

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Hartung)

Der Stellenwert der neoadjuvanten Hormontherapie vor radikaler Prostatektomie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.
Eine retrospektive Analyse.

Michael Alschibaja

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Breul
2. Univ.-Prof. Dr. R. Hartung

Die Dissertation wurde am 25.05.200 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2000 angenommen.

**Meiner Familie
in Dankbarkeit gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis:

Seite:

<u>A.</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.	<i>Die Prostata</i>	2
1.1	Anatomie	2
1.2	Aufbau und Feinstruktur	2
1.3	Funktion der Prostata	4
1.4	Hormonelle Regulation	4
2.	<i>Das Prostatakarzinom</i>	6
2.1	Epidemiologie und Ätiologie	6
2.1.1	Karzinogenese	7
2.1.2	Tumorbiologie	8
2.2	Pathologie	10
2.2.1	Klassifikation der Prostatakarzinome	10
2.2.2	Grading	11
2.2.3	Formen des Prostatakarzinoms	12
2.3	Diagnostik	13
2.3.1	Digital rektale Untersuchung (DRE)	13
2.3.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	14
2.3.3	Sonographie	15
2.3.4	CT und MRT	17
2.3.5	Knochenszintigraphie	17
2.3.6	Staging	18
2.4	Therapie	20
2.4.1	Radikale Prostatektomie (RP)	20
2.4.2	Radiotherapie	21
2.4.3	Neoadjuvante Hormontherapie	22

<u>B.</u>	<u>MATERIAL UND METHODE</u>	23
1.	Ziel der Arbeit	23
2.	Datenmaterial und Patientengut	23
3.	Statistische Auswertung	24
<u>C.</u>	<u>ERGEBNISTEIL</u>	26
<i>1.</i>	<i>Erfasste Patientendaten</i>	26
1.1	Präoperative Daten	26
1.2	Perioperative Daten	30
1.3	Histologische Daten	39
1.4	Nachsorge Daten	45
<i>2.</i>	<i>Vergleichende Statistik</i>	52
2.1	Kaplan Meier Überlebensraten und Log-Rank Test	52
2.2	Boxplot und Mann-Whitney Test	74
2.3	Kreuztabellen und Chi-Quadrat Test	78
2.4	Korrelationen und Spearman-Rho Test	84
<u>D.</u>	<u>DISKUSSION</u>	85
<u>E.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	101
<u>F.</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	102
<u>G.</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	107
<u>H.</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	109
<u>I.</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	123

A. EINLEITUNG:

Mit steigendem Alter der Bevölkerung hat sich das Prostatakarzinom inzwischen zum zweithäufigsten malignen Tumor beim Mann entwickelt [52]. In Amerika übertrifft es bereits das Bronchialkarzinom als den häufigsten diagnostizierten Tumor und stellt in den Industrieländern die zweithäufigste, auf der gesamten Welt die fünfhäufigste Todesursache dar. Hinsichtlich Morbidität sowie Mortalität war in den letzten Jahren eine steigende Tendenz zu verzeichnen.

Nach den Ergebnissen verschiedener Studien [64, 65] herrscht heute weitgehende Einigkeit über die radikale Prostatektomie als Therapie der Wahl beim lokalisierten Prostatakarzinom. Nach Witjes et al. [98] muß bei 25% der radikal operierten Patienten aufgrund eines präoperativen Understaging nach der Operation mit Resttumorgewebe oder mit Mikrometastasen in den pelvinen Lymphknoten gerechnet werden. Der Umstand, daß Tumor zurückbleibt, ist prinzipiell mit einer ungünstigeren Prognose verbunden, und Patienten mit positivem Schnittrand weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit für sowohl lokal wie auch systemische Rezidive auf. Dies gab Anstoß zur Einführung der „neoadjuvanten Hormontherapie“. Eine zeitlich limitierte Hormonbehandlung vor der radikalen Prostatektomie soll die Rate der organbegrenzten Tumore erhöhen (Downstaging) und die Rate an positiven Schnitträndern verringern, wodurch es dann zu einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und in weiterer Folge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit kommen sollte. Die bekannte Wirkung des Androgenentzuges auf normales, hyperplastisches wie auch neoplastisches Prostatagewebe soll durch den Effekt des "Downsizing" die Operabilität verbessern, den Blutverlust minimieren, lokal fortgeschrittene Karzinome resektabel machen und evtl. vorhandene okkulte Mikrometastasen behandeln.

Zielsetzung dieser Arbeit ist die oben beschriebenen Erwartungen an die neoadjuvante Hormontherapie an eigenem Patientengut zu prüfen.

1. Die Prostata:

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit soll auf die Anatomie der Prostata, sowie auf ihre Feinstruktur, Funktion und hormonellen Regulation eingegangen werden.

1.1 Anatomie:

Die Prostata (Vorsteherdrüse, nach Prostates = gr. Vorsteher) als Teil der männlichen Geschlechtsorgane bildet zusammen mit Hoden, Nebenhoden, Samenleiter, Bläschendrüsen und Bulbourethraldrüsen eine funktionelle Einheit. Sie ist ein muskel- und bindegewebereicher Drüsenkörper, der bis zur Geschlechtsreife Kastaniengröße und ein Gewicht von etwa 20 g erreicht.

Mit ihrer Basis liegt die Prostata dem Blasengrund an, mit ihrer Spitze dem Diaphragma urogenitale. Dabei umgreift sie auf einer Länge von ca. 3.5 cm ringförmig die Harnröhre. Ihre Vorderseite ist der Symphyse, ihre Rückseite dem Rektum zugewandt, von dem sie nur durch eine dünne Bindegewebeschicht, die sogenannte Denonvilliersche Faszie, getrennt wird [56]. Diese Faszie wirkt auch als natürliche Barriere gegen die Ausbreitung eines Prostatakarzinoms in das Rektum per continuitatem.

1.2 Aufbau und Feinstruktur:

Der Drüsenkörper der Prostata besteht aus 30-40 tubuloalveolären Drüsen, die in ein Stroma aus Bindegewebe und glatter Muskulatur eingelagert sind. Das Bindegewebe ist an der Drüsenoberfläche verstärkt, wodurch ihre kompakte Beschaffenheit bedingt ist. Die traubenförmigen Einzeldrüsen münden jeweils in der Nähe des Samenhügels in die Harnröhre ein, wo auch die Samenleiter (Spritzgänge) enden, nachdem sie sich vorher mit den Ausführungsgängen der Bläschendrüsen vereinigt haben. Die Prostata besitzt eine ausgeprägte Gefäßversorgung, die charakterisiert ist durch weite, muskelarme Venen in der äußeren Schicht, wodurch sich auch bestimmte organspezifische Stauungszustände (Kongestionen) erklären lassen. Die Lymphgefäße leiten die Gewebeflüssigkeit aus der Prostata in die regionären Beckenlymphknoten ab. Die nervöse Versorgung vermitteln sympathische und parasympathische Nervenfasern des männlichen Genitalsystems, die gleichzeitig auch Blase, hintere Harnröhre und Bläschendrüse innervieren.

Die Unterteilung der Prostata unterliegt topographischen, embryologischen und pathologischen Aspekten. Dazu siehe Tabelle 1:

Tab.1: Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal

• Anteriore Zone	-Fibromuskuläres Gewebe ohne glanduläre Strukturen
• Zentrale Zone	-25% des Prostatavolumens -Enthält die Ductus ejakulatorii -Entstehungsort von entzündlichen Prozessen
• Übergangszone = Transitionalzone = T-Zone	-5-10% des Prostatavolumens -Bestehend aus zwei Seitenlappen -Zusammen mit den periurethralen Drüsen Entstehungsort der BPH (=Benigne Prostata Hyperplasie)
• Periphere Zone =P-Zone	-70% des Prostatavolumens -Postero-inferiorer Anteil der Prostata

Obwohl histologische Unterschiede vorherrschen, sind die Zonen nicht streng voneinander getrennt.

Die Zellen des Drüsenepithels zeigen die charakteristischen Merkmale einer sezernierenden Drüsenzelle. Sie können je nach Funktionszustand hochprismatisch, isoprismatisch oder flach sein. Die funktionsaktive Zelle weist eine polare Gliederung auf mit einer basalen Kernregion. Darüber liegt „rauhes endoplasmatisches Retikulum“ (Proteinsynthese) und die Golgi-Zone, in der im wesentlichen die Sekretsynthese abläuft. Das Sekret wird in Form meist zahlreicher Granula durch Sekretvakuolen im oberen Zellteil abgegeben. Die Ausstoßung der Granula erfolgt durch „merokrine“ Sekretion, d.h. Freisetzung des Inhalts der Sekretvakuolen durch Vereinigung mit der Plasmamembran und „apokrine“ Sekretion, d.h. Abschnürung von Zytoplasmateilen. Neben den funktionsaktiven Zellen unterscheidet man noch verschiedene Reifungs- und Funktionsformen der Drüsenepithelien. Das Sekret sammelt sich in den Drüsenlichtungen und wird bei der Ejakulation durch die Prostatamuskulatur über die Drüsenausführungsgänge ausgepreßt. In den Drüsenlichtungen wird das Sekret teilweise auch eingedickt und bildet dann typische konzentrisch geschichtete Konkremente, die bei älteren Männern gelegentlich verkalken (Prostatasteine) [56, 96].

1.3 Funktion der Prostata:

Die Prostata produziert ein dünnflüssiges milchiges Sekret, welches 30-40% des Ejakulatvolumens ausmacht. Das Prostatasekret reagiert sauer (pH 6,4-6,8) und enthält neben einer großen Menge an Spermin und Spermidin (zur Erhöhung der Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen) auch Prostaglandine zur Stimulation des Uterus. Zitrat und Zinkbestandteile sind für die Pufferwirkung mit dem Seminalplasma, sowie die Beeinflussung des Testosteronmetabolismus verantwortlich. Proteasen verflüssigen das Prostatasekret [45].

1.4 Hormonelle Regulation:

1. TESTOSTERON:

Die Prostata ist ein hormonsensitives Organ, welche das im Blut zirkulierende Testosteron in seine aktive Form, dem DHT (=Dihydrotestosteron) umwandelt. Die Androgene werden zu 92-95% im Hoden (=Testis) und zu 3-7% in der Nebenniere gebildet. Zu den im Hoden gebildeten Androgenen gehören hauptsächlich Testosteron, Androstenoide und in geringen Mengen auch Dihydrotestosteron. Die Nebennieren produzieren vornehmlich Androstenoide, Dehydroepiandrosterone (DHEA) und DHEA-Sulphate, deren gemeinsamer Vorläufer das Cholesteron ist. Die Vorstufenhormone können dann in Zielzellen, z.B. denen der Fettzellen, der Prostata etc., in Testosteron umgewandelt werden. Testosteron und seine Metaboliten zählen zu den natürlichen Wachstumsfaktoren der Prostata.

Der Plasmatestosteron-Spiegel bewegt sich beim 20-60 jährigen Mann um die 500 +/- 270 ng/100ml und fällt dann im weiteren Verlauf allmählich ab. Der Östrogenspiegel hingegen nimmt im Alter zu, so daß der Östradiol-Testosteron-Quotient ansteigt [45].

2. ÖSTROGENE:

Östrogene kommen beim Mann nur in niedrigen Serumspiegeln vor (100 ng/l). Sie entstammen der testikulären Sekretion und der peripheren Testosteron-Aromatisierung im Fettgewebe. Ihr Wirkmechanismus beim Mann ist nicht genau geklärt, doch man vermutet einen synergistische Effekt zu den Androgenen der Prostata [45].

3. PROLAKTIN:

Prolaktin ist ein Hypophysenhormon und steigert zum einen die Androgensynthese in Hoden und Nebenniere und zum anderen die Testosteronwirkung und -aufnahme auf das Prostatagewebe.

In Bezug auf die Entwicklung einer BPH (=Benigne Prostata Hyperplasie) oder eines Prostatakarzinoms scheint es nur eine untergeordnete Rolle zu spielen [45].

