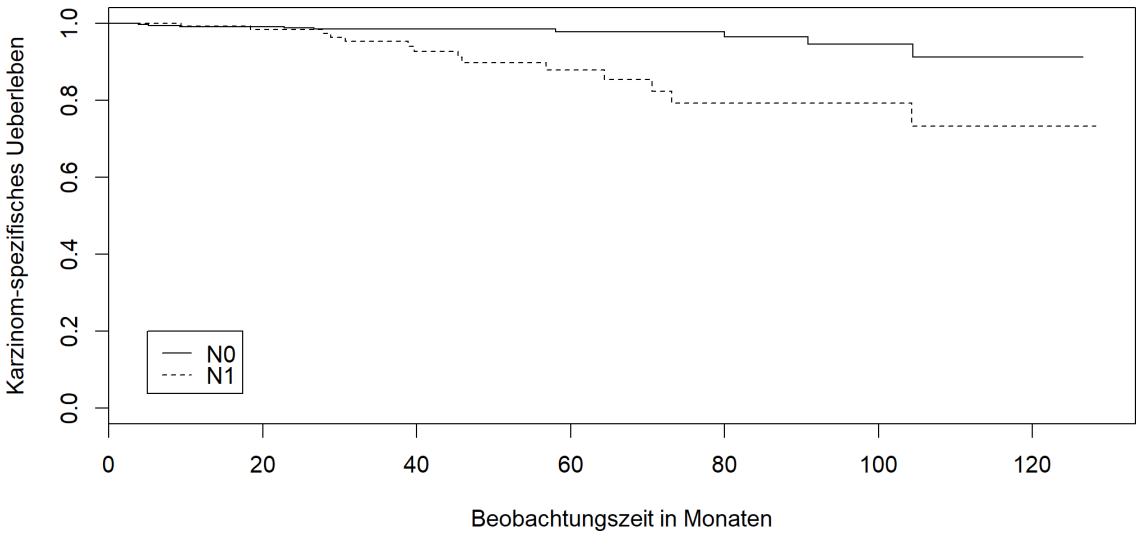


Diagramm 11. Karzinom-spezifisches Überleben nach pN-Status

3.6.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚pN0' und ‚pN1'

In der pN1-Gruppe bekamen 20 Patienten postoperativ Metastasen, in der pN0-Gruppe 12. Die Rate des metastasenfreien Überlebens lag nach zehn Jahren Beobachtungszeit bei 84,9 % im pN1- und bei 96,6 % im pN0-Stadium. (p <0,001). Nach fünf Jahren Beobachtungszeit lag das metastasenfreie Überleben bei 97,5 % für N0 und 88,7 % für N1. (p-Wert: <0,001).

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind hochsignifikant

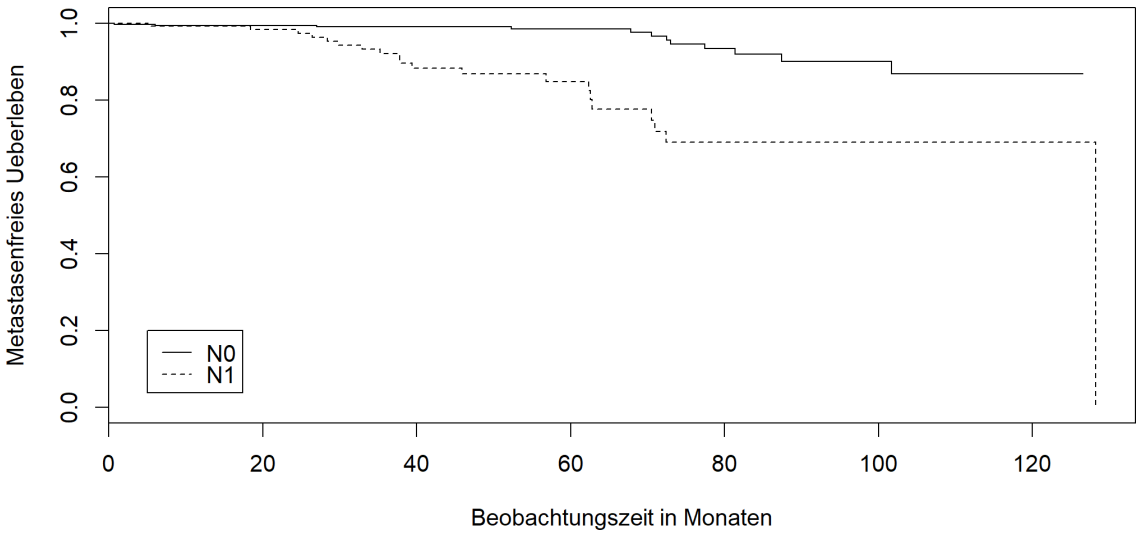


Diagramm 12. Metastasenfreies Überleben nach pN-Status

3.6.4 Gesamtüberleben in den Gruppen ‚pN0' und ‚pN1'

In den zehn Jahren Beobachtungszeit lag das Gesamtüberleben in der pN1-Gruppe bei 84,2 % (21 Todesfälle) und bei 94,9 % (18 Todesfälle) in der pN0-Gruppe. In den fünf Jahren lag dieses bei 89,5 % bei pN1 und 96,6 % bei pN0. In Diagramm 13 ist der Verlauf des gesamten Überlebens mittels KMK dargestellt. Auch hier ergibt der Chi-Quadrat-Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. (p-Wert: <0,001 für fünf und zehn Jahre).

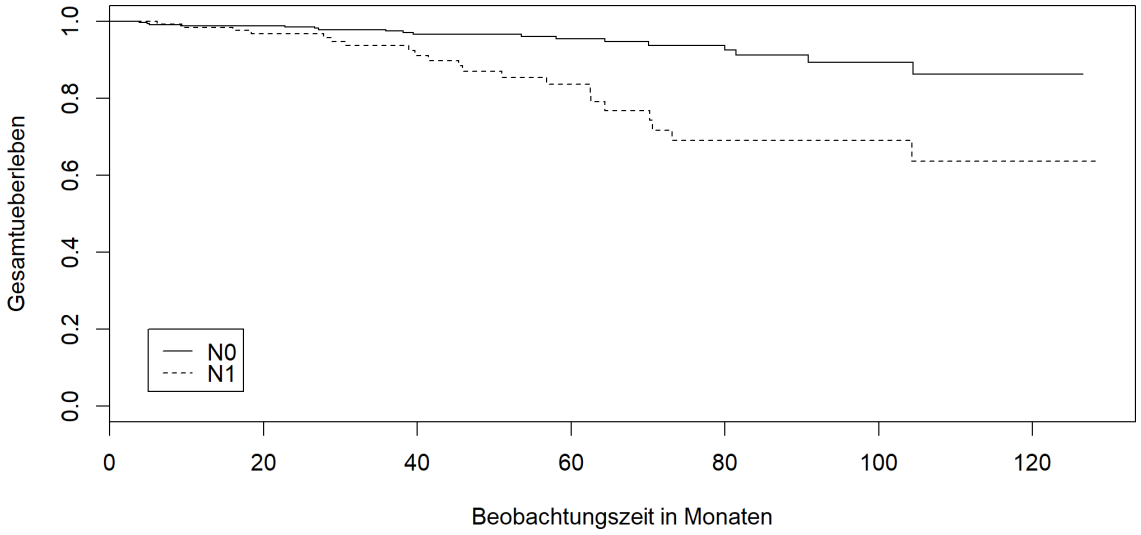


Diagramm 13. Das gesamte Überleben nach pN-Status

3.7 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten

Die 128 Patienten mit positivem postoperativen Lymphknotenstatus wurden nach der Anzahl des Lymphknotenbefalls in zwei Gruppen eingeteilt. Von 5 Personen lagen keine konkreten

Daten zur Lymphknotenzahl vor. Bei 46 Patienten waren mehr als 2 betroffene Lymphknoten nachgewiesen worden, bei 82 einer oder zwei Lymphknoten.

Auch hier wurden das Karzinom-spezifische, PSA-progressionsfreie, metastasenfreie und das Gesamtüberleben in beiden Gruppen statistisch geprüft.

3.7.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und ‚pN1:>2'

Von den 46 Patienten mit weniger als zwei befallenen Lymphknoten hatten 29 ein laborchemisches Rezidiv mit einer Rate des PSA-progressionsfreien Überlebens nach zehn Jahren von 28 %. In der Gruppe der Probanden mit einem oder zwei befallenen Lymphknoten waren 23 betroffen. Hier lag die Rate des PSA-progressionsfreien Überlebens nach zehn Jahren bei 63 %.

Nach fünf Jahren progressionsfreien Überlebens lagen die Werte bei 82,9 % für pN1 mit ein bis zwei befallenen Lymphknoten und 52,2 % für pN1 mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten. (p-Wert: <0,001 für fünf und zehn Jahre). Die Differenzen zwischen den Gruppen sind hochsignifikant. In Diagramm 14 ist der entsprechende Verlauf während der Beobachtungszeit mittels KMK dargestellt.

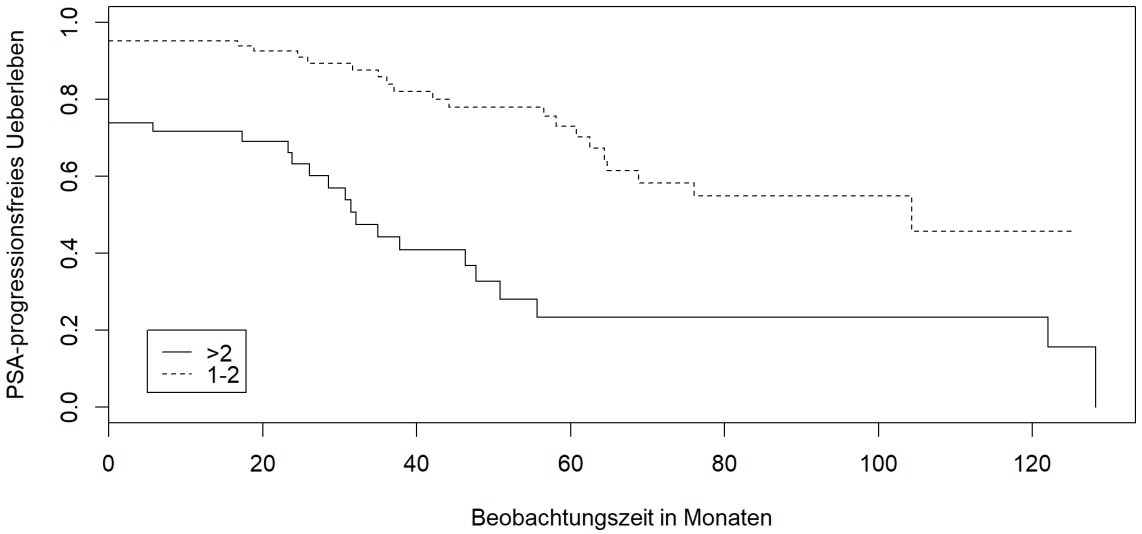


Diagramm 14. PSA-progressionsfreies Überleben nach Anzahl der befallenen Lymphknoten bei pN1

3.7.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und ‚pN1:>2'

In der Gruppe der Patienten mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten verstarben 6

Personen tumorbedingt. Die Rate des 10 Jahren Karzinom-spezifischen Überlebens lag hier bei 87 %. Von den Personen mit einem oder zwei befallenen Lymphknoten verstarben 8 tumorbedingt, weshalb die Rate des 10 Jahren Karzinom-spezifischen Überlebens hier bei 90,2 % lag. (p-Wert: 0,308) Das Karzinom-spezifische Überleben nach fünf Jahren ergab bei pN1 mit ein bis zwei befallenen Lymphknoten von 92,7 % und bei pN1 mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten von 91,3 %. (p-Wert: 0.838)

Die Differenzen zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

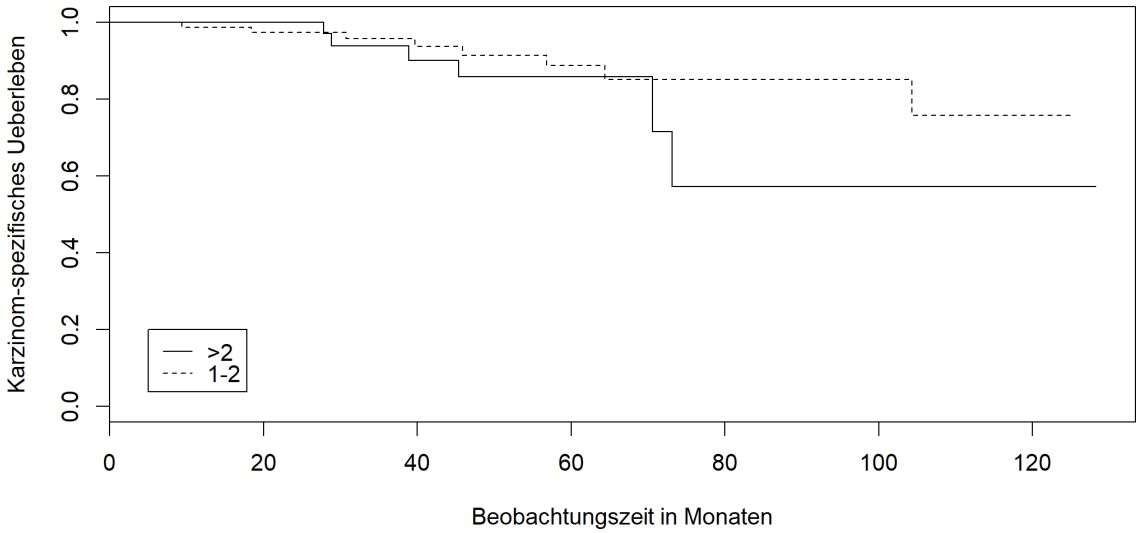


Diagramm 15. Karzinom-spezifisches Überleben nach Anzahl der befallenen Lymphknoten bei pN1

3.7.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und ‚pN1:>2'

In der Gruppe der Personen mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten bekamen 11 eine Metastase, wobei die Rate des metastasenfreien Überlebens nach zehn Jahren hier bei 76,1 % lag. In der Gruppe der Patienten mit einem oder zwei befallenen Lymphknoten lag die Anzahl bei acht und die Rate des metastasenfreien Überlebens nach zehn Jahren bei 90,2 %. (p-Wert: 0,0107)

Nach fünf Jahren metastasenfreien Überlebens lagen die Werte bei 93 % für pN1 mit ein bis zwei befallenen Lymphknoten und bei 78,3 % für pN1 mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten. (p-Wert: 0,0025)

Auch hier sind die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant. Der gesamte Verlauf ist mittels KMK in Diagramm 16 dargestellt.