2. *Das Prostatakarzinom:*

2.1 Epidemiologie und Ätiologie:

Das Prostatakarzinom ist der zweithäufigste Tumor des Mannes über 40 Jahre und übertrifft in Amerika bereits das Bronchialkarzinom als den häufigsten diagnostizierten Tumor [52]. Es stellt in den Industrieländern die zweithäufigste, auf der gesamten Welt die fünfhäufigste Todesursache dar. 95% der Prostatakarzinome werden bei Männern zwischen dem 45. und 89. Lebensjahr entdeckt. 1995 lag die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei 244 000 Fällen mit einer Morbidität von 44 000 [17, 97]. In den Jahren von 1973-1989 stieg die Inzidenzrate um 2,7 /100 000 Fälle jährlich, während in den Jahren von 1989-1991 eine Zunahme von 23,5 /100 000 Fällen jährlich beobachtet wurde [25]. Diese fast exponentielle Steigerung der Inzidenzrate ist wahrscheinlich mit unter durch die Entwicklung neuer Früherkennungsmethoden zu erklären. Eine Zunahme der Mortalität ist durch das gestiegene Durchschnittsalter des Mannes und die seltener werdenden kardiovaskulären Todesfälle zu begründen. Studien zeigen, daß die Inzidenz des Prostatakarzinoms ethnische, sowie geographische Unterschiede aufweist. So war 1989 die Häufigkeit neu erkrankter Prostatakarzinompatienten unter der schwarzen Bevölkerung (149 / 100 000 Personen-Jahr) höher als bei der weißen Bevölkerung in den USA (107 / 100 000 Personen-Jahr) und wesentlich höher als bei asiatischen Männern (Japan = 39 / 100 000; China = 28 / 100 000 Personen-Jahr) [83, 48]. Geographisch gesehen herrscht in der Schweiz eine höhere Inzidenzrate als in Kanada oder den USA, welche über Italien, Griechenland bis hin zu Japan und den asiatischen Ländern abnimmt [15].

Für die Entstehung des Prostatakarzinoms werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Neben einer genetischen Disposition gehören aus der Umwelt stammende Kanzerogene, wie z.B. Viren, Chemikalien, Schwermetalle und Strahlenexposition zu den bekannten Risikofaktoren. Weitere Faktoren die ätiologisch eine Rolle spielen können sind Alter, Rasse und hormonelle Einflüsse [14].

2.1.1 Karzinogenese:

Die klassischen Theorien der Karzinogenese beschreiben die Tumorentstehung als Summe von Einzelvorgängen. Die Umwandlung der normalen Zelle in eine Tumorzelle erfolgt demnach stufenweise:

- Initiierung
- Promotion
- Transformation (unbegrenzttes Wachstum in Gewebekulturen)
- Tumorbildung

Auf zellulärer Ebene ist eine Änderung der Chromosomenstruktur durch eine Mutation der DNS Voraussetzung für die Tumorentstehung. Das initiierende Ereignis kann sowohl durch Umweltfaktoren als auch durch Erbfaktoren vermittelt werden. Das gleiche gilt auch für die Stufe der Tumorpromotion. Onkogene, die den Zellzyklus beeinflussen, und solche, die die zelluläre Signalübertragung verändern können, sind wahrscheinlich für den Vorgang der Transformation von entscheidender Bedeutung. Durch sie erlangen die Zellen die Fähigkeit zum unbegrenzten Wachstum in der Gewebekultur und sind unabhängig von zellulären Kontrollmechanismen. Wahrscheinlich sind zahlreiche Onkogene an einer Tumorentstehung beteiligt.

Der transformierten Zelle wird so ermöglicht, einen Selektionsvorteil vor den umgebenden Zellen zu erlangen. Es ist deshalb zu vermuten, daß alle Tumoren klonaler Herkunft sind, d.h. daß sie sich von einer einzigen Zelle herleiten. Die Analyse der Karyotypen von Krebsgeschwülsten zeigt jedoch, daß häufig zahlreiche Untergruppen oder Klone von Tumorzellen identifiziert werden können. Dies spiegelt sich in Aberrationen der chromosomalen Replikation und Mitose wieder. Es kann zum Überschuß oder Verlust bestimmter Chromosomen bzw. von Chromosomenanteilen kommen oder zu chromosomalen Rearrangements [51].

Diese Fehlentwicklung erklären die Variabilität der Karyotypen und Marker-Chromosomen, die in verschiedenen Klonen derselben Krebsgeschwulst beobachtet werden. Diese klonale Evolution oder „Gendrift“ führt zu weiteren Veränderungen der Zellphysiologie und zur weiteren Selektion. Bestimmte Selektionsmerkmale der Zellklone führen jeweils zur Herausbildung einer dominierenden Zellpopulation innerhalb eines bestimmten Tumors. Tumore bestehen also meistens aus einem Konglomerat von Zellklonen, die relative Wachstumsvorteile besitzen. Auch für die Zellen einer Metastase gelten in ihrer neuen Umgebung die Bedingungen der klonalen Evolution und Selektion. Sie

können also Fähigkeiten erwerben, die der ursprüngliche Tumor nicht besaß [14].

2.1.2 Tumorbiologie:

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome (>95%) sind Adenokarzinome, die im unterschiedlichen Maße vom normalen Prostatagewebe abweichen können, d.h. aus mehr oder weniger differenzierten Zellen bestehen können. Ein gut differenziertes Adenokarzinom weist deutlich ausgebildete Drüsen auf, während sich in einem niedrig differenzierten Karzinom möglicherweise nur wenige oder überhaupt keine Drüsenstrukturen mehr nachweisen lassen. Der Differenzierungsgrad eines Tumors ist deshalb wichtig, weil auch seine therapeutische Ansprechbarkeit davon abhängt. Hochdifferenzierte Tumore haben in der Regel eine bessere Prognose als niedrig differenzierte.

Ein Tumor setzt sich meist aus unterschiedlich differenzierten Zellklonen zusammen, was bei der Beurteilung des Therapieverlaufs bedacht werden muß. Je mehr die Tumorzellen den normalen Prostatazellen ähneln, desto abhängiger sind sie von Androgenen. Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Tumorzellen in der Regel ihre Hormonsensibilität und wachsen androgen-unabhängig.

Bei der Mehrzahl der Prostatakarzinome handelt es sich um niedrig differenzierte Adenokarzinome von holzartiger Konsistenz. Bei ca. 75% der Patienten beginnt das Tumorwachstum im hinteren oder seitlichen Anteil der Prostata, bei ca. 10% in den Drüsen der vorderen Kommissur. Bei 10-20% ist der Ursprung des Tumors nicht mehr feststellbar. Die Ausbreitung des Tumors erfolgt durch infiltrierendes Wachstum zunächst innerhalb der Prostata, später kommt es zur Infiltration der Samenblasen und des Beckenbindegewebes, relativ selten auch vom Rektum, Harnblase oder Urethra.

Die drei epithelialen Zelltypen der Prostata,

- sekretorische Drüsenzellen
- Basalzellen und
- endokrine Zellen,

sind auf unterschiedlichste Weise von der Karzinogenese betroffen. Das gewöhnliche Prostatakarzinom verhält sich z.B. immunhistochemisch wie das sekretorische Epithel, d.h. es enthält saure Prostataphosphatase und prostata-spezifisches Antigen. Antigenrezeptoren finden sich ebenfalls nur im

sekretorischen Epithel, während Basal- und Stromazellen den Östrogenrezeptor enthalten, nicht aber das sekretorische Epithel [26]. Dieses dualistisch angelegte Rezeptorsystem der Prostata bestätigt die neueren Befunde zur Pathogenese der BPH (Benigne Prostata Hyperplasie) und erklärt den bekannten Befund nach Östrogentherapie des Prostatakarzinoms. Das sekretorische Epithel atrophiert unter der Blockade der Testosteronsekretion, die östrogenabhängigen Basalzellen dagegen proliferieren und entwickeln eine Plattenepithelmetaplasie. Auch die Zellen des neuroendokrinen Typs sind regelmäßig im gewöhnlichen Prostatakarzinom enthalten. Ihr Anteil steigt mit zunehmender Entdifferenzierung des Karzinoms, gehören aber selbst nicht zur Wachstumsfraktion. Untersuchungen mit dem Proliferationsmarker KI 67 lassen vermuten, daß die endokrin differenzierten Tumorzellen des Prostatakarzinoms eine parakrine wachstumsfördernde Funktion auf die Tumorzelle ausüben.

Eine Besonderheit des Prostatakarzinoms ist die Ausbildung von Basalmembranen überall da, wo Tumorzellverbände mit dem Stroma in Kontakt stehen. Auch einzelne Zellen oder kleine Zellgruppen werden von solchen tumorassoziierten Basalmembranen eingeschlossen. Die ausgeprägte Fähigkeit des Prostatakarzinoms Basalmembranen auszubilden, scheint auch eine reaktiv-entzündliche Infiltration der Tumorumgebung zu verhindern. Obwohl beim infiltrativen Tumorstadium auch ständig Basalmembranen zerstört werden, dominiert offenbar in diesem fortlaufenden Prozeß von Abbau und Aufbau die Fähigkeit zur Neubildung der Basalmembranen.

2.2. Pathologie:

2.2.1 Klassifikation der Prostatakarzinome:

Ca. 95% der Prostatakarzinome stellen Adenokarzinome dar, selten sind Transitionalkarzinome und Plattenepithelkarzinome beschrieben. Es können uniforme von pluriformen Prostatakarzinomen abgegrenzt werden, wobei sich beide Gruppen die Waage halten. Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen histologischen Typen gibt Tabelle 2 wieder.

Tab. 2: Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeitsverteilung nach Helpap et al. [44]:

1. Uniformes Prostatakarzinom	44%
• hochdifferenziertes Adenokarzinom	14%
• wenig differenziertes Adenokarzinom	15%
• kribiformes Karzinom	7%
• solides, undifferenziertes Karzinom	8%
3. Pluriformes Prostatakarzinom	53%
• hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom	7%
• kribiformes und solides Karzinom	6%
• kribiformes Muster in anderen Typen	25%
• andere Kombinationen	15%
3. Seltene Formen	3%
• endometroides Karzinom	0,2%
• urotheliales Übergangsepithelzell-Karzinom	2%
• Plattenepithelkarzinom	0,3%
• verschleimendes Karzinom	0,2%
• adenoidzystisches Karzinom	0,1%
• Karzinosarkom	0,1%

2.2.2 Grading:

Die Bestimmung des Malignitätsgrades von Prostatakarzinomen hat zum Ziel, Korrelationen zu klinischen Verläufen aufzuzeigen und somit einen prognostischen und die Entscheidung für bestimmte Therapieformen erleichternden Faktor zur Verfügung zu stellen.

Drei wichtige Grading-Klassifikationssysteme haben sich durchgesetzt:

- Gleason-Klassifikation
- Mostofi-Klassifikation
- Grading nach dem pathologisch-urologischen Arbeitskreis

Die entsprechenden Äquivalenzen zwischen den verschiedenen Grading-schemata sind in Tabelle 3 aufgezeigt.

Tab. 3: Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap [43]:

Gleason:	Pathol.-urolog. Arbeitskreis:	Mostofi /WHO:	• Prognose:
1. Sehr gut differenziertes Adenokarzinom	G1a	Grad 1	Günstig
2. Gut differenziertes Adenokarzinom	G1b		
3. Mäßig differenziertes Adenokarzinom (glandulär)	G2a	Grad 2	
4. Mäßig differenziertes Adenokarzinom (kribiform)	G2b	Grad 3	Ungünstig
5. Schlecht differenziertes Adenokarzinom	G3a		
6. Undifferenziertes Adenokarzinom			

Im Falle einer nicht bekannten Histologie, bzw. fehlender Möglichkeit zur Nachklassifikation wird das Präparat als „Gx“ bezeichnet.

2.2.3 Formen des Prostatakarzinoms:

Unter einem „*klinisch manifesten*“ Prostatakarzinom versteht man ein durch rektale Palpation entdecktes Karzinom, welches entweder durch Biopsie, transurethrale Resektion (TUR), oder durch eine Prostatektomie bestätigt wurde. Von einem „*inzidentellen*“ Karzinom spricht man, wenn es durch den Pathologen histologisch im transurethralen Prostataresektat oder Prostatektomiepräparat, z.B. im Rahmen einer Zystoprostatektomie, festgestellt wurde, ohne klinisch vermutet worden zu sein. Ein „*okkultes*“ Karzinom wird erst durch Metastasen auffällig, nachdem der Primärtumor klinisch unentdeckt geblieben war. Das asymptomatische „*latente*“ Karzinom kommt erst nach dem Tod des Patienten durch die Obduktion zum Vorschein [44].

2.3 Diagnostik:

Das Prostatakarzinom ist im allgemeinen ein langsam wachsender Tumor der insbesondere in den Frühstadien symptomlos bleiben kann. Erst bei fortschreitendem Tumorwachstum treten im allgemeinen Miktionsstörungen, Hämaturie, sowie Symptome einer Ureterobstruktion auf [50]. Alle Formen der Dysurie, bzw. Blasenentleerungsstörungen kommen beim Prostatakarzinom meist erst in späteren Erkrankungsstadien vor, da es sich in 95% in peripheren, also kapselnahen Drüsenanteilen entwickelt. Aus diesen Gründen empfiehlt sich eine spezielle Diagnostik zur Früherkennung dieses Tumors [3].