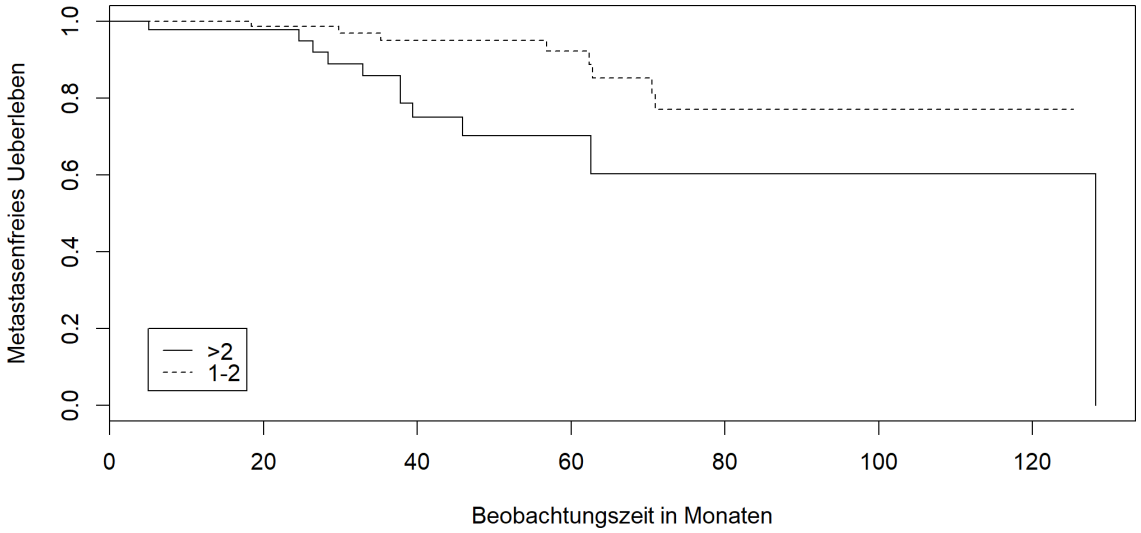


Diagramm 16. Metastasenfreies Überleben nach Anzahl der befallenen Lymphknoten bei pN1

3.7.4 Gesamtüberleben in den Gruppen ‚pN1:1–2' und‚pN1:>2'

Insgesamt verstarben elf Patienten in der Gruppe der Personen mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten. Das Gesamtüberleben nach zehn Jahren lag bei 76,1 %. In der anderen Gruppe (ein bis zwei befallene Lymphknoten) lag der Anteil bei 89 % (neun Todesfälle). (p- Wert: 0,0143)

Nach fünf Jahren Gesamtüberleben lagen die Werte bei 92,7 % für pN1 mit ein bis zwei befallenen Lymphknoten und 84,8 % für pN1 mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten. (p-Wert: 0,0025)

Die Unterschiede sind hochsignifikant.

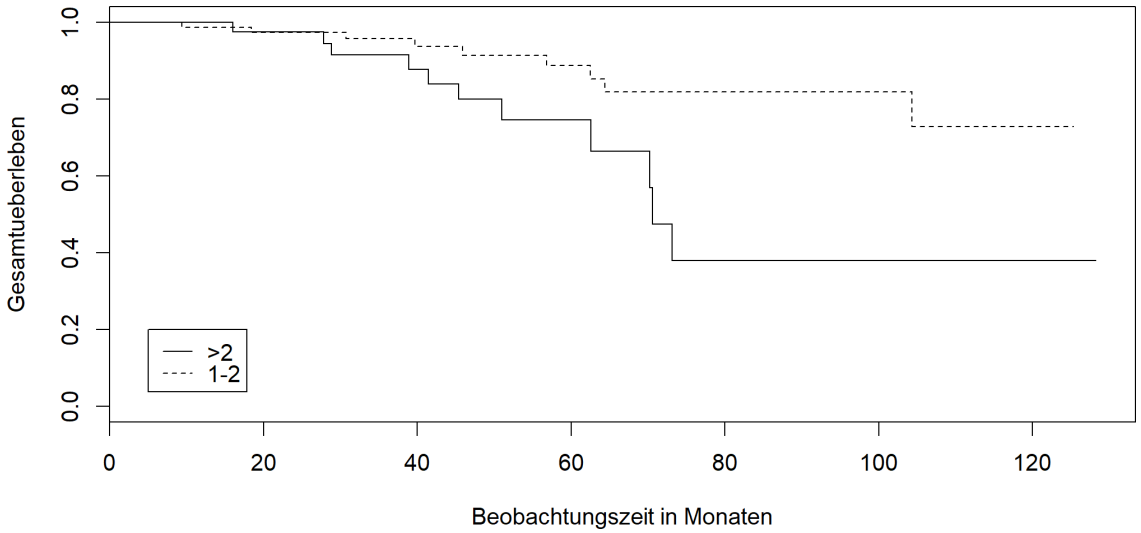


Diagramm 17. Das Gesamtüberleben nach Anzahl der befallenen Lymphknoten bei pN1

3.8 Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score

In Bezug auf den Gleason-Score (GS) wurden die Patienten in drei Gruppen (GS ≤ 7a, GS 7b und GS 8–10) eingeteilt. Dabei zeigten 245 (49,7 %) einen GS ≤ 7a, 97 (19,9 %) einen GS b7 und 145 (29,8 %) einen GS von 8–10.

3.8.1 PSA-progressionsfreies Überleben

Bei Patienten mit GS ≤ 7a ergab sich eine Rate des PSA-progressionsfreien Überlebens nach zehn Jahren von 80,7 %, bei jenen mit GS 7b von 71,1 % und bei GS 8–10 von 56,6 %. Das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren für GS 6-7a, 7b und 8-10 lag bei 91 %, 84,5 % und 72,4 %. Der Unterschied zwischen GS 6-7a und 8-10 ist nach zehn und fünf Jahren signifikant (jeweils p: <0,001) und zwischen GS 7b und 8-10 nicht signifikant (p: 0.0738 und p: 0.0531).

In Diagramm 18 ist die statistische Auswertung mittels KMK dargestellt.

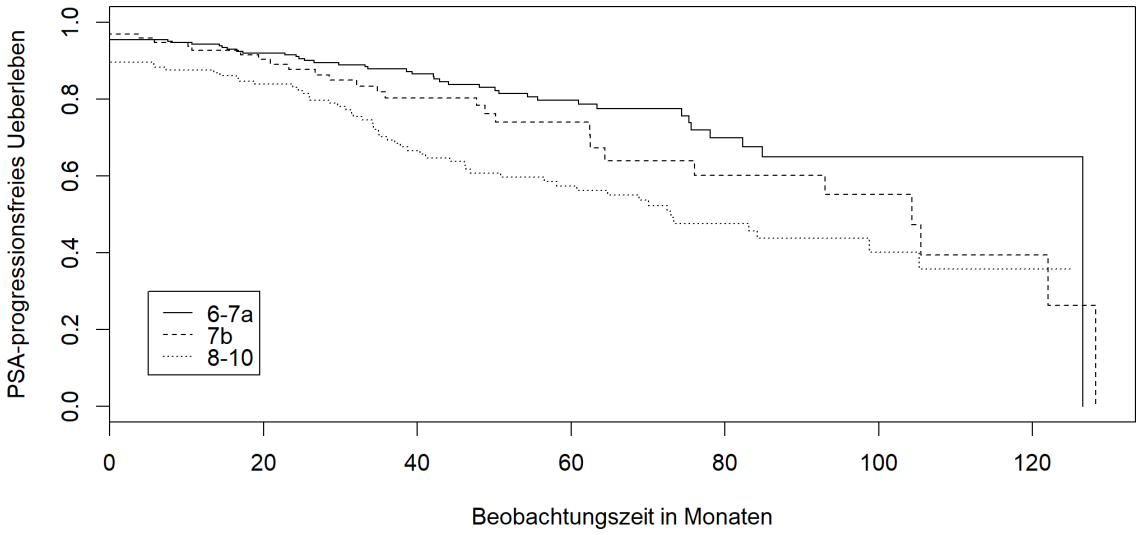


Diagramm 18. PSA-progressionsfreies Überleben bei Gleason-Score

3.8.2 Karzinom-spezifisches Überleben

Für die erste Gruppe (GS ≤ 7a) ergab sich eine Karzinom-spezifische Überlebensrate nach zehn Jahren von 98,4 %, in der zweiten (GS 7b) von 92,8 % und in der dritten (GS 8–10) von 91,7 %. Das Karzinom-spezifische Überleben nach fünf Jahren für GS: 6-7a, 7b und 8-10 lag bei 99,2 %, 95,9 %, 93,1 %. Der Unterschied nach fünf und zehn Jahren zwischen der ersten (GS ≤ 7a) und dritten Gruppe (GS 8–10) ist hochsignifikant (p: <0,0046 und p: <0,001) und zwischen der zweiten (GS 7b) und dritten (GS 8–10) ist nicht signifikant. (p: 0.998 und p: 0.394)

Diese Ergebnisse sind in Diagramm 19 mittels KMK statistisch dargestellt.

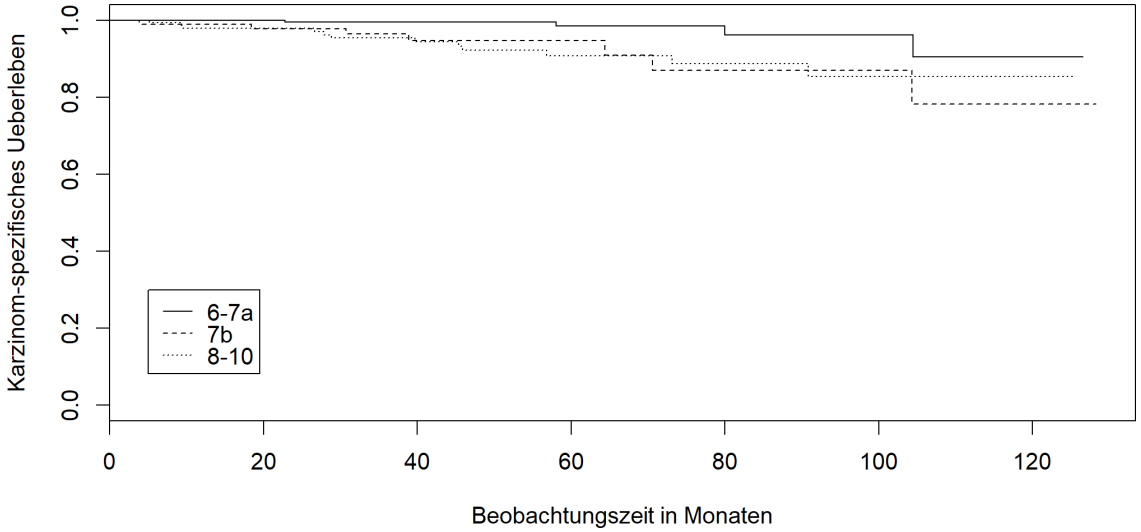


Diagramm 19. Karzinom-spezifisches Überleben nach Gleason-Score.

3.8.3 Metastasenfreies Überleben

Unter den Patienten mit GS ≤ 7a gab es fünf Metastasenfälle und damit eine metastasenfreie Überlebensrate nach zehn Jahren von 98 %, bei den Personen mit GS 7b waren es neun Metastasenfälle mit einer Rate des metastasenfreien Überlebens nach zehn Jahren von 90,7 %, bei den Patienten mit GS 8–10 traten 18 Metastasenfälle auf mit einer metastasenfreien Überlebensrate nach zehn Jahren von 87,6 %. Das metastasenfreie Überleben nach fünf Jahren lag für GS: 6-7a, 7b, und 8-10 bei 98,4 %, 94,8 % und 89,7 %. Die Differenz nach zehn und fünf Jahren zwischen den Gruppen GS ≤ 7a und 8-10 ist hochsignifikant (jeweils p: <0,001) und zwischen den Gruppen GS 7b und 8-10 ist nicht signifikant. (p: 0.571 und p: 0.394)

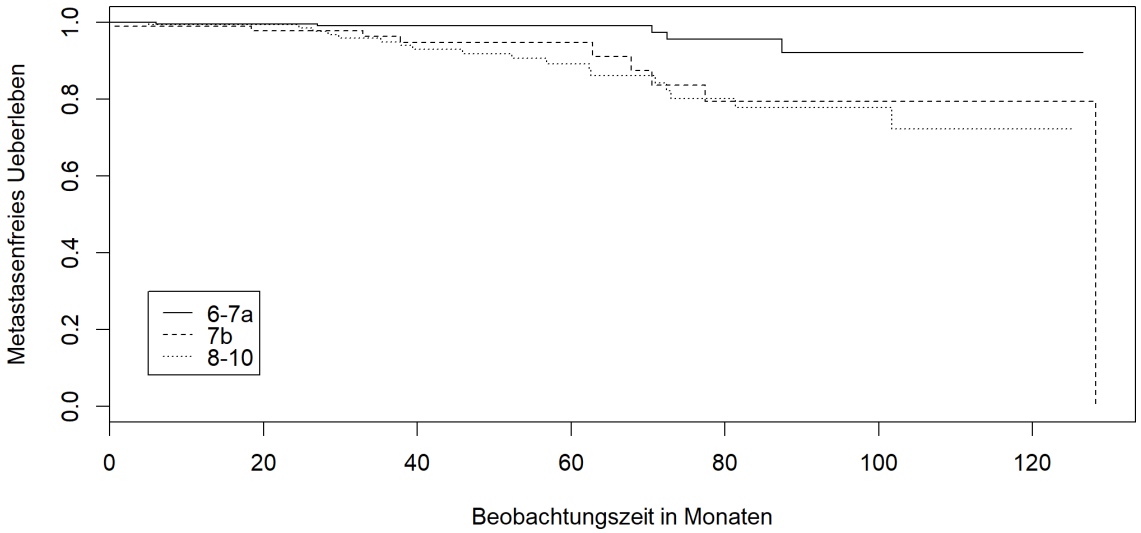


Diagramm 20. Metastasenfreies Überleben nach Gleason-Score

3.8.4 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben nach zehn Jahren wurde in den drei Gruppen zusammen ausgewertet. In der ersten (GS ≤ 7a) lag es bei 95,1 %, in der zweiten (GS 7b) bei 89,7 % und in der dritten (GS 8–10) bei 88,3 %. Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren lag für GS: 6-7a, 7b und 8-10 bei 97,1 %, 93,8 % und 8-10, 91,03 %. Die Gruppen (GS ≤ 7a) und (GS 8–10) unterscheiden sich nach zehn und fünf Jahren signifikant (p: 0.0441 und p: <0,001) und bei den Gruppen (GS 7b) und (GS 8–10) konnte jedoch nach zehn und fünf Jahren keine Signifikanz nachgewiesen werden. (p= 0.924 und p= 0.394)

Das Ergebnis ist in Diagramm 21 statistisch mittels einer KMK dargestellt.

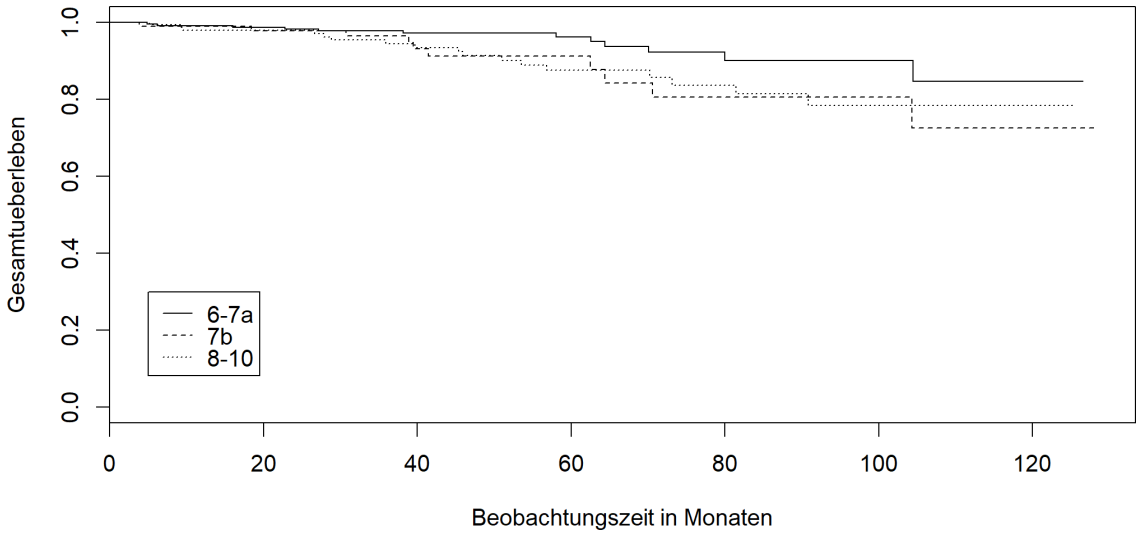


Diagramm 21. Das Gesamtüberleben nach Gleason-Score

3.9 Das Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Hier konnten die Patienten nach ihrem präoperativen PSA-Wert in 2 Gruppen eingeteilt werden. Die erste Gruppe hatte einen PSA-Wert größer als 20 ng/ml. Es waren 113 (23.6 %) Patienten in dieser Gruppe. Bei der zweiten Gruppe lag der Wert bei 20ng/ml oder kleiner und umfasste 366 (76.3 %) Patienten. Die beiden Gruppen wurden nach Ihrem PSA-Progressionsfreien, Tumorspezifischen, Metastasenfreien und Gesamtüberleben ausgewertet und in KMK dargestellt.

3.9.1 PSA-progressionsfreies Überleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20'

Die untere Kurve zeigt einen Unterschied mit Beginn der Kurve. In Diesem Fall hatten mehr Patienten mit präoperativen PSA-Wert >20 einen persistenten postoperativen PSA-Wert von über 0,2. Insgesamt hatten 86 Patienten mit einem PSA-Wert > 20 einen postoperativen

PSA-Progress (55,75 % nach zehn Jahren progressionsfreien Überlebens) und 50 Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 20 (76,44 % nach zehn Jahren progressionsfreien Überlebens). Hier ergibt der Chi-Quadrat-Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (p: <0,001). Das progressionsfreie Überleben nach zehn Jahren lag für PSA > 20 bei 52,2 % und für PSA ≤ 20 bei 82,9 %. (p: <0,.001)

Diagramm 22 zeigt den Kurvenverlauf in KMK.

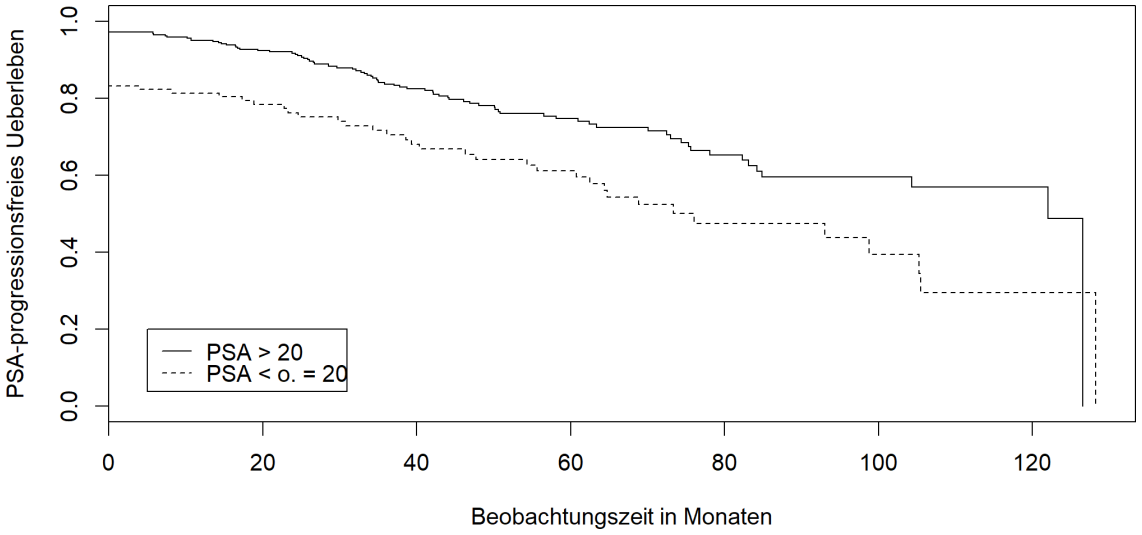


Diagramm 22. PSA-progressionsfreies Überleben nach PSA-Wert.

3.9.2 Karzinom-spezifisches Überleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20'

Während der Beobachtungszeit starben 23 Probanden tumorbedingt, elf davon hatten einen präoperativen PSA-Wert > 20 mit 90,3 % Karzinom-spezifischem Überleben nach zehn Jahren. Bei den restlichen 12 Probanden lag der Wert ≤ 20. Hier lag das Karzinom-spezifische Überleben nach zehn Jahren bei 96,72 %. (p: 0,.0146)

Die Werte für das Karzinom-spezifische Überleben nach fünf Jahren lagen für einen PSA ≤ 20 bei 97,8 % und für einen PSA >20 bei 92,9 %. (p: 0,037)

Die Differenzen der beiden Gruppen sind signifikant. Diagramm 23 stellt den Kurvenverlauf in KMK dar.

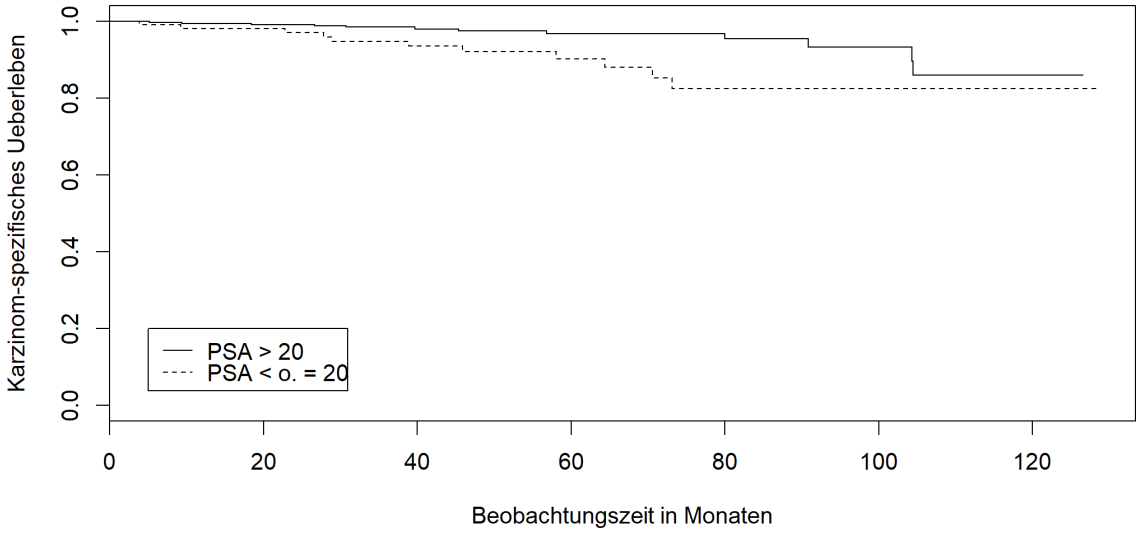


Diagramm 23. Karzinom-spezifisches Überleben nach PSA-Wert.

3.9.3 Metastasenfreies Überleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20'

Eine postoperative Metastase bekamen 14 Patienten in der ersten Gruppe (PSA-Wert > 20) mit 87,61 % metastasenfreien Überlebens nach zehn Jahren und 17 Patienten in der zweiten Gruppe (PSA-Wert ≤ 20) mit 95,4 % metastasenfreien Überlebens nach zehn Jahren. (p: 0,018) Das metastasenfreie Überleben nach fünf Jahren für PSA > 20 lag bei 92 % und für PSA ≤ 20 bei 96,2 %. (p: 0,018) Dies wird im Diagramm 24 mittels KMK dargestellt.

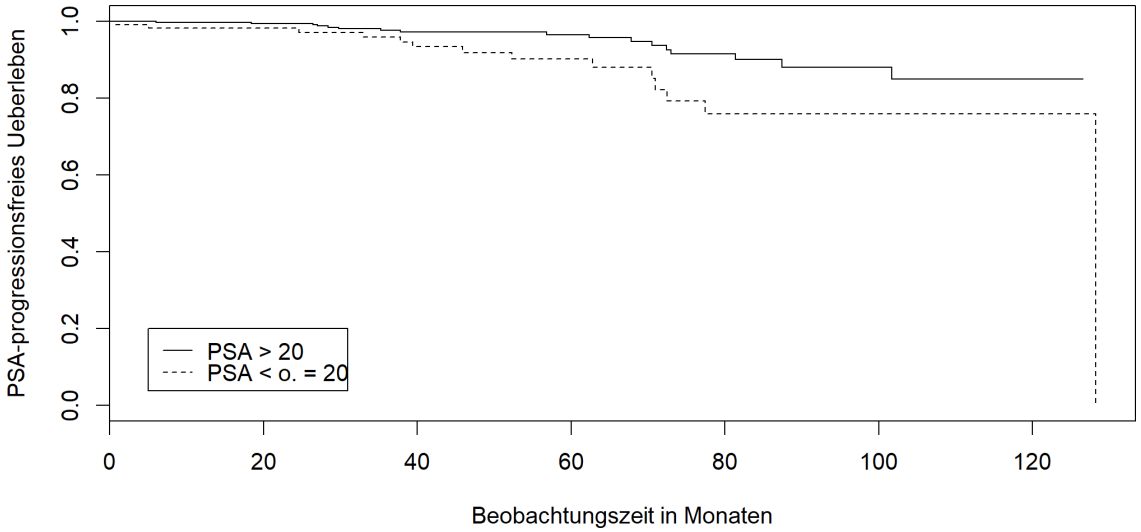


Diagramm 24. Metastasenfreies Überleben nach PSA-Wert.