2.3.1 Digital rektale Untersuchung (DRE):

Die DRE ist fester Bestandteil der klinischen Prostatakarzinom-Diagnostik. Sie erfolgt in Steinschnittlage, Seitenlage oder beim vorgebeugten Patienten. Nach Inspektion des Anoderms wird der mit Gleitmittel versehene Zeigefinger in den Anus eingeführt, mit dem Hinweis an den Patienten, gleichzeitig zu pressen. Beurteilt werden:

- Sphinktertonus
- Hämorrhoidalveränderungen,
- Rektumampulle und
- Prostata: Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit, Oberfläche, Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut und Druckschmerzhaftigkeit.

Nicht vergrößerte Bläschendrüsen können nicht getastet werden [41]. Als karzinomsuspekt gelten harte, knotige Bezirke der Prostata. Ein holzharter, knotiger Tastbefund ist jedoch keineswegs spezifisch für ein Prostatakarzinom. Es müssen hier differentialdiagnostisch gutartige Erkrankungen der Prostata wie granulomatöse Prostatitis, Prostatatuberkulose, Prostatasteine und andere, seltenere Pathologien abgegrenzt werden. Eine bioptische Klärung nach positivem Palpationsbefund ist daher obligat [9].

Die Sensitivität der rektalen Palpation für die Diagnose eines Prostatakarzinoms beträgt in verschiedenen prospektiven Studien 69-92%, die Spezifität liegt zwischen 48% und 89% [3]. Durch DRE klinisch diagnostizierbar wird das Prostatakarzinom erst ab einem Volumen von ca. 0,5 ml [13].

Latente und inzidentelle Prostatakarzinome sind rektal nicht tastbar. Die rektale Palpation ist als einfache Screeningmethode anerkannt [14, S.16].

2.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA):

Das PSA ist ein Glykoprotein, daß von der sekretorischen Prostatadrüsenzelle produziert wird. Es ist somit nicht tumorspezifisch, sondern lediglich ein Organ- bzw. gewebsspezifischer Bestandteil des Seminalplasmas, welcher im Serum gemessen werden kann.

Zur Bestimmung des PSA stehen verschiedene Assays zur Verfügung, deren Werte jedoch nicht vergleichbar sind. Deshalb sollte korrekterweise die PSA-Bestimmung eines Patienten mit ein und demselben Assay durchgeführt werden [10].

Studien zeigen, daß der PSA-Wert beim „Gesunden“ im Alter aufgrund der altersbedingten Vergrößerung der Prostata zunimmt. Mit Hilfe von Reihenuntersuchungen versucht man PSA-Grenzwertbereiche für die entsprechenden Altersstufen festzulegen, siehe Tabelle 4.

Tab. 4: Altersspezifische "Normwerte" für Serum-PSA [27, S. 571]:

Alter (Jahre)	PSA-Grenzwert (ng/ml)
40-49	<2,5
50-59	<3,5
60-69	<4,5
70-79	<6,5
80 und älter	<8,5

Eine Erhöhung des PSA-Wertes läßt auf einen entzündlichen Prozeß, ein Adenom oder auf ein Karzinom der Prostata schließen. Die Tumorzelle produziert im Vergleich zur Epithelzelle etwa die 10fache Menge an PSA. Der PSA-Wert nimmt daher proportional zum Tumolvolumen zu, wird aber durch das Prostatavolumen und den dadurch gebildeten PSA-Anteil beeinflusst. Aus diesem Grund wurde die PSAD (=PSA-Density) eingeführt, bei welcher der PSA-Wert, gemessen in ng/ml, durch das Volumen der Prostata in ml geteilt wird, um so PSA-Erhöhungen durch ein Adenom (BPH) von denen eines Karzinoms besser unterscheiden zu können.

Zur Abgrenzung von Adenomen, entzündlichen Prozessen und Karzinomen hilft die Bestimmung der PSA-Velocity. Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 20% innerhalb eines Jahres spricht für einen malignen Vorgang.

Ebenfalls kann die Messung des freien PSA's (das PSA-Molekül liegt im Serum zu etwa 80% gebunden und zu 20% als freies PSA vor), durch einen

unterschiedlichen Verteilungsquotienten Aufschluß über das Vorliegen eines Adenoms oder eines Karzinoms geben [27, S. 572]

Das PSA hat eine Halbwertszeit von $2,2 \pm 0,8$ Tagen. Die Clearance aus dem Serum folgt einer Eliminationskinetik 1. Ordnung. Aufgrund dieser langen Halbwertszeit dauert es zwei bis drei Wochen bis die PSA-Serum-konzentration wieder auf dem normalen Level angekommen ist. Man darf also nach einer Manipulation an der Prostata die erhöhten PSA-Werte, die durch Palpation oder bei Kathetereinlage auftreten, nicht falsch interpretieren (Metastasen, Karzinom etc.).

Das prostataspezifische Antigen als derzeit effektivster Tumormarker des Prostatakarzinoms reicht als alleiniges Diagnosekriterium nicht aus, da bei 30% der betroffenen Patienten kein PSA-Wert Anstieg zu messen ist. Nach Meinung der Autoren können die Chancen zur frühzeitigen Entdeckung dieses Tumors und damit die Heilungsaussichten und Überlebenszeit durch die kombinierte Durchführung einer „diagnostischen Trias“ (DRE, PSA und Sonographie) erhöht werden [14].

2.3.3 Sonographie:

Von den bildgebenden Verfahren kommt für die Primärdiagnose des Prostatakarzinoms nur der Sonographie eine gewisse Bedeutung zu. Während die suprapubische Prostatasonographie keine ausreichenden diagnostischen Informationen liefert, besitzt die transrektale Prostatasonographie eine deutlich verbesserte diagnostische Aussagekraft. Als alleiniges diagnostisches Verfahren bietet sie gegenüber der Palpation keine wesentlichen Vorteile. Als zusätzliche diagnostische Maßnahme ist der transrektale Ultraschall (TRUS) zur Bestimmung der PSA-Density notwendig. Durch die mittels TRUS lokalisierten suspekten echoarmen Areale kann die Biopsie zielgerecht durchgeführt werden.

TRANSREKTALER ULTRASCHALL (TRUS):

Für den TRUS stehen speziell der Anatomie angepaßte Ultraschallsonden, so z.B. die Endo-P-Sonde („P“ für Polyebene), zur rektalen Applikation bereit. Eine mit Gel bestrichenen Sonde wird dem Patienten in Seitenlage in das Rektum eingeführt. Für die Durchmusterung stehen bei sehr großen Drüsen 5 und 6 MHz, für den Regelfall 7,5 MHz zur Verfügung [9]. Mit Hilfe der Endo-P-Sonde ist es möglich, Prostata und Samenblasen von der Basis bis zum Apex

transversal und von der rechten Außenkontur über die Mitte zur linken Außenkontur rasterartig ohne jeden toten Winkel zu explorieren [49]. Aus der Summe der planimetrisch erfaßten Querschnitte läßt sich das exakte Volumen der Prostata ermitteln. Das Volumen der normalen Prostata beträgt etwa 24 ± 5 ml. Sie zeigt eine homogene Echostruktur von mittlerer Echodichte. Die Samenblasen lassen sich kranio-lateral beiderseits der Prostata als echoarme, keulenförmige, 3-5 cm lange, symmetrisch angeordnete Strukturen abbilden. Bis zu 85% aller Prostatakarzinome geben sich durch eine unregelmäßig konturierte, echoärmere Aussparung im Vergleich zum umgebenden Referenzgewebe zu erkennen. Da diese echoärmeren Areale aber nicht karzinomspezifisch sind, kann mit Hilfe einer gezielten, ultraschallgesteuerten Biopsie aus der auffälligen Region die definitive Diagnose gestellt werden.

Die echoreiche und echoarme Darstellung eines Prostatakarzinoms hängt von einer Reihe von Faktoren ab, die nicht mit den bekannten Malignitätskriterien korrelieren. Auch eine malignomfreie Prostata kann sehr unterschiedliche sonographische Bezirke aufweisen, die z.B. durch Steine, regressive Veränderungen, Gewebsinfarkte, Adenomwucherungen, Sekretreichtum bzw. Sekretverhalten, chronisch, subakute und akute Entzündungen usw. bedingt sein können. Die für die Stadienzuordnung wichtige Unterscheidung zwischen intrakapsulärem und extrakapsulärem Tumorwachstum kann nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen mit einer Sensitivität von 59-86% und einer Spezifität von 78-100% vorgenommen werden. Im Einzelfall sollte man sich also bei der Therapieentscheidung nicht ausschließlich auf den TRUS verlassen [3].

ULTRASCHALLGESTEUERTE BIOPSIEENTNAHME:

Mit der Endo-P-Sonde können im gleichen Arbeitsgang mit der TRUS-Untersuchung über eine Punktionskanüle Gewebeproben aus verdächtigen Organbezirken entnommen werden. Die Entnahme einer ca. 1,5 cm großen Biopsieprobe (Stanzbiopsie) erfolgt mit Hilfe des Biopsy-Sprungfedergeräts, nachdem eine elektronisch eingeblendete Punktionslinie mit der suspekten Läsion in Deckung gebracht wurde. Durch Antibiotikabehandlung lassen sich denkbare Infektionen in der Regel verhindern [9].

Als Methode der Wahl gilt die „Sextanten-Biopsie“, auch „mapping-Biopsie“ genannt, bei der aus sechs Regionen der Prostata (beidseitig Basis, Mitte, Apex) Gewebe entnommen wird. Weitere Biopsietechniken sind die Markbiopsie und Aspirationsbiopsie, welche aber heute seltener verwendet werden [62].

2.3.4 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT):

Weder die CT noch die MRT eignen sich zur Erfassung früher Stadien des Prostatakarzinoms (T1, T2, A, B), bei denen die Organgrenzen noch nicht überschritten wurden [46]. Auch eine sichere Abgrenzung des Karzinoms gegenüber der BPH ist nicht möglich [55]. Dennoch kommt beiden Verfahren eine gewisse Bedeutung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms zu. In vielen Fällen ist weder klinisch noch durch TRUS zu entscheiden, ob eine Infiltration in die Nachbarorgane (Stadien T3, T4, C) vorliegt. Ein metastatischer Befall der Lymphknoten der Iliaca-interna oder -externa Gruppen (Stadium D) ist sonographisch nur bei erheblich vergrößerten Lymphknoten zu erkennen. Um diese fraglichen Befunde klären zu können, müssen bei der Beurteilung der Tomogramme allerdings bestimmte Kriterien beachtet werden.

Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit beider Verfahren werden sehr unterschiedlich beurteilt. Die Sensitivität zur Erfassung metastatisch befallener Lymphknoten wird für die CT zwischen 17% und 100% angegeben [91, 95]. Die diagnostische Genauigkeit, mit der die Infiltration der Nachbarorgane angegeben wird, liegt bei der CT zwischen 47% und 73% [28]. Bei der MRT variieren die Angaben zur diagnostischen Genauigkeit bei der Erfassung der Stadien C und D zwischen 60% und 85% [12].

2.3.5 Knochenszintigraphie und Röntgenaufnahmen:

Die Knochenszintigraphie ist die wichtigste Untersuchung zur Entdeckung von Fernmetastasen. Skelettmetastasen werden aufgrund des lokal gesteigerten Mineralstoffwechsels mit Hilfe von knochenaffinen Radionukleotiden erfaßt. Die Knochenszintigraphie ist dabei zum Nachweis von Knochenmetastasen empfindlicher als die röntgenologische Skelettuntersuchung. Seit der Verwendung von ^{99m}Tc-Technetium-Phosphat-Verbindungen beträgt die Sensitivität für Metastasen nahezu 100% [52], die Spezifität ist jedoch weitaus geringer. Alle Umbauprozesse im Rahmen von Heilungen nach Knochenbrüchen, Heilungen nach Entzündungen können ähnliche Veränderungen verursachen wie osteoblastische Knochenmetastasen. Durch gezielte Röntgenaufnahmen müssen verheilende Knochenbrüche, arthritische Prozesse, insbesondere aber auch der Morbus Paget, ausgeschlossen werden [39].

2.3.6 Staging:

Neben der „Gradingeinteilung“ der Tumorzelle ist die Tumorausbreitung im Organ, aber auch die Infiltration der Samenblasen und der metastatische Befall der regionalen Lymphknoten für Therapieentscheidung und Prognose wichtig. In den letzten Jahren haben sich zwei Klassifikationssysteme durchsetzen können:

1. Das ABCD-System der „American Joint Commission“ (AJC)
2. Das TNM-System der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC):

Das T (=Tumor), N(=Nodus = Lymphknoten), M(=Metastasen)-Schema wird von der „European Organisation of Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) empfohlen und in ganz Europa verwendet. Siehe Tabelle 5.

Tab. 5: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997):

T-Primärtumor	
-TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
-T0	Kein Anhalt für Primärtumor
-T1	Inzidentelles Prostatakarzinom
-T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
-T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
-T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert bei erhöhtem PSA-Wert
-T2	Organbegrenzte Prostatakarzinom
-T2a	Tumor befällt einen Lappen
-T2b	Tumor befällt beide Lappen.
-T3,T4	Lokal-fortgeschrittenes Prostatakarzinom (extrakapsulär)
-T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
-T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
-T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert).

N-Regionäre Lymphknoten (im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes)	
-NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
-N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
-N1	Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

M-Fernmetastasen	
-MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
-M0	Keine Fernmetastasen
-M1	Fernmetastasen vorhanden
-M1a	Metastase(n) in nicht regionäre Lymphknoten
-M1b	Knochenmetastase(n)
-M1c	Andere Lokalisation(en)

Tab. 6: Vergleich des TNM-Systems mit dem ebenfalls gebräuchlichen amerikanischen ABCD-System (AJC) [4]:

AJC		Entsprechende TNM-Klassifikation
	Kein Anhalt für Primärtumor	T0
A	Inzidentell keine Metastasen	T1N0M0
A1	≤3 mikroskopische Herde in der Prostata / hochdifferenziert, monofokal	T1a/b
A2	>3 mikroskopische Herde in der Prostata / mäßig differenziert, multifokal.	T1a/b
B	auf die Prostata beschränkt / intrakapsuläre lymphogene Metastasen möglich	T2N0-1M0
B1	≤1,5 cm in größter Ausdehnung	T2
B2	>1,5 cm in größter Ausdehnung oder ein Lappen	T2
C	extrakapsulär; lymphogene Metastasen häufig	T3N0-1M0-1a
C	> T3: fixiert an Beckenwand / infiltriert Nachbarorgane	T4N0-1M0
D	alle Primärtumorstadien; Metastasen obligat	T1-4N1M0-1c
D1	Lymphknotenmetastasen ≤ 5cm / intrapelvin	N1-2M0
D2	Lymphknotenmetastasen > 5cm / extrapelvin oder Fernmetastasen	N3M0-1

2.4. Therapie:

Die Therapie des Prostatakarzinoms bedarf der Beachtung mehrerer Einzelkomponenten, wie Abschätzung der Pathologie (Staging, Grading), Lebensalter, -erwartung und altersentsprechende Komorbidität, sowie Allgemeinzustand etc., um dann ein *kuratives*, *palliatives* oder *abwartendes* Therapiekonzept auszuwählen.

Die kurative Therapieform betrifft lokal begrenzte Karzinome von Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Die palliative Therapie verbleibt als Möglichkeit, wenn eine vollständige Heilung aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums ausgeschlossen ist. Ziel dabei ist, den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten und das Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung zu verlangsamen. Das abwartende Verhalten kommt nur für Männer mit klinisch insignifikanten Mikrokarzinomen unter der Voraussetzung der engmaschigen Tumornachsorge (PSA, DRE, TRUS) in Betracht.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse eines kurativen Verfahrens dargestellt, so daß nur auf diese Therapiemodalitäten eingegangen wird.

Zu den kurativen Behandlungsmöglichkeiten zählen die:

- Radikale Prostatektomie und die
- Strahlentherapie

2.4.1 Radikale Prostatektomie (RP):

Die radikale Prostatektomie ist bei Patienten mit einer Lebenserwartung über 10 Jahre Mittel der Wahl zu Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Bereits im Jahre 1945 wurde sie von Millin erstmals beschrieben [59] und gewann ab Ende der 70er Jahre durch anatomische Studien und den daraus abgeleiteten nerv- und potenerhaltenden Operationstechniken von Walsh, Donker et al. wesentlich an Bedeutung [92].

Die Operationsmortalität der radikalen Prostatektomie ist über die Jahre deutlich gesunken und wurde bereits 1994 in der Literatur mit Häufigkeiten zwischen 0,5 und 1,5% angegeben [57].

Bei der „radikalen“ oder „totalen“ Prostatektomie wird die gesamte Prostata einschließlich der Samenblasen mit den Ampullen der Ductus efferentes sowie einer Manschette des Blasenhalses chirurgisch entfernt. Deshalb ist auch der Terminus „Prostatovesikulektomie“ gebräuchlich. Die Resultate sind bei

perinealem und retropubischem Zugangsweg bei erfahrenen Operateuren gleich gut. Ein wesentlicher Nachteil der „perinealen“ Prostatektomie ist, daß die pelvine Lymphadenektomie nicht gleichzeitig durchführbar ist und man hierfür eine separate Operation benötigt. Da etwa 25% der Patienten im Stadium A2 bereits Metastasen aufweisen, ist eine Entfernung und histologische Untersuchung der regionären Lymphknoten in der Regel unabdingbar [34].

2.4.2 Radiotherapie:

Die Prostatakarzinomzelle ist strahlensensibel. Aus diesem Grund wird die Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom in unterschiedlichen Tumorstadien eingesetzt. Primär in kurativer Absicht, sekundär als adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie, oder als palliative Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Wie bereits erwähnt, soll in dieser Arbeit nur das kurative Verfahren erläutert werden

STRAHLENTHERAPIE IN KURATIVER ABSICHT:

Diese Therapie kann zum einen als *Teletherapie*, d.h. als perkutane Bestrahlung der Prostata mit einem Strahlenquellenabstand von ca. 100 cm durchgeführt werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit der *Brachytherapie*, bei der interstitiell oder intrakavitär mit einem Abstand von einigen Millimetern bestrahlt wird. Zur Teletherapie können Photonen oder Neutronen eingesetzt werden, wobei der Gebrauch von Neutronen beim lokal fortgeschrittenen Karzinom dem der Photonen überlegen zu sein scheint. Es werden 10 Jahre Überlebensraten von bis zu 56% berichtet.

Die Brachytherapie erfolgt entweder durch operative Einlage permanenter „Seeds“ (z.B. 125 Jod) oder durch Afterloadingtechnik (192 Iridium). Die Ergebnisse entsprechen in etwa denen der perkutanen Bestrahlung. Die Hauptnebenwirkungen der Strahlentherapie sind die Impotenz (8%), Harnröhrenstriktur (4,6%), die Rektumprobleme (Proktitis, Blutung, Stenose in 3,3%) und die Zystitis (2,6%).

Trotz der guten Überlebensraten ist bekannt, daß bei ca. 20% der bestrahlten Patienten nach der Therapie bioptisch Tumorzellen nachgewiesen werden können. Welche Bedeutung diese Zellen für die Erkrankung des Patienten darstellen ist noch nicht geklärt. Daher bleibt die radikale Prostatektomie nach wie vor die Therapie der Wahl für diese Patienten [64]. Die

Strahlentherapie kann jedoch bei Patienten mit ausgeprägter Komorbidität, welche einem operativen Eingriff nur mit hohem Risiko unterzogen werden könnten, als Behandlungsalternative dienen.

2.4.3 Neoadjuvante Hormontherapie:

Die Hormontherapie als solche zählt nicht zu den kurativen Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakarzinoms. Dennoch ist sie in dieser Arbeit von Bedeutung, da sie mit kurativen Therapiekonzepten, z.B. der radikalen Prostatektomie, kombiniert werden kann.

Die neoadjuvante Hormontherapie versteht sich als zeitlich limitierte hormonelle Behandlung, in diesem Fall vor einer radikalen Prostatektomie, beim lokal fortgeschrittenen, aber noch nicht metastasiertem Prostatakarzinom. Ziel dieser Therapie ist den Karzinomzellen die wachstumsfördernden Androgene zu entziehen um somit die Proliferation des Tumors zu stoppen, die Tumormasse zu reduzieren und ein „Downsizing“ und „Downstaging“ zu erreichen. Man unterscheidet zwischen einer „einfachen“ und einer „maximalen“ Androgenblockade.

Unter einer einfachen Androgenblockade versteht man das Ausschalten der Androgene, die dem männlichen Hoden entstammen. Durch eine medikamentöse Kastration, läßt sich der Spiegel des peripher zirkulierenden Testosterons um ca. 90-95% absenken. Zur medikamentösen Orchiektomie werden LHRH-Analoga verabreicht.

Eine maximale Androgenblockade erlangt man, indem man neben den im Hoden produzierten Androgene auch noch die Androgenproduktion der Nebennierenrinde hemmt. Durch Gabe von Antiandrogenen können über eine Blockade der Steroidrezeptoren in der Tumorzelle selbst die verbleibenden 5-10% des zirkulierenden Testosterons kompetitiv blockiert werden.

B. MATERIAL UND METHODE:

1. Ziel der Arbeit:

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Wert der neoadjuvanten Hormontherapie retrospektiv am Patientengut der Urologischen Klinik der Technischen Universität München zu untersuchen.

Hierzu werden die Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom in zwei Behandlungsgruppen unterteilt. Zum einen in die Gruppe der primär Prostatektomierten, zum anderen in die Gruppe der neoadjuvant Vorbehandelten.

Der Wert der neoadjuvanten Hormontherapie wird an Hand des progressionsfreien Intervalls nach radikaler Prostatektomie bestimmt. Zusätzlich werden die beiden Patientengruppen hinsichtlich Operabilität, Komplikationsrate und Spätfolgen wie Inkontinenz und Impotenz analysiert.

2. Datenmaterial und Patientengut:

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist das Datenmaterial der Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Ausgewertet werden die in Patientenakten festgehaltenen Daten von 583 Männern mit manifestem Prostatakarzinom, die sich im Zeitraum von Ende 1986 bis Ende 1996 einer radikalen Prostatovesikuloektomie unterzogen haben.

Die Daten stammen aus den präoperativen Untersuchungsbefunden, den Operationsprotokollen, aus den Akten des stationären Aufenthalts nach der Operation, sowie aus der histologische Begutachtung des Pathologen. Ergänzt wurden diese Informationen durch ärztliche Nachuntersuchungen und / oder telephonischen Befragungen der Patienten , bzw. ihrer Urologen.

Von insgesamt 583 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, unterzogen sich 75 einer neoadjuvanten Hormontherapie. Diese erfolgte entweder durch eine „einfache“, oder durch eine „maximale Androgenblockade“ (siehe Einleitung). Zur „einfachen Androgenblockade“ und damit zur medikamentösen Orchiektomie wurden in dieser Studie folgende Präparate verabreicht:

LHRH-Analoga:	Goserelin	(Zoladex®)
	Leuprolid	(Enantone®)
	Buserelin	(Suprefact®)
	Triptorelin	(Decapeptyl®)

Für einen „maximale Androgenblockade“ kamen zusätzlich zu den LHRH-Analoga nachstehende Medikamente zum Einsatz:

Antiandrogene:	Flutamid	(Fugerel®)
	Biclutamid	(Casodex®)
	Cyproteronacetat	(Androcur®)

Da die auf dem Markt befindlichen und angewandten LHRH-Analoga und Antiandrogene bereits in diversen Studien auf ihre jeweilige Wirksamkeit untersucht wurden, kann davon ausgegangen werden, daß sie ähnliche Effekte auf die Androgensuppression ausüben. Deswegen werden in der vorliegenden Arbeit die Patienten als neoadjuvant vorbehandelte Gruppe zusammengefaßt.

Die Dauer dieser Therapie betrug im Mittel drei Monate.

Subtrahiert man von dem Gesamtkollektiv von 583 Patienten die 75 "Vorbehandelten", so bleibt eine Gruppe von 508 Männern bestehen. 428 von diesen zählen zu den "Nicht-Vorbehandelten", da sie keine neoadjuvante Hormontherapie durchmachten. Für die verbleibenden 80 Patienten war die Aktenlage bezüglich einer Vorbehandlung nicht conclusiv, so daß diese Gruppe in vergleichende Untersuchungen nicht einbezogen wird.

3. Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung, welche den Ergebnisteil darstellt, läßt sich in eine deskriptive Statistik der erfaßten Patientendaten und in eine vergleichende Statistik unterteilen.

Die deskriptive Statistik erfolgte mit Hilfe des Software Paketes Statview 4.0 auf einem Apple Macintosh Computer. Sie behandelt, im Kapitel „Erfasste Patientendaten“, den Vergleich der beiden Therapieformen „Vorbehandelt“ und „Nicht-Vorbehandelt“, sowie des Gesamtkollektivs. Untersucht werden Mittel-, Minimal-, und Maximalwerte, der Median und die prozentuale Verteilung der einzelnen Befundergebnisse für die drei Gruppen.

Die vergleichende Statistik wurde mit dem Software Programm SPSS 8.0 durchgeführt. Sie umfaßt verschiedene statistische Tests zur Gegenüberstellung

verschiedener Parameter für die Gruppe der Vorbehandelten und der Nicht-Vorbehandelten. Das Gesamtkollektiv mit den zusätzlichen 80 Patienten, deren Vorbehandlungsstatus nicht bekannt ist, wird hier nicht mit eingerechnet.

Erstellt wurde der Statistikeil in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München.