3.9.4 Gesamtüberleben in den Gruppen ‚PSA > 20' und ‚PSA ≤ 20'

Insgesamt starben 19 Probanden in der ersten Gruppe (PSA > 20) mit einem Gesamtüberleben nach zehn Jahren von 83,2 % und 20 Probenden in der zweiten Gruppe

(94,5 % Gesamtüberleben nach zehn Jahren) (p: > 0,001). Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren lag für PSA > 20 bei 88,5 % und für PSA ≤ 20 bei 96,4 % (p: <0.,001).

Das Gesamtüberleben in den beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied. Das Diagramm 25 zeigt die beiden Kurvenverläufe.

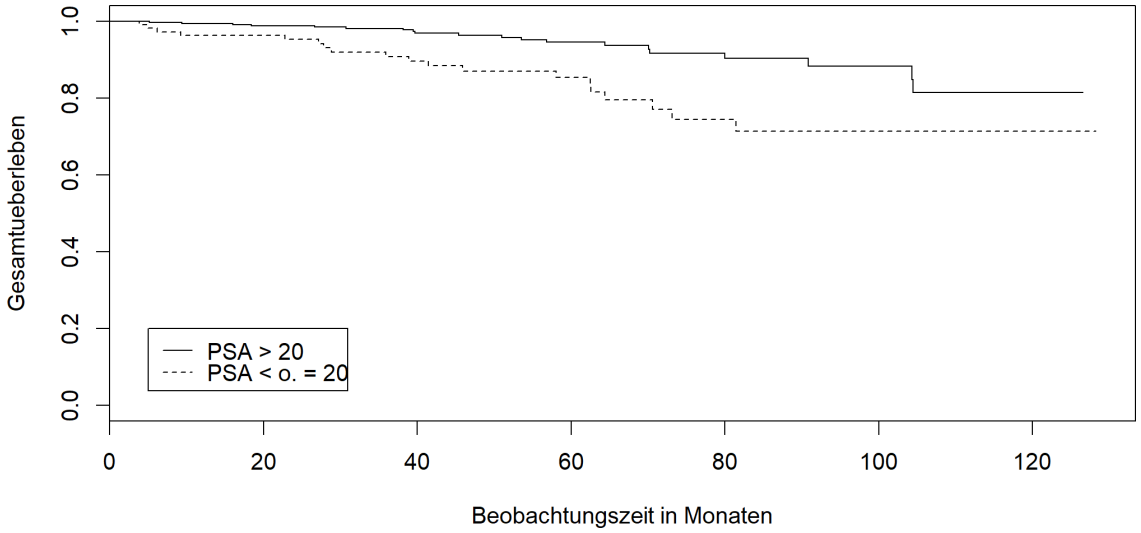


Diagramm 25. Gesamtüberleben nach PSA-Wert.

3.10 Überlebenszeit in der Multivariatanalyse

3.10.1 PSA-progressionsfreies Überleben

Letztendlich wurden alle Patientendaten bezüglich PSA-progressionsfreien, Karzinom-spezifischen und metastasenfreien Überlebens hinsichtlich einzelner sowie multipler Kriterien wie PSA-Wert über 20, GS über 7 und/oder pN1-Stadium ausgewertet. In der Tabelle 10 zeigt sich eine Abnahme der PSA-progressionsfreien Überlebensrate, wenn eine Person mehr als eines der Kriterien (PSA> 20, GS 8–10, pT3/4) aufweist.

Faktoren	PSA-progressionsfreies Überleben	
	5 Jahre	10 Jahre
pN1	72,18 %	59,4 %
8–10 + pN1	58,20 %	44,8 %
PSA > 20 + pN1	57,14 %	33,3 %
PSA > 20 + 8–10 + pN1	40,9 %	22,7 %

Tabelle 11. PSA-progressionfreies Überleben nach einzelnen und multiplen Faktoren

3.10.2 Karzinom-spezifisches Überleben

Gleichzeitig geht eine zunehmende Anzahl der Kriterien mit einer Abnahme der Karzinom-spezifischen Überlebensrate einher (siehe Tabelle 11).

Faktoren	Karzinom-spezifisches Überleben	
	5 Jahre	10 Jahre
pN1	92,5 %	89,5 %
pN1 + 8–10	89,6 %	88,1 %
pN1 + PSA > 20	90,5 %	83,3 %
pN1 + PSA > 20 + 8–10	86,4 %	81,8 %

Tabelle12. Karzinom-spezifisches Überleben nach einzelnen und multiplen Faktoren

Ebenso zeigt sich mit zunehmender Anzahl der Kriterien eine Abnahme der Karzinom-spezifischen Überlebensrate.

3.10.3 Metastasenfreies Überleben

Das gleiche Ergebnis zeigt sich beim metastasenfreien Überleben: Bei Vorhandensein von mehr als einem Kriterium treten vermehrt postoperative Metastasen auf (siehe Tabelle 12).

Faktore	Metastasenfreies Überleben	
	5 Jahre	10 Jahre
pN1	90,2 %	84,96 %
pN1+ 8–10	85,1 %	79,1 %
pN1+ PSA > 20	85,7 %	76,2 %
pN1+ PSA > 20 + 8–10	81,8 %	77,3 %

Tabelle 13.Metastasenfreies Überleben nach einzelnen und multiplen Faktoren

3.10.4 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben verschlechtert sich mit Zunahme der Faktoren, wobei das Ergebnis mit zwei Faktoren (pT3/4+ PSA ≥ 20) und drei Faktoren (pT3/4 + PSA ≥ 20 + 8–10) keinen großen Unterschied zeigt. In der Tabelle 13 wurde die Ergebnisse dargestellt.

Faktoren	Gesamtüberleben	
	5 Jahre	10 Jahre
pN1	89,5 %	84,2 %
pN1+ 8–10	88,1 %	85,1 %
pN1+ PSA > 20	85,7 %	73,8 %
pN1+ PSA > 20 + 8–10	86,4 %	81,8 %

Tabelle 14. Gesamtüberleben nach einzelnen und multiplen Faktoren

3.11 Funktionelle Ergebnisse

3.11.1 Postoperative Inkontinenz mit begleitender Lebensqualität

Die Kontinenz wurde in den ersten zwei Jahren nach der Anzahl der pro Tag benötigten Vorlagen ausgewertet. Hier gab es drei Gruppen: Personen, die mehr als zwei Vorlagen täglich gebrauchten, wurden als inkontinent kategorisiert, jene, die eine oder zwei benötigten, als leicht inkontinent und jene, die keine oder eine verwendeten als kontinent. Dazu wurden die Patienten mittels IPSS-Bogen und Lebensqualitätsindex prä- und postoperativ (nach drei Monaten, nach einem und nach zwei Jahren) befragt.

Hinsichtlich des Schweregrads der Symptome zeigte sich in der weiteren Beobachtung eine Verbesserung nach Entfernung der Prostata. Präoperativ füllten 332 Patienten den IPSS-Fragebogen aus, von denen 166(50 %) milde, 132(39,8 %) mittlere und 34(10,2 %) schwere Symptome zeigten. Nach drei Monaten wiesen 94(59,9 %) von 157 Personen, die den Bogen zu diesem Zeitpunkt ausfüllten, milde, 59(37,6 %) mittlere und 4 (2,55 %) schwere Symptome auf. Nach dem ersten postoperativen Jahr konnten Daten von 253 Patienten erfragt werden. Von diesen zeigten 188(74,3 %) milde, 56(22,1 %) mittlere und 9(3,56 %) schwere Symptome.

Im letzten Follow-up füllten 209 Patienten den Fragebogen aus. Von ihnen wiesen 151(72,28 %) milde, 52(24,9 %) mittlere und 6(2,87 %) schwere Symptome auf. Hier zeigten sich zeitliche signifikante Unterschiede im Laufe der zwei Jahren follow-up (p-Wert < 0,001).

In Tabelle 15 und Diagramm 26 sind die Angaben der Patienten zusammengefasst.

IPSS-Bogen	1)Präoperativ P.Z: 332	2) drei Monate postoperativ P.Z: 157	3) ein Jahr postoperativ P.Z: 253	4) zwei Jahre postoperativ P.Z: 209
1–7	166 (50 %)	94 (59,9 %)	188 (74,3 %)	151 (72,28 %)
8–19	132 (39,8 %)	59 (37,6 %)	56 (22,1 %1 %)	52 (24,9 %)
20–35	34 (10,2 %)	4 (2,55 %)	9 (3,56 %)	6 (2,87 %)

Tabelle 15. IPSS-Fragebogenergebnis im Follow-up

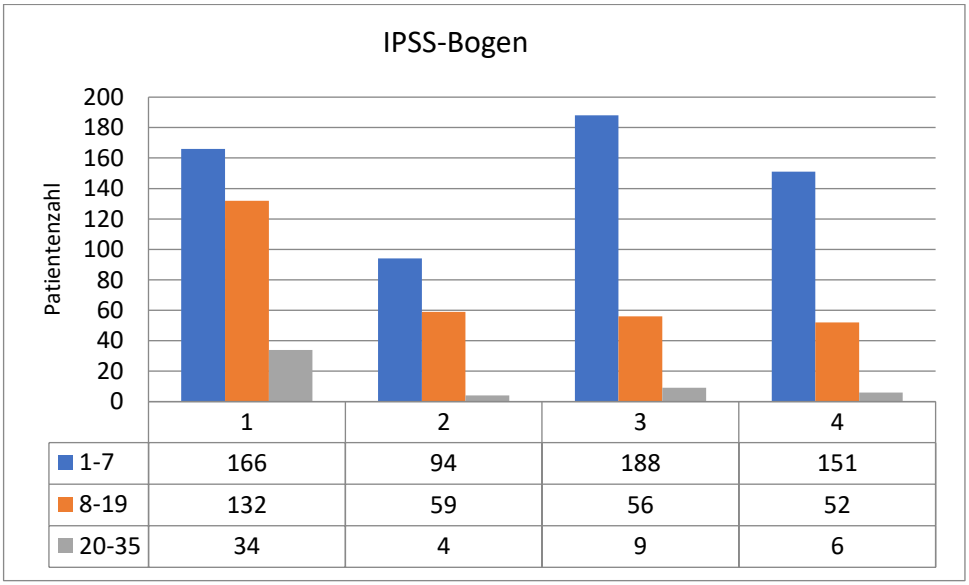


Diagramm 26. Patientenzahl nach Punktverteilung laut IPSS-Bogen: 1) präoperativ,2) nach 3 Monaten postoperativ,3) nach einem Jahr postoperativ, 4) nach 2 Jahren postoperativ

Der Lebensqualitätsindex wurde postoperativ ermittelt und deutet auf eine Zufriedenheit der Patienten im Verlauf des Follow-ups hin. Die zeitlichen Differenzen nach 3 Monaten, einem Jahr und zwei Jahren zwischen den Gruppen sind hochsignifikant.

In Tabelle 15 sind die Angaben aller Patienten aufgelistet.