C. ERGEBNISTEIL:

1. Erfasste Patientendaten:

Die erfassten Patientendaten sollen im Folgenden, in Form einer deskriptiven Statistik, aufgezeigt werden. Dabei wird auf die Anzahl, die Durchschnittswerte, die Median-, Minimal- und Maximalwerte der gefundenen Parameter für jeweils das Gesamtkollektiv, die Gruppe der vorbehandelten Patienten und die der nicht-vorbehandelten Patienten eingegangen.

Nominale Datenreihen werden nach Anzahl und Prozent der Patientendaten für die jeweiligen Parameter angegeben.

Untergliedert werden diese Informationen nach dem Zeitpunkt ihrer Erhebung.

1.1 Präoperativ erfasste Daten.

Die präoperativ erhobenen Daten stammen aus den Patientenakten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München.

- ALTER:

Das durchschnittliche und das mediane Alter von den in die Studie aufgenommenen 583 Männern beträgt zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre. 75 dieser Männer sind androgenvorbehandelt mit einem Durchschnittsalter von 65,9 Jahren und einem Median von 66 Jahren. 428 nicht-vorbehandelte Patienten sind im Mittel 64,8 Jahre alt mit einem Median von 65 Jahren (vgl. Tabelle 7).

Tab. 7: Altersvergleich der Patientengruppen in Jahren:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	75	66	66	52	77
Nicht-Vorbehandelt:	428	64,8	65	45	77
Gesamtkollektiv:	583	65	65	45	77

- PSA-WERTE BEI DIAGNOSESTELLUNG UND PRÄOPERATIV

Der "PSA-Wert bei Diagnose" ist in dieser Studie der PSA-Wert, der vor der eingeleiteten Hormontherapie gemessen wurde. Für das Gesamtkollektiv beträgt er im Mittel 19,7 ng/ml mit einem Median von 10,6 ng/ml (Normwert <4,5 ng/ml). Er kann von den 75 neoadjuvant behandelten Patienten nur bei 45 retrospektiv dokumentiert werden. Dieser Wert liegt im Durchschnitt bei 39 ng/ml mit einem Median von 16,7 ng/ml. Bei den Männern die keine Androgenvorbehandlung bekamen befindet sich der "PSA-Wert bei Diagnose" im selben Bereich wie der präoperative PSA-Wert. Er beträgt im Durchschnitt 18,4 ng/ml mit einem Median von 10,9 ng/ml. Der PSA-Wert der vorbehandelten Patienten liegt nach der Hormontherapie und vor der Operation bei 72 Männern im Mittel bei 9,9 ng/ml bei einem Median von 3,1 ng/ml (siehe Tabelle 8).

Tab. 8: PSA-Werte bei Diagnose (= b. Diagn.) und präoperativ (= präop) nach Patientengruppen in ng/ml:

	Anzahl der Fälle:		Mittelwert:		Median:		Minimal:		Maximal:	
	b. Diagn	Präop	b. Diagn	Präop	b. Diagn	Präop	b. Diagn	Präop	b. Diagn	Präop
Vorbehandelt:	45	72	39,2	9,7	16,7	3,1	1,2	0,09	326	116
Nicht-Vorbehandelt:	425		18,4		10,9		0,1		300	
Gesamtkollektiv:	545	572	19,6	16,7	10,5	9,6	0	0	326	300

In nachstehender Tabelle 9 soll verdeutlicht werden, wie sich die PSA-Werte der hormonell vortherapierten Patienten von dem Erhebungszeitpunkt „bei Diagnose“ bis zur „präoperativen“ Untersuchung verändert haben. Gezeigt wird, ob der jeweilige PSA-Wert gestiegen, konstant geblieben oder gefallen ist. Für die „abgefallenen“ PSA-Werte wird zusätzlich in PSA-Abfall auf > 4 ng/ml, < 4 ng/ml und < 2 ng/ml unterschieden. Zusätzlich ist die pT-Stadien-Verteilung in pT≤3 und pT≥3 aufgeführt. (Ein Patient hatte einen pTx-Tumor und erscheint deshalb nicht in der Statistik). Dies dient der Überprüfung, inwieweit ein bestimmter PSA-Grenzwert ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum in dem histologischen Präparat ankündigt. Für unser Kollektiv zeigen sich bei präoperativen PSA-Werten < 4 ng/ml mit 59,4% zu 37,5% deutlich mehr organbegrenzte als kapselüberschreitende Tumore. Bei Werten über 4 ng/ml verringert sich dieser deutliche Unterschied (58% zu 42%).

Tab. 9: Veränderungen der PSA-Werte nach neoadjuvantenm Hormonentzug mit dem zugehörigen histologischen pT-Stadium:

	Vorbehandelte		Anzahl Patienten *			
	Patienten		pT ≤ 2		pT ≥ 3	
PSA-Anstieg	-	-	-	-	-	-
PSA-Konstant	1	2%	-	-	1	100%
PSA-Abfall gesamt	44	98%	26	59%	17	38,6%
> 4 ng/ml	12	27,3%	7	58%	5	42%
< 4 ng/ml	32	72,7%	19	59,4%	12	37,5%
< 2 ng/ml	24	54,5%	15	62,5%	8	33,3%
Anzahl der Fälle:	45	100%	26	58%	18	40%

* Anmerkung: Ein Patient hatte einen pTx-Tumor, so daß eine Zuordnung in ein histologisches Stadium nicht möglich war

- **DIGITAL REKTALE EXAMINATION (DRE):**

Die Daten über die präoperative DRE konnten von 570 Patienten erhoben werden. Hierbei wird der Tastbefund unterteilt in suspekt, nicht suspekt und fraglich suspekt. Von dem gesamten Kollektiv haben 380 Patienten (67%) einen suspekten, 76 (15%) einen fraglich suspekten und 104 (18%) Männer einen nicht suspekten Tastbefund. Bei der Gruppe der Vorbehandelten sind 58 Männer (81%) für suspekt und 14 (19%) für nicht suspekt befundet worden. 287 Patienten der Nicht-Vorbehandelten (69%) wurden suspekt, 59 Patienten (14%) fraglich suspekt und 72 Patienten (17%) nicht suspekt diagnostiziert (vgl. Tabelle 10).

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der DRE-Befunde der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Suspekt:		Fraglich suspekt:		Nicht suspekt:	
Vorbehandelt	72	100%	58	81%	-	-	14	19%
Nicht-Vorbehandelt:	418	100%	287	69%	59	14%	72	17%
Gesamtkollektiv:	570	100%	380	67%	76	15%	104	18%

- PRÄOPERATIVER KONTINENZSTATUS:

Über den präoperativen Kontinenzstatus liegen Daten von 474 Männern vor. Der WHO-Einteilung entsprechend wird hier nach folgendem Schema untergliedert:

- 0 = Vollständig kontinent
- 1 = Urinverlust beim Husten, Lachen, Niesen
- 2 = Urinverlust im Gehen
- 3 = Urinverlust in Ruhe

Von dem Gesamtkollektiv sind 445 Männer (94,1%) vollständig kontinent, 25 (5,3%) streßinkontinent Grad 1 und 3 weitere Patienten streßinkontinent Grad 2 und Grad 3 (0,6%). Unter der Gruppe der vorbehandelten Patienten zeigen sich von 58 Männern 57 voll kontinent (98%) und ein Patient inkontinent Grad 1 (2%). Die Nicht-Vorbehandelten gaben an, in 93,4% (356 Patienten) der Fälle voll kontinent zu sein. 5,8% (22 Patienten) waren erstgradig inkontinent, 0,8% (3 Personen) zweit- und drittgradig inkontinent.

Zur Häufigkeitsverteilung des Kontinenzstatus der jeweiligen Patientengruppen nach dem WHO-Schema siehe Tabelle 11.

Tab. 11: Häufigkeitsverteilung des präoperativen Kontinenzstatus der Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		0		1		2		3	
Vorbehandelt	58	100%	57	98%	1	2%	-	-	-	-
Nicht-Vorbehandelt:	381	100%	356	93,4%	22	5,8%	1	0,3%	2	0,5%
Gesamtkollektiv:	473	100%	445	94,1%	25	5,3%	1	0,2%	2	0,4%

1.2 Perioperative Daten:

Diese Daten entstammen den Operationsprotokollen und den stationären Patientenakten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München.

- **OPERATIONS-ART:**

In unserer Studie wurden alle Patienten über einen retropubischen Zugang radikal prostatektomiert. Unterschieden wird nun, ob die Patienten in „nervschonender Technik“ (ns), d.h. unter Aussparung des neurovaskulären Bündels zum besseren Erhalt der erektilen Potenz, operiert wurden oder nicht. Außerdem wird beachtet, in wie weit eine pelvine Lymphadenektomie (PLA) zum Staging des Lymphknotenstatus durchgeführt wurde. Die Häufigkeiten für die verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle 12 aufgezeigt.

Tab. 12: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Operations-Arten nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	n-Fälle		RRP ohne PLA		RRP mit PLA		RRP ohne ns		RRP mit ns	
Vorbehandelt:	75	100%	10	13,3%	65	86,7%	70	93,3%	5	6,7%
Nicht-Vorbehandelt:	424	100%	38	9%	386	91%	396	93,4%	28	6,6%
Gesamtkollektiv:	577	100%	45	7,8%	532	92,2%	534	92,5%	43	7,5%

- **OPERATIONSDAUER:**

Die OP-Dauer gibt die Zeit in Minuten (min) an, die während der Operation vom Hautschnitt bis zur Hautnaht benötigt wurde. Auswertbare Daten liegen von insgesamt 540 Patienten vor, die mit einem Median von 205 min im Mittel 206 min operiert wurden. Von den Vorbehandelten konnten 67 Männer mit einer Durchschnitts-OP-Dauer von 194 min und einem Median von 185 min erfaßt werden. 405 primär operierte Patienten haben eine durchschnittliche OP-Zeit von 214 min bei einem Median von 210 min (vgl. Tabelle 13).

Tab.13: Vergleich der Operationsdauer nach Patientengruppen in Minuten von 1986-1996:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	67	194	185	105	310
Nicht-Vorbehandelt:	405	215	210	105	430
Gesamtkollektiv:	540	205	205	105	430

Aufgrund der auffälligen Unterschiede der Operationszeit der Vorbehandelten und Nicht-Vorbehandelten Gruppe (194 min zu 215 min im Mittel für die Jahre 1986-1996) soll in Tabelle 14 die Operationsdauer für den Zeitraum von Anfang 1991 bis Ende 1996 gegenübergestellt werden. Grund dafür ist die Annahme, daß sich die Operationsverfahren im Laufe der Zeit verbessert und beschleunigt haben. Da in unseren Gesamtkollektiv die neoadjuvante Hormontherapie erst in den letzteren Jahren Anwendung fand, bestehen hier kürzere Operationszeiten.

Tab.14: Vergleich der Operationsdauer nach Patientengruppen in Minuten von 1991-1996:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	54	193	192,5	105	300
Nicht-Vorbehandelt:	362	200	210	105	330
Gesamtkollektiv:	480	199	195	105	330

Der gesonderte Vergleich der Operationsdauer aus den Jahre 1991-1996 verdeutlicht eine gewisse Lernkurve. Während für die Vorbehandelten annähernd gleiche Operationszeiten benötigt wurden, verringerte sich die Durchschnittsoperationszeit der nicht-vorbehandelten Patienten um 15 Minuten (215 → 200 min). Dieses Phänomen ist durch die bereits oben angedeutete Tatsache begründbar, daß die neoadjuvante Hormontherapie erst in den letzteren Jahren verstärkt Anwendung fand und so der Vergleich mit aktuelleren Operationen der Nicht-Vorbehandelten genauere Ergebnisse liefert.

- BLUTVERLUST:

Der intraoperative Blutverlust errechnet sich aus dem Volumen der „Saugerflüssigkeit“, abzüglich dem Volumen der verwendeten Spüllösung während der Operation. Der Blutverlust beträgt bei insgesamt 371 auswertbaren Patienten im Durchschnitt 1560 ml, mit einem Median von 1300 ml. Bei 52 hormontherapierten Männern liegt dieser im Mittel bei 1510 ml, mit einem Median von 1200 ml. 251 primär Operierte haben einen Blutverlust von 1510 ml, bei einem Median von 1300 ml (vgl. Tabelle 15).

Tab. 15: Vergleich des intraoperativen Blutverlust der Patientengruppen in ml von 1986-1996:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	52	1510	1200	240	7500
Nicht-Vorbehandelt:	251	1510	1300	100	8000
Gesamtkollektiv:	371	1560	1300	100	8000

Aus den bereits, im Kapitel "Operationszeit" genannten Gründen soll auch für den intraoperativen Blutverlust ein Vergleich beider Gruppen für den Zeitraum 1991-1996 durchgeführt werden. Dazu siehe Tabelle 16.