Lebensqualitätsindex

Zeit/ LQ	0	1	2	3	4	5	6
3M. postop.: 159 Pat.	11 (6,92 %)	60 (37,7 %)	39 (24,5 %)	31 (19,5 %)	11 (6,92 %)	4 (2,52 %)	3 (1,89 %)
1J. postop.: 246 Pat.	35 (14,2 %)	123 (50 %)	36 (14,6 %)	29 (11,8 %)	17 (6,91 %)	4 (1,63 %)	2 (0,81 %)
2J. postop.: 210 Pat.	28 (13,3 %)	107 (51 %)	38 (18,1 %	26 (12,3 %)	3 (1,43 %)	6 (2,86 %)	2 (0,95 %)

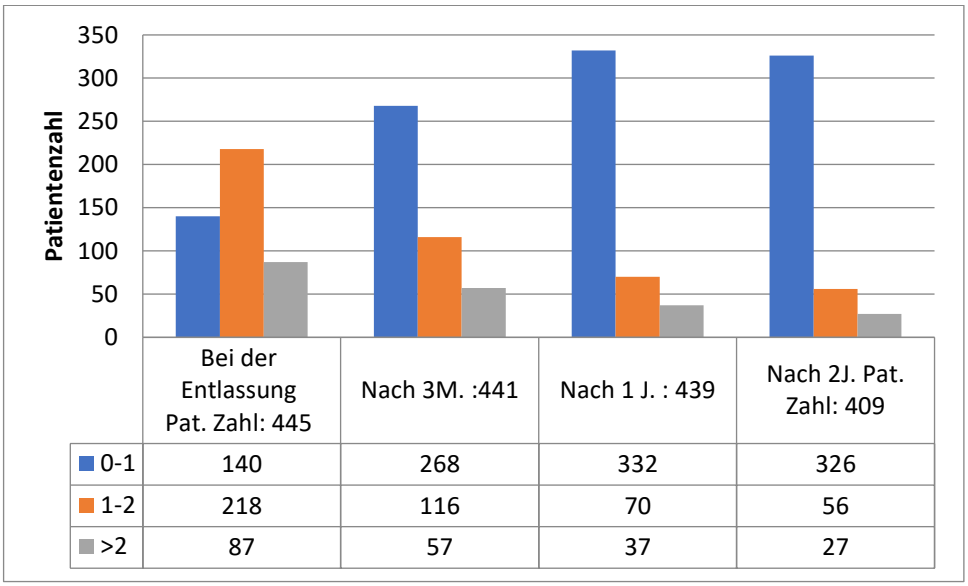
Tabelle 16. Lebensqualitätsindex in den ersten zwei Jahren des Follow-ups

Die Patienten wurden nach ihren gebrauchten Vorlagen in die Gruppen ‚Inkontinenz' (mehr als zwei Vorlagen pro Tag), ‚leichte Inkontinenz' (eine bis zwei Vorlagen) und ‚Kontinenz' (keine oder eine Vorlage) eingeteilt. Bei der Entlassung waren 140 Patienten (31,45 %) kontinent, 218(49 %) leicht inkontinent und 87 (19,57 %) schwer inkontinent. Nach drei Monaten zeigten 268(60,73 %) von insgesamt 441 Patienten Kontinenz, 116(26,28 %) eine leichte und 57(12,93 %) Patienten eine schwere Inkontinenz. Nach dem ersten postoperativen Jahr verbesserte sich die Kontinenz: Zu diesem Zeitpunkt waren 332 (75,6 %) von 439 Patienten kontinent, 70(15,92 %2 %) leicht inkontinent und 37 (8,43 %) schwer inkontinent. Zwei Jahre nach der Operation waren 326 Patienten (79,73 %) von 409 kontinent, 56(13,7 %) leicht inkontinent und 27(6,6 %) schwer inkontinent.

In Tabelle 16 und Diagramm 27 ist zu sehen, wie sich die Kontinenz im Verlauf des Follow- ups verbessert hat. Die zeitlichen Unterschiede bei der Entlassung, nach drei Monaten, nach einem Jahr und nach zwei Jahren zeigt sich bei p-Wert > 0,001 als signifikant.

Vorlagenzahl Pro Tag:	Bei der Entlassung Pat.-Zahl: 445	nach 3 Monaten Pat.-Zahl: 441	nach einem Jahr Pat.-Zahl: 439	nach zwei Jahren Pat.-Zahl: 409
0–1	140 (31,45 %)	268 (60,73 %)	332 (75.6 %)	326 (79,73 %)
1–2	218(49 %)	116(26,28 %)	70(15,92 %)	56(13,7 %)
>2	87(19,57 %)	57(12,93 %3 %)	37 (8,43 %)	27(6,6 %)

Tabelle 17. Verbrauchte Vorlagen innerhalb der ersten zwei Jahre des Follow-ups



	Bei der Entlassung Pat. Zahl: 445	Nach 3M. :441	Nach 1 J. : 439	Nach 2J. Pat. Zahl: 409
0-1	140	268	332	326
1-2	218	116	70	56
>2	87	57	37	27

Diagramm 27. Patientenzahl nach gebrauchten Vorlagen pro Tag in den ersten zwei postoperativen Jahren

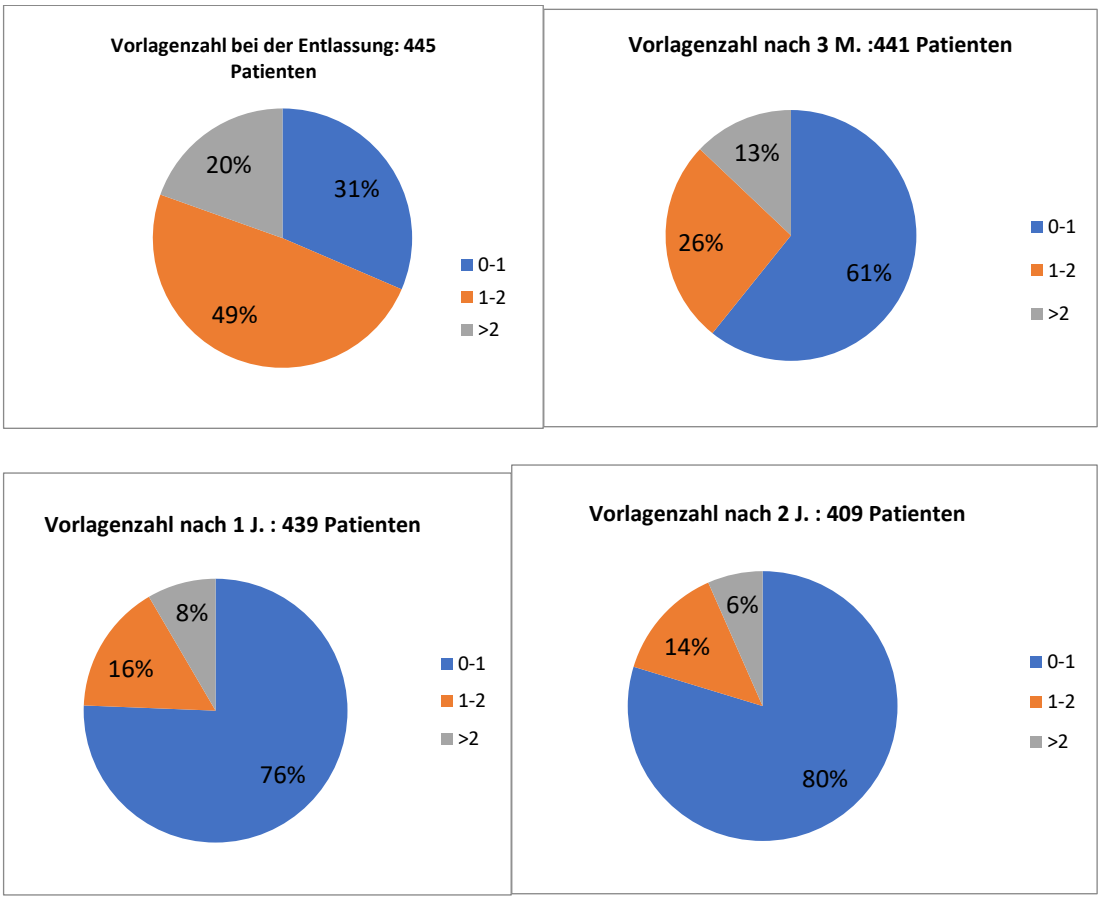


Diagramm 28. Prozentuale Patientenzahl nach gebrauchten Vorlagen pro Tag

3.11.2 Postoperative erektile Dysfunktion

Postoperative erektile Dysfunktionen werden mittels IIEF-5-Scores erfasst. Beim IIEF-Fragebogen zeigte sich eine große Schwankung der Patientenzahl. Viele füllten den Bogen nicht aus; die Patientenzahl veränderte sich zudem im Follow-up stark. In Tabelle 16 sind die ausgewerteten Daten der Patienten aufgelistet.

IIEF-5-Score	Präoperativ Pat.-Zahl:311	drei Monate postoperativ Pat.-Zahl :149	ein Jahr postoperativ Pat.-Zahl :230	zwei Jahre postoperativ Pat.-Zahl :167
1–7	73 (23,5 %)	139 (93,3 %)	199 (86,5 %)	141 (84,3 %)
8–11	23 (7,40 %)	5 (3,36 %)	8 (3,48 %)	10 (5,99 %)
12–16	46 (14,8 %)	2 (1,33 %)	6 (2,61 %)	6 (3,59 %)
17–21	77 (24,8 %)	3 (2,01 %)	15 (6,52 %)	7 (4,19 %)
22–25	92 (29,6 %)	0	2 (0,87 %)	3 (1,80 %)

Tabelle 18. IIEF-Score innerhalb der ersten zwei Jahre des Follow-ups

4 Diskussion

Das high-risk-Prostatakarzinom liegt je nach verwendeter Definition zwischen 15 % und 38 % aller diagnostizierten PCa. [119] Die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Definition ist die von D'Amico und Kollegen [16], die seit 1998 für die Risikoschätzung und die onkologischen Ergebnisse genutzt wird. Insgesamt haben Patienten mit high-risk-Prostatakarzinom eine schlechtere postoperative onkologische Prognose als nicht-high-risk-Patienten. Für den Zeitraum 1995 bis 2001 zeigt eine Studie von Denberg et al. eine Abnahme der Anzahl an radikalen Prostatektomien zur Primärbehandlung vom high-risk-Prostatakarzinom von 18 % auf 9 % und einen Anstieg der Radiatio als primäre Therapie von 58 % auf 69 %. [21] Bis heute sind die aktuellen Studien zum sicheren Vergleich der Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie gegenüber anderen Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom dünn. In der Studie von Akakura 2006 wurde der Unterschied zwischen dem Krebs-spezifischen und dem Gesamtüberleben nach radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie untersucht. Dabei zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bzgl. Krebs-spezifischem oder Gesamtüberleben zwischen radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie gibt. [3] Dieses Ergebnis wurde in vergleichenden Studien von Edamura 2005 und Saito 2006 bestätigt. [25,90] Allerdings wies die Arbeit von Cooperberg et al. 2010 eine geringere Sterblichkeitsrate bei Patienten mit hohem Risiko beim Vergleich des radikalen Prostatektomie mit der Strahlentherapie und Androgen-Entzugs-Monotherapie zugunsten der radikalen Prostatektomie auf. [15] Eine weitere Publikation von Zelefsky et al. 2010 zeigte ein geringeres Risiko für metastasierende Progression sowie Karzinom-spezifische Mortalität bei Prostatektomie-Patienten als bei Patienten nach der Strahlentherapie. [120]

Die Vorteile der radikalen Prostatektomie sind die genaue Bestimmung des Tumorstadiums und des Nodalstatus sowie eine einfache Nachsorge und Kontrolle des postoperativen PSA-Wertes. Dadurch kann die adjuvante Therapie mit Antihormon- oder Radiotherapie gezielt eingesetzt oder vermieden werden. [22,68]

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse aus zehn Jahren onkologischer sowie zwei Jahren funktioneller Analyse bezüglich der Kriterien PSA-Wert, pathologischer Gleason Score 8–10, Resektionsrand und Lymphknotenstatus dargestellt und die Unterschiede bzgl. ihrer

Signifikanz geprüft. Es wurden 489 Patienten in den Follow-Ups erfasst. 113 (23,55 %) Patienten hatten präoperative PSA-Werte größer 20, 123 (25,3 %) hatten einen positiven pathologischen Resektionsrand. 145 (29,8 %) Patienten hatten Gleason Score von 8 bis 10, 133 (27,2 %). Patienten hatten positiv getestete Lymphknoten, davon hatten 46 mehr als zwei befallene Lymphknoten und 82 Patienten ein bis zwei befallene Lymphknoten und für die verbliebenen fünf Patienten fehlen Daten zur Anzahl der befallenen Lymphknoten. Alle diese Punkte wurden bezüglich des PSA-progressionsfreien, tumorspezifischen, metastasenfreien sowie des Gesamtüberlebens ausgewertet und mit ähnlichen Studien verglichen.

Ein präoperativer PSA-Spiegel von 20 ng/ml oder mehr gilt als klinischer Indikator für ein hohes Risiko für eine postoperative PSA-Progression und die Patienten haben meistens ein extrakapsuläres Wachstum, sowie eine Samenbläschen- Infiltration. [17,79] 2010 publizierte Spahn eine Arbeit über 712 Patienten mit einem PSA-Wert größer als 20 und einem medianen Follow-up von 77 Monaten in der Zeit von 1987 bis 2005. Hier lag über zehn Jahre das progressionsfreie, tumorspezifische, metastasenfreie und das Gesamtüberleben bei jeweils 51,9 %, 89,8 %. 73,3 %,73,6 %. [101] In einer ähnlichen Arbeit von Gontero zeigte sich nach zehn Jahren ein progressionsfreies Überleben bei 47,5 % und ein tumorspezifisches Überleben bei 88,9 %. [82]

Zwergel konnte in einer Studie mit Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von 20 oder mehr über zehn Jahre ein Karzinom-spezifisches Überleben von 83 % und ein Gesamtüberleben von 70 % nachweisen. [121]

In der vorliegenden Arbeit gibt es 123 Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert größer 20. Mehr als die Hälfte dieser Patienten (86 bzw. 55,75 %) blieben im gesamten Beobachtungszeitraum von zehn Jahren PSA-progressionfrei, während elf tumorbedingt gestorben sind. Das ergibt ein tumorspezifisches Überleben von 90,3 %. Eine postoperative Metastase trat bei 14 Probanden auf und 87,61 % haben ein metastasenfreies Überleben. Es ergibt sich ein Gesamtüberleben von 83,2 % bei 19 Todesfällen.