Tab. 16: Vergleich des intraoperativen Blutverlust der Patientengruppen in ml von 1991-1996:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	47	1470	1200	240	7500
Nicht-Vorbehandelt:	262	1480	1200	100	8000
Gesamtkollektiv:	373	1480	1200	100	8000

Der Vergleich der intraoperativen Blutverlustmengen aus den Jahren 1991-1996 ergibt keinen signifikanten Unterschied, zeigt jedoch den Trend eines geringeren Blutverlustes.

- STATIONÄRE AUFENTHALTSDAUER:

Der stationäre Aufenthalt wurde bei 575 Patienten dokumentiert. Die mittlere Aufenthaltsdauer liegt bei 18,8 Tagen, der mediane Wert bei 16 Tagen. 73 Vorbehandelte haben eine durchschnittliche Verweildauer von 18,1 Tagen mit einem Median von 16 Tagen. Von 427 nicht-vorbehandelte Männer wurde ein stationärer Aufenthalt von im Mittel 18,9 Tagen mit einem Median von ebenfalls 16 Tagen festgehalten (vgl Tabelle 17).

Tab. 17: Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer der Patientengruppen in Tagen von 1986-1996:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	73	18,1	16	9	45
Nicht-Vorbehandelt:	427	18,9	16	8	84
Gesamtkollektiv:	575	18,8	16	8	84

Für einen aktuelleren Vergleich der stationären Krankenhausaufenthaltstage werden in nachstehender Tabelle 18 die Werte beider Gruppen für den Zeitraum von Anfang 1991 bis Ende 1996 nochmals gegenüber gestellt.

Tab. 18: Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer der Patientengruppen in Tagen von 1991-1996:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	58	18,1	15	10	54
Nicht-Vorbehandelt:	380	17,8	15	8	67
Gesamtkollektiv:	504	18	15	8	67

Es zeigt sich im wesentlichen kein großer Unterschied bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer aus den Jahren 1991-1996 und den Jahren 1986-1996. Ab 1991 haben die nicht-vorbehandelten Patienten eine um ca. 1 Tag verringerte Aufenthaltsdauer. Die Mittelwerte der Vorbehandelten ändern sich nicht.

- ZUSATZTHERAPIE:

Unter Zusatztherapie verstehen wir eine zusätzliche postoperative Behandlung des Prostatakarzinoms. Die Zusatztherapiemöglichkeiten sind:

- Adjuvante Radiatio der Prostataloge
- Orchiektomie, beidseitig
- Antiandrogene Therapie

Auch Kombinationen aus den Zusatztherapien sind möglich, wie in Tabelle 19 dargestellt.

Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der Zusatztherapien nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

Zusatztherapie:	Gesamtkollektiv: n = 556		Vorbehandelt: n = 68		Nicht-Vorbehandelt: n = 416	
Keine Zusatztherapie	478	86%	51	75%	361	87%
Lokale Radiatio	2	0,4%	-	-	1	0,2%
Orchiektomie beidseitig	51	9,1%	5	7,4%	45	10,8%
Antiandrogene Therapie	25	4,5%	12	17,6%	9	2%

- INTRAOPERATIVE KOMPLIKATIONEN:

Unter intraoperativen Komplikationen versteht man Komplikationen, die während der Operation auftreten. Für das Gesamtkollektiv sind 9 Rektumläsionen und 1 Harnleiterläsion vermerkt. Für die Gruppe der Vorbehandelten sind keine intraoperativen Vorkommnisse zu verzeichnen (vgl. Tabelle 20).

Tab. 20: Häufigkeit und prozentuale Verteilung intraoperativer Komplikationen von 1986-1996:

Intraoperative Komplikationen:	Gesamtkollektiv: n = 572		Vorbehandelt: n = 74		Nicht-Vorbehandelt: n = 424	
Keine	562	98,2%	74	100%	415	97,9%
Harnleiterläsion	1	0,2%	-		1	0,2%
Rektumläsion	9	1,6%	-		8	1,9%

Um eine eventuelle Lernkurve zu verdeutlichen, sollen die intraoperativen Komplikationen aus den Jahren 1991-1996 nochmals gesondert aufgelistet werden.

Tab. 21: Häufigkeit und prozentuale Verteilung intraoperativer Komplikationen von 1991-1996:

Intraoperative Komplikationen:	Gesamtkollektiv: n = 528		Vorbehandelt: n = 55		Nicht-Vorbehandelt: n = 355	
Keine	520	98,5%	55	100%	348	98%
Harnleiterläsion	-	-	-	-	-	-
Rektumläsion	8	1,5%	-	-	7	2%

Wie aus der Tabelle 21 ersichtlich wird, läßt sich kein Unterschied in der Komplikationsrate gegenüber den Operationen seit 1986 finden. Insbesondere treten Komplikationen bei den neoadjuvant behandelten Patienten nicht häufiger auf, so daß durch die Vorbehandlung die operative Situation nicht schwieriger, im Trend eher besser erscheint.

- PERIOPERATIVE KOMPLIKATIONEN:

Perioperative Komplikationen sind Komplikationen, die sich im Anschluß an die Operation manifestieren. Ihre Häufigkeit und Verteilung für die verschiedenen Patientenkollektive siehe Tabelle 22.

Tab. 22: Häufigkeit und prozentuale Verteilung perioperativer Komplikationen von 1986-1996:

Komplikationen:	Gesamtkollektiv:		Vorbehandelt:		Nicht-Vorbehandelt:	
	n = 521		n = 63		n = 402	
Keine	423	81,2%	52	82,4%	330	82,1%
Nachblutung	8	1,5%	-		8	2%
Hämatom	9	1,7%	3	4,8%	3	0,7%
Lymphocele	38	7,3%	2	3,2%	30	7,5%
Anastomosensuffizienz	7	1,3%	3	4,8%	4	1%
Katheterdislokation	1	0,2%	-		1	0,25%
Harnleiter-Stenose	1	0,2%	-		1	0,25%
Sekundäre Wundheilungsstörung	8	1,5%	1	1,6%	6	1,5%
Sepsis	1	0,2%	-		1	0,25%
Neurologische Ausfälle	6	1,2%	1	1,6%	4	1%
Dünndarm-Ileus	1	0,2%	-		1	0,25%
Kardiale Komplikationen - Vorhofflimmern - Kammertachykardie - postoperative Hypertonie	4	0,8%	-		2	0,5%
Pulmonale Komplikationen - respiratorische Insuffizienz - Lungenembolie - Pneumonie	6	1,1%	1	1,6%	5	1,25%
Thrombose	3	0,6%	-		3	0,7%
Pankreatitis	1	0,2%	-		1	0,25%
Durchgangssyndrom	1	0,2%	-		1	0,25%
Depression	1	0,2%	-		1	0,25%
Epididymitis	1	0,2%	-		-	
Balanitis	1	0,2%	-		-	

Um eine eventuelle Änderung der perioperativen Komplikationsrate in den letzten Jahren aufzuzeigen, werden diese nochmals für die Jahre 1991-1996 aufgelistet (siehe Tabelle 23).

Tab. 23: Häufigkeit und prozentuale Verteilung perioperativer Komplikationen von 1991-1996:

Komplikationen:	Gesamtkollektiv:		Vorbehandelt:		Nicht-Vorbehandelt:	
	n = 459		n = 46		n = 349	
Keine	374	81,6%	37	80,4%	288	82,5%
Nachblutung	6	1,3%	1	2,2%	4	1,2%
Hämatom	5	1,1%	1	2,2%	4	1,2%
Lymphocele	39	8,5%	3	6,5%	27	7,7%
Anastomosensuffizienz	4	0,9%	1	2,2%	2	0,6%
Katheterdislokation	1	0,2%	-	-	1	0,3%
Harnleiter-Stenose	1	0,2%	-	-	1	0,3%
Sekundäre Wundheilungsstörung	6	1,3%	1	2,2%	3	0,9%
Sepsis	2	0,4%	1	2,2%	1	0,3%
Neurologische Ausfälle	4	0,9%	-	-	4	1,2%
Dünndarm-Ileus	-	-	-	-	-	-
Kardiale Komplikationen - Vorhofflimmern - Kammertachykardie - postoperative Hypertonie	3	0,6%			3	0,9%
Pulmonale Komplikationen - respiratorische Insuffizienz - Lungenembolie - Pneumonie	6	1,3%	1	2,2%	5	1,4%
Thrombose	4	0,9%	-	-	4	1,2%
Pankreatitis	1	0,2%	-	-	1	0,3%
Durchgangssyndrom	1	0,2%	-	-	1	0,3%
Depression	-	-	-	-	-	-
Epididymitis	1	0,2%	-	-	-	-
Balanitis	1	0,2%	-	-	-	-

Wesentliche Änderungen gegenüber den Vorjahren sind nicht zu verzeichnen. Auch in der Betrachtung der Vorbehandelten und Nicht-Vorbehandelten finden sich keine deutlichen Unterschiede in der Rate perioperativer Komplikationen.

- CYSTOGRAMM:

Am 8. postoperativen Tag wurde radiologisch bei 206 Patienten ein Cystogramm zur Überprüfung der Dichtigkeit der Blasenhalsanastomose durchgeführt. Es werden Befunde mit und ohne Extravasat unterschieden, wie in Tabelle 24 beschrieben.

Tab. 24: Vergleich der Ergebnisse des postoperativen Cystogramms zur Überprüfung der Dichtigkeit der Blasenhalsanastomose:

	Anzahl der Fälle:		Extravasat:		Kein Extravasat:	
Vorbehandelt	34	100%	7	21%	27	79%
Nicht-Vorbehandelt	126	100%	15	12%	111	88%
Gesamtkollektiv	206	100%	40	19,4%	166	80,6%

Die Rate an Leckagen im Anastomosenbereich scheint bei den Patienten mit Vorbehandlung geringfügig höher zu liegen.

1.3 Histologische Daten:

Die hier beschriebenen Daten wurden sämtlich im Pathologischen Institut des Klinikums rechts der Isar, der Technischen Universität München erhoben.

- **pT-STADIUM:**

Zur Beurteilung des pT-Stadiums wird das Operationspräparat vom Pathologen mikroskopisch untersucht und nach dem TNM-System AJCC/UICC 1997 klassifiziert. Die Stadien pT0 und pT1 ergeben sich aus der Diagnose eines Prostatakarzinoms bei der Prostatastanzbiopsie, bzw. Transurethraler Resektion der Prostata, wobei im endgültigen Prostatektomiepräparat kein Residualtumor mehr nachweisbar war. Zur genaueren Erläuterung der einzelnen Stadien siehe Kapitel 3.6 der Einleitung. In Tabelle 25 und 26 sollen die pT-Stadien der verschiedenen Gruppen gegenübergestellt werden.

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien (TNM-Klassifikation AJCC/UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

pT- Stadium:	Gesamtkollektiv: n = 524		Vorbehandelt: n = 69		Nicht-Vorbehandelt: n = 384	
0	3	0,6%	-	-	1	0,3%
1a	7	1,3%	3	4,3%	3	0,8%
1b	2	0,4%	-	-	1	0,3%
2a	145	27,6%	19	27,5%	102	26,5%
2b	141	26,9%	23	33,3%	91	23,7%
3a	111	21,2%	7	10,2%	95	24,7%
3b	93	17,8%	11	15,9%	76	19,8%
4	20	3,8%	5	7,3%	15	3,9%
x	2	0,4%	1	1,5%	-	-

In der folgenden Tabelle 26 sind die TNM-Klassifikation auf die Stadien 1, 2, 3, 4 und x zusammengefaßt. Unterschiedliche Fallzahlen kommen deshalb zustande, da in den Patientenakten teilweise auf die a- und b-Unterteilung der einzelnen pT-Stadien nicht eingegangen wurde, und so z.B. für das Gesamtkollektiv 3 Patienten lediglich den Eintrag pT1 haben ohne die Angabe a oder b.

Tab. 26: Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien in Kategorien nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

pT- Stadium:	Gesamtkollektiv: n = 582		Vorbehandelt: n = 75		Nicht-Vorbehandelt: n = 427	
	0	3	0,6%	-	-	1
1	12	1,3%	3	4%	6	1,4%
2	299	15,8%	44	58,7%	204	47,8%
3	242	16,2%	22	29,3%	198	46,4%
4	24	3,8%	5	6,7%	18	4,2%
x	2	0,4%	1	1,3%	-	-

Es zeigt sich, daß bei Patienten mit Vorbehandlung mehr pT2 Stadien und weniger pT3 Stadien zu verzeichnen sind, wohingegen die Rate an pT4 Stadien etwas höher liegt.

- pN-STADIUM:

Das pN-Stadium wird ebenfalls nach der TNM-Klassifikation AJCC/UICC 1997 eingeteilt. Es beurteilt den Befall der Lymphknoten, wie man dem Kapitel 3.6 der Einleitung entnehmen kann. Zur Gegenüberstellung der Patientendaten siehe Tabelle 27.

Tab. 27: Häufigkeitsverteilung der pN-Stadien (TNM-Klassifikation AJCC/UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		pN x		pN 0		pN 1	
Vorbehandelt:	74	100%	4	5,4%	56	75,7%	14	18,9%
Nicht-Vorbehandelt:	428	100%	3	0,7%	387	90,5%	37	8,8%
Gesamtkollektiv:	581	100%	15	2,6%	507	87,3%	59	10,1%

Lymphknoten positive Stadien werden in der Gruppe der vorbehandelten Patienten öfter gefunden.

- GRADING:

Das Grading wird durch den Pathologen anhand des Operationspräparates durchgeführt. Der Malignitätsgrad des Tumors läßt sich mikroskopisch einteilen, wie man in Kapitel 2.2 der Einleitung entnehmen kann. Eine Gegenüberstellung der verschiedenen G-Stadien ist in Tabelle 28 aufgezeigt.

Tab. 28: Häufigkeitsverteilung der Tumorgrade des Operationspräparates nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		G 0		G 1		G 2		G 3		G x	
Vorbehandelt:	75	100%	-	-	3	4%	37	49,3%	32	42,7%	3	4%
Nicht-Vorbehandelt:	428	100%	2	0,5%	48	11,2%	267	62,4%	111	25,9%	-	-
Gesamtkollektiv:	581	100%	2	0,3%	62	10,7%	357	61,5%	154	26,5%	6	1%

In der Gruppe der vorbehandelten Patienten finden sich deutlich häufiger G3 Tumore als in der nicht-vorbehandelten Gruppe.

- TUMORINFILTRATIONEN DER SAMENBLASEN:

Die Infiltration der Samenblasen durch Tumorgewebe wird mikroskopisch kontrolliert. Hierbei notiert der Pathologe, ob die Samenblasen einseitig, beidseitig oder nicht befallen sind (vgl. Tabelle 29).

Tab. 29: Häufigkeitsverteilung der Tumordinfiltration der Samenblasen nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Einseitig:		Beidseitig:		Kein Befall:	
Vorbehandelt:	70	100%	5	7,2%	11	15,7%	54	77,1%
Nicht-Vorbehandelt:	414	100%	39	9,4%	50	12,1%	325	78,5%
Gesamtkollektiv:	551	100%	47	8,5%	65	11,8%	439	79,7%

Samenblasenbefall findet sich etwa in gleicher Häufigkeit bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten.

- TUMORINFILTRATION DER PERINEURALSCHIEDEN:

Die Infiltration der Perineuralscheiden wird unterschieden in "keine", "minimal" und "ausgeprägt". Zum Vergleich der verschiedenen Gruppen siehe Tabelle 30.

Tab. 30: Häufigkeitsverteilung der Tumorinfiltration der Perineuralscheiden nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Kein Befall:		Minimal:		Ausgeprägt:	
Vorbehandelt:	37	100%	9	24,3%	11	29,7%	17	46%
Nicht-Vorbehandelt:	237	100%	73	30,8%	72	30,4%	92	38,8%
Gesamtkollektiv:	287	100%	83	28,9%	88	30,7%	116	40,4%

Vorbehandelte Patienten zeigen häufiger einen ausgeprägten Befall der Perineuralscheiden.

- TUMORINFILTRATION DER LYMPHBAHNEN:

Das Einwachsen des Tumors in die umliegenden Lymphbahnen wird unterschieden in "kein Befall", "minimal" und "ausgeprägt". (vgl. Tabelle 31).

Tab. 31: Häufigkeitsverteilung der Tumorinfiltration der Lymphbahnen nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Kein Befall:		Minimal:		Ausgeprägt:	
Vorbehandelt:	37	100%	29	78,4%	2	5,4%	6	16,2%
Nicht-Vorbehandelt:	159	100%	118	74,2%	11	6,9%	30	18,9%
Gesamtkollektiv:	248	100%	194	78,2%	16	6,5%	38	15,3%

Eine Lymphangiosis wird bei Patienten mit Vorbehandlung etwas seltener diagnostiziert.

- HISTOLOGISCHE BEURTEILUNG DER SCHNITTRÄNDER:

Die Schnittträger des Operationspräparates werden vom Pathologen histologisch begutachtet. Sollten am tuschemarkierten Resektionsrand des Operationspräparates Tumorzellen nachweisbar sein, handelt es sich um eine R1-Resektion. Alleinige Kapselüberschreitung oder Samenblasenbefall ohne Tumor am Resektionsrand wird nicht als positiver Schnitttrand bewertet. Beim Absetzen der tumorbefallenen Prostata "im Gesunden", d.h. keine Tumorzellen in der Resektionszone, spricht man von einem R0-Präparat. Können die Schnittträger nicht beurteilt werden, liegt ein Rx-Präparat vor. Zur Verteilung der histologischen Ergebnisse siehe Tabelle 32.

Tab. 32: Häufigkeitsverteilung positiver Absetzungsränder (R-Klassifikation) am Operationspräparat nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		R0:		R1:		Rx:	
Vorbehandelt:	74	100%	45	60,8%	26	35,1%	3	4,1%
Nicht-Vorbehandelt:	427	100%	259	60,6%	163	38,2%	5	1,2%
Gesamtkollektiv:	576	100%	357	62%	203	35,2%	16	2,8%

Bei der R-Klassifikation können zwischen den Gruppen keine nennenswerten Unterschiede gefunden werden.

- ANZAHL POSITIVER STANZZYLINDER BEI DER SYSTEMATISCHEN SEXTANTENBIOPSIE:

Bei Patienten die sich einer systematische Sextantenbiopsie, wie in Kapitel 2.3.3 der Einleitung beschrieben, unterzogen haben, wird die Anzahl der tumorbefallenen Stanzen errechnet. Vom Gesamtkollektiv sind 257 Fälle mit systematischer Sextantenbiopsie dokumentiert, die im Durchschnitt 2,4 positive Stanzen aufweisen. Unter den Vorbehandelten zeigen 42 Patienten einen Mittelwert von 3,6 positiven Stanzzyllindern. Bei 182 nicht-vorbehandelten Patienten liegt der Durchschnittswert bei 2,3 befallenen Zylindern. Zur Verteilung und Häufigkeit der Stanzergebnisse siehe Tabelle 33.

Tab. 33: Anzahl positiver Stanzzyylinder der systematischen Prostatastanzbiopsie nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

Anzahl positive Stenzen:	Gesamtkollektiv: n = 257		Vorbehandelt: n = 42		Nicht-Vorbehandelt: n = 213	
1	100	38,9%	12	28,6%	91	42,7%
2	61	23,7%	5	11,9%	56	26,3%
3	49	19,1%	5	11,9%	41	19,2%
4	16	6,2%	4	9,5%	10	4,7%
5	7	2,7%	3	7,2%	4	1,9%
6	15	5,8%	8	19%	7	3,3%
7	9	3,5%	5	11,9%	4	1,9%

1.4 Nachsorge Daten:

Die Daten wurden in der Urologischen Klinik der Technischen Universität München oder bei niedergelassenen Urologen erhoben, bzw. telephonisch vom Patienten selber abgefragt. Folgende Parameter sind festgehalten worden:

- Nachsorgedatum
- PSA-Wert
- DRE-Befund
- Skelettszintigraphie-Befunde
- Krankheitsstatus
- Zensor
- Kontinenzstatus
- Potenzstatus
- Spätkomplikationen

• NACHSORGEUNTERSUCHUNG:

Die in der Nachsorge erfaßten Daten wurden bei den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Operation erhoben. Für das Gesamtkollektiv beträgt der kürzeste Nachsorgezeitraum 1,4 Monate, der längste 134 Monate. Im Durchschnitt liegt ein Follow up über 34,8 Monate vor. Die Gruppe der Vorbehandelten haben eine mittlere Nachsorgezeit von 32,4 Monaten, die der Nicht-Vorbehandelten von 37,9 Monaten. Zum Vergleich und für weitere Meßwerte siehe Tabelle 34.

Tab. 34: Nachsorgezeiträume der verschiedenen Patientengruppen in Monaten:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	75	32,4	23,2	2,1	109,1
Nicht-Vorbehandelt:	428	37,9	32	1,4	134
Gesamtkollektiv:	583	34,8	26,8	1,4	134

• PSA-FOLLOW UP:

Der PSA-Wert in der Nachsorge der Patienten beträgt für das Gesamtkollektiv von 405 Patienten im Durchschnitt 2,8 ng/ml mit einem Median von 0,2 ng/ml. Die Gruppe der Vorbehandelten zeigt einen Mittelwert von 9,2 ng/ml bei einem Median von 0,6 ng/ml. Für die nicht-vorbehandelten Patienten liegt der PSA-

Wert durchschnittlich bei 1,8 ng/ml, mit einem Median von 0,1 ng/ml (vgl. Tabelle 35).

Tab. 35: PSA-Werte der Follow up Untersuchung der verschiedenen Patientengruppen in ng/ml:

	Anzahl der Fälle:	Mittelwert:	Median:	Minimum:	Maximum:
Vorbehandelt	50	9,2	0,6	0	340
Nicht-Vorbehandelt:	306	1,8	0,1	0	135
Gesamtkollektiv:	405	2,8	0,2	0	340

Es zeigt sich, daß die vorbehandelten Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung deutlich höhere PSA-Werte haben.

Um den PSA-Ergebnissen der Nachsorgeuntersuchung eine therapeutische Aussagekraft zu geben, wird eine „PSA-Toleranzgrenze“ festgelegt. Unser Richtwert von 0,5 ng/ml gilt als Grenzwert und trennt „unauffällige“ von „auffälligen“ PSA-Befunden. Selbstverständlich ist diese Kategorisierung nicht als „starre“ Einteilung mit festgesetzter Therapiefolge zu verstehen. Zur Verteilung innerhalb der Vergleichsgruppen siehe Tabelle 36.

Tab. 36: Verteilung kategorisierter PSA-Werte der Follow up Untersuchung der verschiedenen Patientengruppen in ng/ml:

	Anzahl der Fälle:		PSA ≤ 0,5		PSA > 0,5	
Vorbehandelt	50	100%	25	50%	25	50%
Nicht-Vorbehandelt:	306	100%	236	77%	70	23%

In der Follow up Untersuchung sind deutlich mehr Vorbehandelte im „auffälligen“ PSA-Bereich.

- DRE-FOLLOW UP:

Die Einteilung der digital rektalen Untersuchung in der Nachsorge erfolgt in „Normal-Befund“, entsprechend einer leeren Prostataloge und in „Verdacht auf Lokalrezidiv“ bei tastbarem Knoten. Das dokumentierte Gesamtkollektiv besteht aus 535 Männern, von denen 514 als „normal-befundet“ und 21 mit Verdacht auf Lokalrezidiv eingestuft wurden. Bei den vorbehandelten Patienten sind 69 Fälle beschrieben, von denen 66 Patienten mit einem „Normal-Befund“ und 3

Patienten mit Verdacht auf Lokalrezidiv festgehalten wurden. Von 390 nicht-vorbehandelten Patienten erscheinen 373 „ohne Befund“ und 17 mit „Verdacht auf Lokalrezidiv“ (siehe Tabelle 37).

Tab. 37: Häufigkeitsverteilung der DRE-Ergebnisse im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Normal-Befund:		Verdacht auf Lokalrezidiv:	
Vorbehandelt	69	100%	66	95,6%	3	4,4%
Nicht-Vorbehandelt:	390	100%	373	95,6%	17	4,4%
Gesamtkollektiv:	535	100%	514	96,1%	21	3,9%

Es zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Lokalrezidivrate zwischen den untersuchten Patientengruppen.

- **ERGEBNIS DER SKELETTSZINTIGRAPHIE IM FOLLOW-UP:**

Die Befunde der Skelettszintigraphie im Follow up werden in „Normal-Befund“ bei homogener Radionuklidverteilung und in „Verdacht auf Metastasen“ bei Nachweis pathologischer Mehranreicherungen eingeteilt. Von insgesamt 264 Männern, die eine Skelettszintigraphie erhielten, sind 243 „ohne Befund“ und 21 mit „Verdacht auf Knochenmetastasen“ dokumentiert. 31 der vorbehandelten Patienten blieben „ohne Befund“, in 6 Fällen wurde der Verdacht auf Metastasen geäußert. Unter den nicht-vorbehandelten Patienten zeigten sich 172 unauffällig und 15 Patienten mit „Verdacht auf Metastasierung“. Zur Gegenüberstellung siehe Tabelle 38.