Insgesamt gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (PSA ≤ 20 und PSA > 20) bezüglich des präoperativen PSA-Wertes im Beobachtungszeitraum im Rahmen des progressionsfreien, tumorspezifischen, metastasenfreien und Gesamt-Überlebens (mit

jeweils P-Wert < 0,001). Die Ergebnisse ähneln denen in den Arbeiten von Spahn und Gontero, wobei in der vorliegenden Arbeit mehr Patienten in der Beobachtungszeit metastasenfrei und insgesamt überlebt haben.

Patienten mit nachgewiesen positiven Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie haben eine schlechtere Prognose und ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase. [36]

In der Studie von Froehner konnte bei Patienten mit positiven Lymphknotenpatienten nach radikaler Prostatektomie signifikante Unterschiede des Gesamt- und Karzinom-spezifischen Überlebens, in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, festgestellt werden. Hier lag das Gesamtüberleben nach zehn Jahren bei 66 % und das Karzinom-spezifische Überleben bei 82 %. Bei ein bis zwei positiven Lymphknoten lagen das Gesamt- und Karzinom-spezifische Überleben nach zehn Jahren bei 73 % und 85 %. Bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten lagen diese bei 44 % und 70 %. [35]

In einer ähnlichen Arbeit von Schumacher mit Lymphknoten-positiven Patienten nach radikaler Prostatektomie betrugen das Karzinom-spezifische Überleben nach zehn Jahren 60 % und das Gesamtüberleben 52 %. Bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten lagen die Werte bei jeweils 33,4 % (Karzinom-spezifisches Überleben) und 27,2 % (Gesamtüberleben). Das PSA-progressionsfreie Überleben betrug nach fünf Jahren insgesamt 13,9 % und mehr als zwei befallenen Lymphknoten 4,9 %. [94]

Kroepfl D1, Loewen H fanden in ihrer Arbeit ein metastasenfreies, PSA-progressionsfreies und Gesamtüberleben bei Lymphknoten-positiven Patienten von jeweils 79 %, 77 % und 60 %. Auch sie zeigten einen Einfluss der Anzahl der positiven Lymphknoten auf das PSA-progressionsfreie Überleben. Diese lag nach fünf Jahren bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten bei 48 %, bei nur einem befallenen Lymphknoten bei 75 % und bei zwei 71 %. Signifikante Unterschiede des Gesamt- und des metastasenfreien bzw. klinisch progressionsfreien Überlebens bei Probanden mit positiven und negativen Lymphknoten konnte nicht nachgewiesen werden. [19]

In der Arbeit von Daneshmand zeigte sich ein progressionsfreies Überleben bei Lymphknotenpositiven Patienten von 65 % nach zehn Jahren. Bei Patienten mit ein bis zwei

befallenen Lymphknoten betrug es 70–73 % und bei fünf oder mehr befallenen Lymphknoten 49 %. [18]

In der vorliegenden Arbeit hatten 133 (27,2 %) Probanden positive Lymphknoten. Es zeigte sich eine Verschlechterung des Gesamt-, Karzinom-spezifischen, metastasenfreien, sowie PSA-progressionsfreien Überlebens bei Probanden mit positiven gegenüber negativen Lymphknoten. Hier lagen das Gesamt-, das Karzinom-spezifische, das metastasenfreie und PSA-progressionsfreie Überleben in der gesamten Beobachtungszeit jeweils bei 84,2 %, 89,47 %,84,9 % und 59,4 %. Im Gegensatz hatten Patienten mit negativen Lymphknoten besseres Gesamt-, Karzinom-spezifisches, metastasenfreies und PSA-progressionsfreies Überlegen. Diese lagen hier bei jeweils 94,9 %, 97,47 %, 96,6 %, 76,34 %.

Ein signifikanter Unterschied zu Probanden mit negativen Lymphknoten wurde bei einem p-Wert größer 0,001 erwiesen.

Wenn man die Patienten nach der Anzahl der betroffenen Lymphknoten in zwei Gruppen mit ein bis zwei oder mehr als zwei befallenen Lymphknoten unterteilt, ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen dem PSA-progressionsfreien, Gesamtüberleben und dem metastasenfreien Überleben. Das Gesamt-, das PSA-progressionsfreie und das metastasenfreie Überleben betrugen bei ein bis zwei befallenen Lymphknoten 89 %, 63 % und 90,2 % und bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten jeweils 76,1 %, 28 % und 76,1 %. Das Karzinom-spezifische Überleben betrug bei ein bis zwei befallenen Lymphknoten 90,2 % und bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten 87 % und zeigte bei p-Wert von 0,56 keine Signifikanz.

145 (29,8 %) der 487 Patienten mit high risk Prostatakarzinom hatten einen Gleason-Score 8–10. Diese wurden mit zwei anderen Gruppen (Gleason-Score 7b und Gleason-Score kleiner als 7b) verglichen. Die Gruppen GS <7b und 8-10 zeigten einen signifikanten Unterschied der Zehn- Jahren Beobachtungszeit in dem PSA-progressionsfreien, dem Karzinom-spezifischen, dem metastasenfreien und dem Gesamtüberleben. Diese sind für Patienten mit Gleason-Score 8–10 jeweils 56,6 %, 91,7 %, 87,6 % und 88,3 % und für Patienten mit Gleason-Score kleiner 7b 80,7 %, 98,4 %,98 %, 95,1 %. Im Gegensatz zu den Gruppen GS 7b und 8-10 konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Siehe Diagramme 18–21 mit Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve.

In einer ähnlichen Arbeit von Eggener wurde die Karzinom-spezifische Mortalität nach Patientenalter und nach dem pathologischen Gleason-Score untersucht. Hier lag die Mortalität nach zehn Jahren bei einem Gleason-Score 8–10 je nach Alter zwischen 13 % und 18 % (bei Patienten unter 60 Jahren: 15 %, zwischen 60 und 69: 13 % und zwischen 70-79: 18 %) und bei Gleason-Score 7b zwischen 4,4 und 6,6 % (bei Patienten unter 60 Jahren: 5,6 %, zwischen 60 -69: 4,4 % und zwischen 70 und 79: 6,6 %). [26]

In einer anderen Studie von Lau WK wurden Patienten mit einem pathologischem Gleason-Score von 8 bis 10 untersucht. Dabei betrug das Krebs-spezifische Überleben 85 % nach zehn Jahren während des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens 36 % bzw. 67 % betrugen. [61] Tefilli kommt auf ein ähnliches Ergebnis für das progressionsfreie Überleben nach zehn Jahren von 62,5 % bei Patienten mit pathologischer Gleason-Score 8–10. [107]

Eine fünf Jahre und sieben Jahre progressionsfreie Überlebensrate von 71 % bzw. 55 % konnte in der Studie von Mian bei Patienten mit pathologischer Gleason-Score von 8 bis 10 und nur mit radikaler Prostatektomie ohne nachfolgende adjuvante oder neoadjuvante Therapie nachgewiesen werden. [70]

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ähneln den oben zitierten Studien. Aber es ergab sich in der gesamten Beobachtungszeit ein besseres Karzinom-spezifisches Überleben als in den oben erwähnten Studien, während das progressionsfreie Überleben im Durchschnitt eher schlechter ist. Die Studie von Mian zeigte ein schlechteres progressionsfreies Überleben nach sieben Jahren bei Patienten mit radikaler Prostatektomie und ohne weitere adjuvante Therapie. Dieser Ergebnisunterschied könnte am ehesten in der adjuvanten Therapie liegen, die viele Patienten in den anderen Studien erhielten. Bei Patienten mit Hochrisiko scheinen adjuvante Therapien daher sinnvoll.

Ein positiver Resektionsrand (R1) nach radikaler Prostatektomie liegt bei high-risk-Prostatakarzinom-Patienten in verschiedenen Stadien zwischen 22 % [34] und [87] 61 %. Dies bedeutet ein signifikant erhöhtes biochemisches Rezidivrisiko und somit eine schlechte onkologische Prognose, wie zahlreiche Studien belegen. [112,117] In einer Publikation von Swindle P. et al. konnte ein progressionsfreies Überleben bei R1-Patienten bei 58 % +/- 12

% im Gegensatz zu 81 % +/- 3 % für Patienten mit R0 nachgewiesen werden. Bei Ausschluss der adjuvanten Therapie konnte er keinen signifikanten Unterschied nachweisen. [106]

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikanten Unterschiede des progressionsfreien, des Karzinom-spezifischen, des metastasenfreien und des Gesamtüberleben in den Gruppen R1 und R0 nachgewiesen werden. Dies könnte daran liegen, dass die meisten Patienten eine postoperative adjuvante Therapie erhalten haben. Die Auswirkungen dieser Therapie auf das Endergebnis waren nicht Teil der Studie. Damit stimmt sie mit dem Ergebnis von Swindle P. et al. Überein. [106] Die aktuelle deutsche Leitlinie empfehlt bei Patienten mit R1 nach Prostatektomie eine adjuvante perkutane Strahlentherapie. In einer Metaanalyse von Morgan PC. zeigte sich eine Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 53 % bei Patienten mit R1 und anschließender postoperativer adjuvanter Strahlentherapie. [73]

Beim Vergleich der Ergebnisse mit der Auswertung in den Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich eine signifikante Risikozunahme bei Patienten mit PSA größer 20, Gleason Score 8–10, positiven Lymphknoten sowie zunehmender Zahl positiver Lymphknoten. Beim positiven postoperativen Randschnitt ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit R1 und R0.

Die Kombination von zwei oder drei der Risikofaktoren (PSA> 20, Gleason-Score >7 und positive Lymphknoten) hat einen zunehmend schlechten Einfluss auf das Überleben.

Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert größer 20, einem Gleason Score von 8 bis 10 und mit positiven Lymphknoten haben das höchste Risiko. Diese Patienten haben in der Gesamtbeobachtungszeit von zehn Jahren ein PSA-progressionsfreies, metastasenfreies, Karzinom-spezifisches und Gesamtüberleben von jeweils 22,7 %,77,3 %, 81,8 % und 81,8 %.

Für solche Patienten ist am sinnvollsten, eine adjuvante Therapie mit engmaschiger und regelmäßiger Kontrolle bei Ihrem Urologen zu erhalten. Somit kann das klinische und laborchemische Rezidiv frühzeitig erkannt werden und anschließend das tumorspezifische Überleben verlängert werden.

Es muss hier noch berücksichtigt werden, dass das onkologische Ergebnis in dieser Arbeit nicht nur auf der radikalen Prostatektomie basiert. Zusätzlich erhielten 156 (32,0 %) Patienten eine Strahlentherapie, 155 (31,8 %) Patienten eine antihormonelle Therapie und

55 (11,2 %) beide Therapien. Diese Therapien erhielten die Patienten als adjuvante oder Salvage-Therapie.

Die funktionellen postoperativen Ergebnisse umfassten die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion. Die erektile Dysfunktion wurde aufgrund großer Schwankungen bei der Patientenzahl im Zeitverlauf schlecht erfasst. Viele Patienten füllten die Fragebögen nicht regelmäßig oder nur unvollständig aus. Aus diesem Grund wurde auf die statistische Auswertung der erektilen Dysfunktion verzichtet.

Für die Harninkontinenz wurde die Anzahl der gebrauchten Vorlagen als Marker genutzt. Die Patienten wurden nach der Anzahl von benötigten Vorlagen in drei Kategorien eingeteilt. Kontinente, leicht inkontinente und inkontinente Patienten mit jeweils null bis einer, einer bis zwei und mehr als zwei gebrauchten Vorlagen am Tag. Sie wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Innerhalb dieser Zeit stellte sich eine signifikante Verbesserung der Inkontinenz ($p > 0,001$) heraus bei Zunahme der Anzahl der Patienten, die keine oder wenige Vorlagen pro Tag benötigten.

Die Kontinenzrate mit einer bis keiner benötigten Vorlagen pro Tag stieg im Laufe der Beobachtungszeit von 60 % nach drei Monaten auf 80 % nach zwei Jahren an. Hier erweist sich der zeitliche Abstand von der Operation als wichtiger Faktor für die Wiedererlangung der Kontinenz.

Mit dem IPSS-Fragebogen wurden die Patienten bezüglich ihrer Miktionssymptome befragt. Die meisten Patienten gaben milde Symptome (0-7 Punkte) an, die sich auch im Verlauf der Beobachtungszeit von 59 % nach drei Monaten zu 74 % nach einem Jahr verbesserte und nach zwei Jahren nochmal ein wenig änderte. Nur wenige Patienten 2,9 % gaben nach zwei Jahren noch schwere Symptome (20-35 Punkte) an. Circa ein Viertel hatte eine mittlere Miktionsbeschwerden (8-19 Punkte). Die meisten Patienten zeigten sich nach zwei Jahren bei der Bewertung ihrer Lebensqualität hinsichtlich der Harntrakt-Symptomatik zufrieden. Nur wenige Patienten, ca. 5,3 %, waren mit der Situation überwiegend unzufrieden oder beschrieben sie als schlecht (Angabe 4,5 und 6 in Tabelle 15). Ein Vergleich der Patienten nach drei Monaten und zwei Jahren zeigt, dass die Zufriedenheit mit zunehmendem Zeitabstand von der Operation steigt.

Aufgrund eines fehlenden Standards für die Erfassung und der uneinheitlichen Definition der Harninkontinenz erschien es uns nicht sinnvoll, diese Ergebnisse mit anderen Arbeiten zu vergleichen.

In einer ähnlichen Arbeit von Sacco E. zeigte sich eine soziale Kontinenz (0-1 gebrauchte Vorlage pro Tag) von 83 % innerhalb von zwei Jahren. [89] Eine andere Arbeit von Lavery bei high-risk-Patienten mit nervensparender Operation berichtet über 78 % Kontinenz bei einer medianen Beobachtungszeit von 13 Monaten. [62] In anderen Studien schwankt die Kontinenzrate über ein Jahr zwischen 96 % und 71 %. [33]

In der Arbeit von Resnick wurden Patienten zwischen 55 und 74 Jahre nach radikaler Prostatektomie und primärer Strahlentherapie bezüglich der funktionellen Ergebnisse miteinander verglichen. Hier wurde eine Inkontinenzrate von 10 % zwei Jahre nach der Operation beschrieben. Die Patienten in dieser Studie sind relativ jünger als in der vorliegenden Arbeit. Das zunehmende Alter zum Zeitpunkt der Operation ist ein wichtiger Faktor bei der Betrachtung der Inkontinenz. Jung operierte Patienten haben eine deutlich bessere Prognose zur Wiedergewinnung der Kontinenz als vergleichbare ältere Patienten. [85]

Insgesamt erwies sich der zeitliche Abstand zur Operation als der wichtigste Faktor zur Wiederherstellung der Kontinenz.

5 Fazit

Für Patienten mit Prostatakarzinom gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten, um ein gutes onkologisches Ergebnis zu bekommen. Die Entscheidung für die optimale Therapiestrategie ist für Patienten mit high-risk-Prostatakarzinom aufgrund der hohen Rezidivrate und der tumorspezifischen Mortalität erschwert. Ziel dieser Arbeit war es, die onkologischen sowie funktionellen Ergebnisse nach der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit der Diagnose ‚high-risk-Prostatakarzinom' als Qualitätskontrolle mit anderen ähnlichen Arbeiten zu vergleichen.

Es wurden insgesamt 489 Patienten mit high-risk-Kriterien untersucht, die im Prostatazentrum des Klinikums Fulda radikal prostatektomiert wurden.

Die Beobachtungszeit betrug zehn Jahre mit einem Median von 48,8 Monaten (Range: 1,03–128,23) und einem von Mittelwert 53,42 Monaten (Standardabweichung: ± 30,54). 113 (23,55 %) Patienten hatten einen PSA-Wert größer 20, 133 (27,2 %) Patienten hatten positive Lymphknoten, 145 (29,8 %) hatten einen pathologischen Gleason Score 8-10 und 123 (25,3 %) Patienten hatten einen positiven Randschnitt. Das progressionsfreie, metastasenfreie, Karzinom-spezifische und Gesamtüberleben wurde jeweils mit den o.g. Kriterien in Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und in bzgl. seiner Signifikanz geprüft.

Ein PSA-Wert größer 20, ein Gleason Score 8–10 und positive Lymphknoten haben einen negativen Einfluss auf das onkologische Ergebnis und die Patienten haben eine schlechtere Prognose.

Ein signifikanter Unterschied bei Probanden mit positivem (R1) und negativem (R0) Resektionsrand sowie GS (7b) und GS (8-10) konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Bezüglich der Kontinenz als funktionellem Ergebnis konnte der überwiegende Teil der Patienten (79,73 %) die Kontinenz innerhalb von zwei Jahren nach der Operation wiedererlangen. So erweist sich der zeitliche Abstand von der Operation als ein wichtiger Faktor zur Wiederherstellung der Kontinenz. Die Mehrheit der Patienten (82,4 %) ist nach dem zweiten postoperativen Jahr sehr zufrieden bis überwiegend zufrieden mit ihrer Lebensqualität bezüglich der Inkontinenz.

Die radikale Prostatektomie ist eine sinnvolle und potente Therapieoption bei Patienten mit high-risk-Kriterien mit guten onkologischen und funktionellen Ergebnissen. Unsere Ergebnisse sind möglich mit anderen großen Studien, sodass die Qualität der radikalen Prostatektomie in der Klinik für Urologie als sehr gut eingestuft werden kann.

6 Zusammenfassung

Für die vorliegende Arbeit wurden die klinischen Verläufe von 489 Patienten ausgewertet, die zwischen 2004 und 2014 im Klinikum Fulda operativ mit radikaler Prostatektomie therapiert wurden. Das Follow-up betrug im Median 48,8 (Range: 1,03–128,23) Monate und im Mittel 53,42 (Standardabweichung: ± 30,54) Monate. Alle Patienten hatten ein High-Risk-Prostatakarzinom mit folgenden Kriterien: PSA > 20, Gleason-Score > 7 und/oder histopathologisches Stadium ≥ pT3a. Das Ziel dieser Arbeit war es, die onkologischen sowie funktionellen Ergebnisse nach der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit der Diagnose ‚high-risk-Prostatakarzinom' als Qualitätskontrolle mit anderen ähnlichen Arbeiten zu vergleichen.

Bezüglich der onkologischen Ergebnisse wurde das PSA-progressionsfreie, metastasenfreie, Karzinom-spezifische und Gesamtüberleben sowohl der gesamten Verläufe als auch in Bezug auf Resektionsrand, Lymphknoten-status und -zahl, Gleason-score und präoperative PSA-Wert ermittelt. Ein signifikanter Unterschied zeigten das PSA-progressionsfreie, metastasenfreie, Karzinom-spezifische und Gesamtüberleben bei positiven und negativen Lymphknoten n (pN1 in zehn Jahren Follow-up: 59,4%, 84,9%, 89,47%, 84,2%, pN0 in zehn Jahren Follow-up: 76,34%, 96,6%, 97,47%, 94,9%, pN1 in fünf Jahren Follow-up: 72,2%, 88,7%, 92,5%, 89,5 %, pN0 in fünf Jahren Follow-up: 88,7%, 97,5%, 98,3%, 96,6%), GS 6-7a und 8-10 (GS 6-7a in zehn Jahren Follow-up: 80,7%, 98%, 98%, 95,1%, GS 8-10 in zehn Jahren Follow-up: 56,6%, 87,6%, 91,7%, 88,3%, GS 6-7a in fünf Jahren Follow-up: 91%, 98% 98,4%, 97,1%, GS 8-10 in fünf Jahren Follow-up: 72,4%, 89,7%, 93,1%, 91,03%), präoperativem PSA Wert > 20 und ≤ 20(PSA > 20 in zehn Jahren Follow-up: 55,7 %, 87,61 %, 90,3%, 83,2 %, PSA ≤ 20 in zehn Jahren Follow-up: 76,44 %, 95,4 %, 96,7%, 94,5%, PSA > 20 in fünf Jahren Follow up: 75,2 %, 92 %, 92,9%, 88,5 %, PSA ≤ 20 in fünf Jahren Follow-up: 82,9 %, 96,2 %, 97,8% 96,4 %). Auch beim Vergleich von 1-2 zu > 2 befallene Lymphknoten gab es signifikante Unterschiede bezüglich des PSA-progressionsfreien, metastasenfreien, und Gesamtüberlebens (1-2 LK in zehn Jahren Follow-up: 63 %, 90,2 %, 89 %, > 2 LK in zehn Jahren Follow-up: 28 %, 76,1 %, 76%, 1-2 LK in fünf Jahren Follow-up: 82,9 %,92,7 %, 97,7% > 2 LK in fünf Jahren Follow-up: 52,2 %, 78,3 %, 84,8%), während das Karzinom-spezifische Überleben keinen signifikanten Unterschied zeigte (zehn Jahren Follow-up bei 1-2 LK: 90,2% und >2 LK: 87%, fünf Jahren Follow-up bei 1-2 LK: 92,7 und >2 LK: 91,3%). Ebenso konnten

keine signifikanten Unterschiede zwischen positivem und negativem Resektionsrand, sowie GS 7b und 8-10 nachgewiesen werden. (das PSA-progressionsfreie, Karzinom-spezifische, metastasenfreie und Gesamtüberleben bei R1 in zehn Jahren Follow-up : 68 %, 94,3 %,91,9 %,89,4 % und in fünf Jahren Follow-up: 85,2 %, 95,9 %, 92,7 %,93,5 % und bei R0 in zehn Jahren Follow-up: 73,1 %, 95,6 %, 94,2 %, 92,9 % und in fünf Jahren Follow-up: 81,1 %, 97 %, 96,2 %, 95,1 %, das PSA-progressionsfreie, Karzinom-spezifische, metastasenfreie und Gesamtüberleben bei GS 7b in zehn Jahren Follow-up: 71,1 %, 92,8 %, 90,7 %, 89,7 % und in fünf Jahren Follow-up: 84,5 %, 95,9 %, 94,8 %, 93,8 %)

Bezüglich der funktionellen Ergebnisse wurden die postoperative Inkontinenz und Erektile Dysfunktion ausgewertet. Da nicht genug Daten für die erektile Dysfunktion zur Verfügung standen und die Patienten nicht nervenerhaltend operiert wurden, wurde auf die Diskussion der Bewertung verzichtet. Die Inkontinenz und Patientenzufriedenheit besserten sich im Laufe der Beobachtungszeit von zwei Jahren deutlich. (Siehe Tabelle 16 und 17)

Sowohl die onkologischen als auch die funktionellen Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen großen Studien. Dies belegt zum einem, dass die radikale Prostatektomie bei Patienten mit der Diagnose high-risk-Prostatakarzinom ein sinnvolles Therapieverfahren mit guten onkologischen und funktionellen Ergebnissen ist. Zum anderen zeigen die Ergebnisse, dass die Qualität der radikalen Prostatektomie bei high-risk-Prostatakarzinom vergleichbar ist mit anderen großen Studien.

Literaturverzeichnis

1. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. Journal of Urology 2004;171(6 Pt 1):2122-7
2. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. Journal of Urology 2004;171(6 Pt 1):2122-7
3. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. Jpn J Clin Oncol 2006;36(12):789-93.
4. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schroder F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. Eur Urol 2009;55(6):1321-30
5. Böcker, Denk, Heintz, Höfler, Kreipe, Moch, Pathologie. Auflage 5 2012; S 746.
6. Bootsma AM1, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol. 2008 Dec;54(6):1270-86. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.033. Epub 2008 Mar 24.
7. Borboroglu PG1, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. J Urol. 2001 Sep;166(3):866-70.
8. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospadarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbro JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):995-1000
9. Bratt O1, Drevin L2, Akre O2, Garmo H2, Stattin P2. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst. 2016 Jul 10;108(10). pii: djw110. doi: 10.1093/jnci/djw110. Print 2016 Oct.
10. Burnett AL, Allaf ME, Bivalacqua TJ. Erythropoietin promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective analysis. J Sex Med. 2008;5:2392–2398
11. Carter HB1, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.

12. Catalona WJ1, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998 May 20;279(19):1542-7.
13. Catalona WJ1, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994 May;151(5):1283-90.
14. Coley CM1, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):394-406.
15. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR: Compara - tive risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized pros - tate cancer. Cancer 2010; 116: 5226–34.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 Sep 16; 280(11):969-74.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 1995 Jul; 154(1):131-8.
18. Daneshmand, S., M. L. Quek, et al. (2004). "Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results." J Urol 172(6 Pt 1): 2252-5.
19. DARKO KROEPFL HEINRICH LOEWEN ULLA ROGGENBUCK MICHAEL MUSCH VIRGILIUS KLEVECKA. Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. Accepted for publication 3 January 2006
20. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999;353(9149):267-72

21. Denberg TD, Glode LM, Steiner JF, Crawford ED, Hoffman RM: Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. BJU Int 2006; 98: 335–40.
22. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.Konsultationsfassung. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 0.5.0 (Konsultationsfassung) – September 2017
23. Djavan B, Waldert M, Zlotta A (2001) Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol 166: 856–60
24. Dragan Ilic Sue M. Evans Christie Ann Allan Jae Hung Jung Declan Murphy Mark Frydenberg, Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review, 24 October 2017
25. Edamura K, Saika T, Senoh T, et al. Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. Acta Med Okayama 2005;59(5):195-9.
26. Eggener SE1, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol. 2011 Mar;185(3):869-75. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.057. Epub 2011 Jan 15.
27. Eichler K1, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006 May;175(5):1605-12.
28. Elizabeth M. Masko, Emma H. Allott, and Stephen J. Freedland* The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? Eur Urol. 2013 May; 63(5): 810–820.
29. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr, Amin MB, Egevad LL. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology(ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29:1228–42. doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
30. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016;40(2):244-52

31. Etminan M1, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Mar;13(3):340-5.
32. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M,Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H: Retropubic, laparoscopic, and robotassisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol (2009) 55: 1037–63
33. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. (2012) Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 62:405-417
34. Freedland, S.J., et al., Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer, 2007. 109(7): p. 1273-1278
35. Froehner M1, Scholz A, Koch R, Hakenberg OW, Baretton GB, Wirth MP. Competing mortality contributes to excess mortality in patients with poor-risk lymph node-positive prostate cancer treated with radical prostatectomy. Urol Int. 2012;89(2):148-54. doi: 10.1159/000339279. Epub 2012 Jul 19.
36. Gervasi LA1, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. J Urol. 1989 Aug;142(2 Pt 1):332-6.
37. Guo R, Cai L, Fan Y, Jin J, Zhou L, Zhang K. Magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates with low-risk prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18(3):221-8
38. H. Shimizu, R. K. Ross, L. Bernstein, R. Yatani, B. E. Henderson, and T. M. Mack. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer. 1991 Jun; 63(6): 963–966.
39. Haas GP1, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol. 2008 Feb;15(1):3866-71.
40. Haffner MC, Landis PK, Saigal CS, Carter HB, Freedland SJ (2005) Health-related quality-of-life outcomes after anatomic retropubic radical prostatectomy in the phosphodiesterase type 5 ERA: impact of neurovascular bundle preservation. Urology 66:371-376
41. Hautmann R, Huland H (2014): Urologie. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag. Seite 222.

42. Hebert JR1, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. J Natl Cancer Inst. 1998 Nov 4;90(21):1637-47.
43. Hebert JR1, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. J Natl Cancer Inst. 1998 Nov 4;90(21):1637-47.
44. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011
45. Helpap B1, Klöppel G. Neuroendocrine carcinomas of the prostate and urinary bladder: a diagnostic and therapeutic challenge. Virchows Arch. 2002 Mar;440(3):241-8. Epub 2002 Jan 29.
46. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. Urology 2007;69(3):520-5
47. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. Radiother Oncol 2007;84(2):114-20
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update. Rapid Report. Auftrag N10-01. Version 1.0. 2010 [cited: 2011 Jun 23]. Available from: http://www.iqwig.de/download/N1001_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf
49. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung,Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 5.0 – April 2018 Seite 52
50. John W Yaxley, Geoffrey D Coughlin, Prof Suzanne K Chambers, Stefano Occhipinti, Hema Samaratunga, Leah Zajdlewicz, Nigel Dunglison, Prof Rob Carter, Scott Williams, Diane J Payton, Joanna Perry-Keene, Prof Martin F Lavin, Prof Robert A Gardiner, AM MD Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study, July 26, 2016
51. Johns LE1, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int. 2003 Jun;91(9):789-94.

52. K. Herkommer, C. Schmidt, J.E. Gschwend. Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“. Probleme der Identifikation von Risikofamilien. July 2011, Volume 50, Issue 7, pp 813–820.
53. Kawakami S, Hyochi N, Yonese J et al. Three-dimensional combination of transrectal and transperineal biopsies for efficient detection of stage T1c prostate cancer. Int J Clin Oncol (2006) 127–132.
54. Kendirci M, Bejma J, Hellstrom WJ (2006) Update on erectile dysfunction in prostate cancer patients. Current opinion in urology 16:186-195
55. Klingler HC LW (2007) Fortschritte in der radikalen Prostatektomie: Offene Methode - roboterassistierte Methode nach dem DaVinci-System. Journal für Urologie und Urogynäkologie 14 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Österreich):11-13
56. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;28(1):126-31
57. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005;23(32):8165-9
58. Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Prostata C61 http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html
59. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. 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 2004;58(1):25-33
60. L Püllen 1, B Hadaschik 2, D Eberli 3, T H Kuru 4 5 [Fusion Biopsies for Primary Diagnosis of Prostate Cancer: Implementation, Benefits, and Clinical Aspects] Urologe A.2019 May;58(5):504-510. doi: 10.1007/s00120-019-0889-2.
61. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. J Urol. 2002;167:117–122.
62. Lavery HJ, Nabizada-Pace F, Carlucci JR, Brajibord JS, Samadi DB. Nerve-sparing robotic prostatectomy in preoperatively high-risk patients is safe and efficacious. Urol Oncol 2012; 30: 26–32
63. Lawrentschuk N1, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-

specific antigen levels. BJU Int. 2009 Mar;103(6):730-3. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08205.x. Epub 2009 Jan 14.

64. Lin PH1, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. BMC Med. 2015 Jan 8;13:3. doi: 10.1186/s12916-014-0234-y.
65. Loch T1, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Küppers F, Retz M, Lehmann J, Yfantis E, Evans M, Tsarev V, Stöckle M. [Improvement of transrectal ultrasound. Artificial neural network analysis (ANNA) in detection and staging of prostatic carcinoma]. Urologe A. 2000 Jul;39(4):341-7.
66. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 1997;349(9056):906-10
67. McNeal 1988 MCNEAL, J. E.: Normal histology of the prostate. In: Am J Surg Pathol 12 (1988), S. 619–633
68. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, et al. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced N0M0 prostate cancer. Urol Int 2010;85(2):166-72.
69. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J., 3rd The histology and prognosis of prostatic cancer. J Urol. 1967;97:331
70. Mian BM, Troncoso P, Okihara K et al. Outcome of patients with Gleason score 8 or higher prostate cancer following radical prostatectomy alone. J Urol 2002; 167: 1675–80
71. Michael S.Cookson, Urologische Chirurgie, Kapitel 65 - Anatomie und Grundlagen der Prostatektomie 2017, Pages 347-352
72. Mikuz G. Histologic classification of prostate cancer. Anal Quant Cytopathol Histpathol. 2015 Feb;37(1):39-47.
73. Morgan, S.C., et al., Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol, 2008. 88(1): p. 1-9.
74. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M, III, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(1):3-19
75. Morrissey C1, Watson RW. Phytoestrogens and prostate cancer. Curr Drug Targets. 2003 Apr;4(3):231-41.
76. Mulhall JP. Defining and reporting erectile function outcomes after radical prostatectomy: challenges and misconceptions. J Urol.2009;181:462–471

77. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. Urology 2004;64(1):101-5
78. Neil E Fleshnera,*'Correspondence information about the author Neil E Fleshner, Maryellen O'Sullivanb, Cheryl Premdassb, William R Fairb. Clinical significance of small (less than 0.2 cm3) hypoechoic lesions in men with normal digital rectal examinations and prostate-specific antigen levels less than 10 ng/mL. Urology. 1999 Feb;53(2):356-8.
79. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC, Brendler CB, Walsh PC. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol. 1988 Apr; 139(4):766-72.
80. Ozasa K1, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A; JACC Study Group. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. Cancer Sci. 2004 Jan;95(1):65-71.
81. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004;5(2):101-6
82. Paulo Gontero, Martin Spahn*, Bertrand Tombal†, Pia Bader‡, Chao-Yu Hsu§, Giansilvio Marchioro¶, Bruno Frea††, Kathy Van Der Eeckt§, Burkhard Kneitz*, Detlef Frohneberg‡, Alessandro Tizzani, Hendrik Van Poppel§ and Steven Joniau. Is there a prostate-specific antigen upper limit for radical prostatectomy?
83. Pezaro C1, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA. Intern Med J. 2014 May;44(5):433-40. doi: 10.1111/imj.12407.
84. Prostatakrebs (Prostatakarzinom) Robert Koch Institut. Stand: 17.12.2019 https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html
85. Resnick MJ1, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jan 31;368(5):436-45. doi: 10.1056/NEJMoa1209978.
86. Richman JM, Carter HB, Hanna MN, Murphy JD, Rowlingson AJ, Andrews RA, Wu CL. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. Urology 2006;67(6):1224-8

87. Riva, I.M.d.l., et al., Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de seguimiento. Arch Esp Urol, 2004. 57(7): p. 679-692.
88. Roehrborn CG1, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. Urology. 1996 Mar;47(3):347-52.
89. Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Fracalanza S, Betto G, Pagano F, et al. (2006) Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. BJU International 97:1234-1241
90. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, et al. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. Asian J Androl 2006;8(5):555-61.
91. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, Levine M. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol 2005;23(6):1192-9
92. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL et al (2002) Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. Cancer 95:1773–1785
93. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der KT, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. The New England journal of medicine 2009;360(13):1320-8
94. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE: Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2008;54:344–352.
95. Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. 2009.
96. Scutellari PN1, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. [Metastatic bone disease. Strategies for imaging]. Minerva Med. 2003 Apr;94(2):77-90.
97. Shannon RL1, Ro JY, Grignon DJ, Ordóñez NG, Johnson DE, Mackay B, Têtu B, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A clinicopathologic study of 12 patients. Cancer. 1992 Jun 1;69(11):2676-82.
98. Siddiqui MM1, Rais-Bahrami S2, Turkbey B3, George AK4, Rothwax J4, Shakir N4, Okoro C4, Raskolnikov D4, Parnes HL5, Linehan WM4, Merino MJ6, Simon RM7,

Choyke PL3, Wood BJ8, Pinto PA8. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA. 2015 Jan 27;313(4):390-7. doi: 10.1001/jama.2014.17942.

99. Sobin, L. H.; Gospodarowicz, M. K.; Wittekind, C (eds.), TNM Classification of Malignom Tumours, 8th ed. Hoboken. Wiley-Blackwell 2017

100. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, Seguin P, Tollon C, Molinier L, Bachaud J, Joffre F, Plante P. Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvic phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer: a prospective study. Urology 2001;58(2):228-32

101. Spahn M1, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, Kneitz B, Hsu CY, Van Der Eeckt K, Bader P, Frohneberg D, Tizzani A, Van Poppel H. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. Eur Urol. 2010 Jul;58(1):1-7; discussion 10-1. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.001. Epub 2010 Mar 17.

102. Specific Changes in a Post-Radical Prostatectomy Model of Erectile Dysfunction. The Journal of Urology 169:1175-1179

103. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987 Oct 8;317(15):909-16.

104. Stenman UH1, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res. 1991 Jan 1;51(1):222-6.

105. Sunny L, Hopfgarten T, Adolfsson J, Steineck G (2007) Economic conditions and marriage quality of men with prostate cancer. BJU Int 99:1391–1397

106. Swindle, P., et al., Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J. Urol, 2005. 174(3): p. 903-907.

107. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Banerjee M, Sakr W, Grignon D, Wood DP, Jr, Pontes JE. Role of radical prostatectomy in patients with prostate cancer of high Gleason score. Prostate. 1999;39:60–66.

108. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007;10(2):127-36

109. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. J Urol 2006;175(6):2011-7

110. Torre LA1, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262. Epub 2015 Feb 4.

111. User HM, Hairston JH, Zelner DJ, McKenna KE, McVary KT (2003) Penile Weight and Cell Subtype

112. Van Poppel, H., et al., Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. Eur. Urol, 2000. 38(4): p. 372-379.

113. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N, Ulchaker J, Klein EA, Ciezki JP: Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. Urology (2010) 76: 1251−1257

114. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M, Tuerk I, Koenig P, Martinez-Pineiro L, Janetschek G, Guillonneau B. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. Lancet Oncol (2009) 10: 475−80

115. Walsh DL1, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. Urol Oncol. 2009 Jul-Aug;27(4):352-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.12.010. Epub 2008 Apr 24.

116. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. AJR Am J Roentgenol 2006;186(3):743-8

117. Ward, J.F., et al., Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU. Int, 2005. 95(6): p. 751-756.

118. Wertz K1, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. Arch Biochem Biophys. 2004 Oct 1;430(1):127-34.

119. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol. 2007 Aug; 178(2):493-9; discussion 499.

120. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al.: Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol 2010; 28: 1508–13.

121. Zwergel U1, Suttmann H, Schroeder T, Siemer S, Wullich B, Kamradt J, Lehmann J, Stoeckle M. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA> or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1058-65. Epub 2007 Mar 28.

LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name:	Ba-khmais
Vorname:	Salem
Geburtsdatum:	07/01/1987
Geburtsort:	Jemen- Hadramout
Familienstand:	Ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulische Ausbildung

1992-1997:	Grundschule in Almallahy Schule Hadramout-Jemen
1998-2005:	Gymnasium Ghayl Ba Wazir Hadramout-Jemen
2005-2006:	Abitur Ghayl Ba Wazir Hadramout-Jemen
2007:	Einreise nach Deutschland, Absolvenz eines Deutschsprachkurses
2008:	Studienkolleg an der Universität Marburg

Studium

2009 -2015:	Medizinstudium an der Universität Marburg
2015-2016:	Praktisches Jahr im Klinikum Fulda
2016:	Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Marburg

Beruflicher Werdegang

Okt.2016 –Sep.2017:	Assistenzarzt in der Unfall- und Allgemeinchirurgie in Elisabethkrankenhaus Kassel
Seit Nov.2017:	Assistenzarzt in der Allgemeinchirurgie Marienkrankenhaus in Kassel

Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität waren die Herren und Damen Professoren und Professorinnen: Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Basler, Bartsch, Baum, Becker, Christiansen, Daut, Feuser, Görg, Grimm, Gress, Hellinger, Hertl, Hesse, Hofmann, Kälble, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lill, Maier, Moll, Moosdorf, Neubauer, Neumüller, Oertel, Plant, Renz, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Seitz, Sekundo, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Hr. Prof. Dr. med. Tilman Kälble für die Überlassung des Themas, der Ermöglichung dieser Arbeit und die freundliche Betreuung und Geduld über einen langen Zeitraum.

Des Weiteren danke ich allen beteiligten niedergelassenen nachbetreuenden Urologinnen und Urologen, besonders der urologischen Gemeinschaftspraxis Fulda, für die enge Zusammenarbeit bei den Nachsorgeuntersuchungen und der Erhebung der Nachsorgedaten.

Für die freundliche statistische Beratung bedanke ich mich herzlichst bei Dr. Sabrina Inez Weller, Dr. Brandon Greene und PD Dr. Hans-Helge Müller.

Nicht Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich bei dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.