Tab. 38: Häufigkeitsverteilung der Skelettszintigraphie-Befunde im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Normal-Befund:		Verdacht auf Metastasen:	
Vorbehandelt	37	100%	31	83,8%	6	16,2%
Nicht-Vorbehandelt:	187	100%	172	92%	15	8%
Gesamtkollektiv:	264	100%	243	92%	21	8%

Die vorbehandelten Patienten zeigen postoperativ doppelt so häufig Knochenmetastasen.

- KRANKHEITSTATUS:

Der Krankheitsstatus ist der Zustand, in dem sich der Patient zur Zeit der Nachsorge befindet. Ermittelt wird der Krankheitsstatus aus den beim Follow-up erhobenen Befunden wie dem PSA-Wert, dem Befund der Skelettszintigraphie und dem DRE-Befund. Er wird unterteilt in:

- Tumorfrei ("No evidence of diseases" = NED),
- PSA-Progreß → PSA > 0,5 ng/ml (= PSA-Prog),
- PSA-Progreß unter zusätzlicher Androgenblockade (= PSA-Prog + AB),
- PSA-Progreß unter zusätzlicher Androgenblockade und einem Lokalrezidiv oder Fernmetastase (= PSA-Prog + AB + Met) und
- Verstorben

Zu den Verstorbenen sei erwähnt, daß nicht in jedem Fall die Todesursache bekannt ist.

Tab. 39: Häufigkeitsverteilung des Krankheitsstatus im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		NED:		PSA-Prog:		PSA-Prog + AB:		PSA-Prog + AB + Met:		Verstorben:	
Vorbehandelt	73	100%	57	78%	6	8,2%	6	8,2%	2	2,8%	2	2,8%
Nicht-Vorbehandelt:	417	100%	339	81,3%	28	6,7%	21	5%	14	3,4%	15	3,6%
Gesamtkollektiv:	570	100%	473	83%	34	6%	28	4,9%	17	3%	18	3,1%

Nicht-vorbehandelte Patienten scheinen zu einem etwas höheren Prozentsatz tumorfrei zu sein.

- ZENSOR:

Unter "zensiert" fällt ein Patient, wenn er zum Zeitpunkt seiner letzten erfaßten Nachsorge **nicht** in den Progreß gekommen ist, d.h. sämtliche Untersuchungsparameter unauffällig sind und der Patient als tumorfrei gilt. Ein "Nicht-zensierter" ist demnach ein Patient, bei dem während des dokumentierten Zeitraumes nach der Operation einer der Untersuchungsparameter auf ein Rezidiv oder eine Metastase hinweist. Bezüglich des PSA's wäre das ein Wert > 0,5 ng/ml. Dazu siehe Tabelle 40.

Tab. 40: Häufigkeitsverteilung der "zensierten" und "nicht-zensierten" Patienten in den verschiedenen Gruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Zensiert:		Nicht-zensiert:	
Vorbehandelt	62	100%	49	79%	13	21%
Nicht-Vorbehandelt:	413	100%	354	87,7%	59	12,3%
Gesamtkollektiv:	532	100%	459	86,3%	73	13,7%

- KONTINENZSTATUS-FOLLOW UP:

Der Kontinenzstatus der während des Follow up's dokumentiert wurde, ist wie der präoperative Kontinenzstatus in 4 Grade, entsprechend der WHO-Einteilung, untergliedert:

0 = Vollständig Kontinent

1 = Urinverlust beim Husten, Lachen, Niesen

2 = Urinverlust im Gehen

3 = Urinverlust in Ruhe

Vom Gesamtkollektiv konnten 482 Einträge erhoben werden. 63 der vorbehandelten Patienten haben im Mittel eine Inkontinenz 1. Grades (= 1). Die Gruppe der Nicht-Vorbehandelten zeigt sich mit 352 Angaben mehrheitlich nahe Inkontinenzgrad 1. Der Median aller 3 Gruppen liegt bei 1. Zur Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Patientengruppen innerhalb des Kontinenzstatus-Schemas siehe Tabelle 41.

Tab. 41: Häufigkeitsverteilung des Kontinenzstatus im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		0		1		2		3	
Vorbehandelt	63	100%	25	39,7%	22	34,9%	8	12,7%	8	12,7%
Nicht-Vorbehandelt:	352	100%	143	40,6%	142	40,3%	38	10,8%	29	8,3%
Gesamtkollektiv:	482	100%	201	41,7%	190	39,4%	50	10,4%	41	8,5%

Des weiteren wurden die Patienten nach der Zufriedenheit bezüglich ihres Kontinenzstatus befragt. Von insgesamt 359 Antworten des Gesamtkollektivs waren 303 Patienten (84,4%) zufrieden und 56 (15,6%) unzufrieden mit ihrer Kontinenzsituation zum Zeitpunkt des Nachsorgetermins. 51 Männer (79,6%)

aus der Gruppe der Vorbehandelten bestätigten Zufriedenheit mit ihrer aktuellen Kontinenzsituation, 13 (20,4%) sprachen sich dagegen aus. Unter den 233 Nicht-Vorbehandelten bestätigten 199 (85,4%) zufrieden zu sein, 34 (14,6%) jedoch gaben an unzufrieden zu sein.

- POTENZSTATUS-FOLLOW UP:

Der Potenzstatus im Follow up wurde in potent, eingeschränkt potent und impotent eingeteilt. Von 433 Angaben des Gesamtkollektivs sind 20 Männer potent (4,6%), 63 eingeschränkt potent (14,6%) und 350 impotent (80,8%). Unter 53 Vorbehandelten sind 5 als eingeschränkt potent (7,8%) und 59 als impotent (92,2%) dokumentiert worden. Von 286 nicht-vorbehandelten Männern gaben 19 an potent (6,6%), 54 eingeschränkt potent (18,9%) und 213 impotent zu sein (74,5%). Dazu vergleiche Tabelle 42.

Tab. 42: Häufigkeitsverteilung des Potenzstatus im Follow up für die verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Anzahl der Fälle:		Potent:		Eingeschränkt potent:		Impotent	
Vorbehandelt	53	100%	-	-	5	9,6%	47	90,4%
Nicht-Vorbehandelt:	286	100%	19	6,6%	54	18,9%	213	74,5%
Gesamtkollektiv:	433	100%	20	4,6%	63	14,6%	350	80,8%

Die Umfrage, ob die Patienten mit ihrer Potenzlage zufrieden seien, ergab daß von dem Gesamtkollektiv 155 (61,3%) mit Ja und 98 (38,7%) mit Nein antworteten. Aus der Gruppe der Vorbehandelten gaben derzeit 21 (48,8%) an zufrieden und 22 (51,2%) an unzufrieden zu sein. Bei den Nicht-Vorbehandelten ergab die Nachfrage 96 (69,6%) mal „zufrieden“ und 42 (30,4%) mal „unzufrieden“.

- SPÄTKOMPLIKATIONEN:

Unter Spätkomplikationen verstehen wir Komplikationen, die sich erst mit einem gewissen Abstand vom Operationstermin zeigen oder bis dahin fortbestehen. Da die zwei klassischen Spätkomplikationen Inkontinenz und Impotenz bereits in Tabelle 41 und 42 abgehandelt wurden, erscheinen sie unter dieser Rubrik nicht noch einmal. Dazu siehe Tabelle 43.

Tab. 43: Spätkomplikationen nach radikaler Prostatektomie von 1986-1996:

Spätkomplikationen	Gesamtkollektiv: n = 24	Vorbehandelt: n = 0	Nicht-Vorbehandelt: n = 22
Anastomosenenge	23	-	21
Blasen-Dickdarmfistel	1	-	1

Um zu überprüfen, ob sich die Häufigkeiten der Spätkomplikationen in den letzten Jahren geändert haben, sind diese für die Jahre 1991-1996 in nachstehender Tabelle 44 nochmals aufgelistet.

Tab. 44: Spätkomplikationen nach radikaler Prostatektomie von 1991-1996:

Spätkomplikationen	Gesamtkollektiv: n = 17	Vorbehandelt: n = 0	Nicht-Vorbehandelt: n = 16
Anastomosenenge	16	-	15
Blasen-Dickdarmfistel	1	-	1

Die auffällige Häufung der Spätkomplikationen für die Jahre 1991-1996 muß höchstwahrscheinlich an der mangelnden Dokumentation der Vorjahre liegen. Aus gleichen Gründen läßt sich eventuell auch die unterschiedliche Verteilung der Vorkommnisse innerhalb der beiden Therapiegruppen erklären.

2. Vergleichende Statistik:

Die Auswertung der vergleichenden Statistik wurde mit Hilfe des Software Paketes SPSS 8.0 durchgeführt. Die Werte dafür entstammen dem Kapitel „Erfasste Patientendaten“. Um aussagekräftige und überschaubare Ergebnisse zu erhalten, werden die Daten teilweise in Kategorien zusammengelegt.

Die vergleichende Statistik umfaßt verschiedene Tests:

- Überprüfung der Wahrscheinlichkeiten unter bestimmten Voraussetzungen in den Progreß zu kommen,
- Vergleiche von Daten auf signifikante Unterschiede und Abhängigkeiten
- Untersuchung von Korrelationen bestimmter Variablen

2.1 Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test:

Die Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu geraten wird in Form einer Survival Analyse nach Kaplan-Meier dargestellt. Die x-Achse trägt die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“ und stellt den Zeitraum zwischen Operationsdatum und Eintritt eines Ereignisses dar. Dieses Ereignis kann entweder „zensiert“ sein, d.h. der Patient ist zu diesem Zeitpunkt „progreßfrei“, oder einen „Event“ darstellen, was bedeutet, daß der Patient in den Progreß kam (= „nicht-zensiert“). Auf der y-Achse ist die Progreßrate aufgetragen, die den Anteil der sich zu diesem Zeitpunkt im Progreß befindlichen Männer in Prozent angibt.

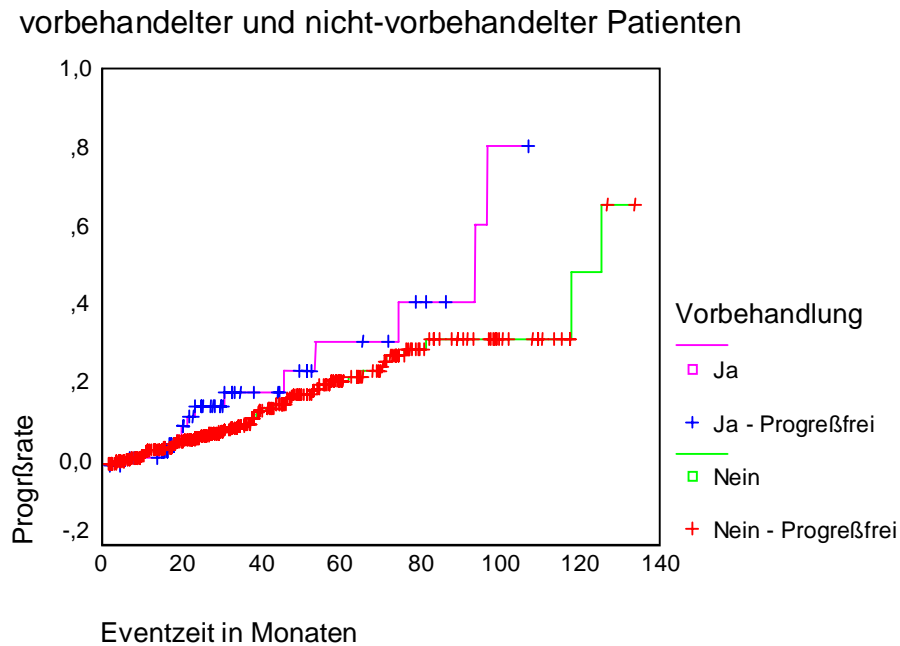
In folgenden Graphiken wird das untersuchte Kollektiv durch kategorisierte Parameter aus dem Kapitel „erfasste Patientendaten“ in Unterkollektive geteilt, um den Einfluß der Vorbehandlung auf die Progresswahrscheinlichkeit in den einzelnen Untergruppen zu untersuchen. Die lila Kurve steht dabei für die Gruppe der Vorbehandelten, die grüne Kurve für die Gruppe der Nicht-Vorbehandelten.

Mit Hilfe des Log-Rank Tests (exakt oder asymptotisch) können die gewonnenen Werte für beide Therapieformen verglichen werden. Zeigen die Ergebnisse eine p -Wert $< 0,05$, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven ausgegangen.

1. Eventzeit / Vorbehandlung:

In folgender Kaplan-Meier Kurve wird die kumulative Wahrscheinlichkeit progrefsfrei zu bleiben für die beiden Therapieformen gegenübergestellt. Es wird gezeigt, wie sich die Progrefsraten der beiden Kollektive verhalten.

Abb. 1: Progrefswahrscheinlichkeit



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progrefsfälle	n-progrefsfreier Patienten	n-Progrefsfälle in Prozent
Nein	422	61	361	14,45
Ja	71	16	55	22,54
Gesamt	493	77	416	15,62

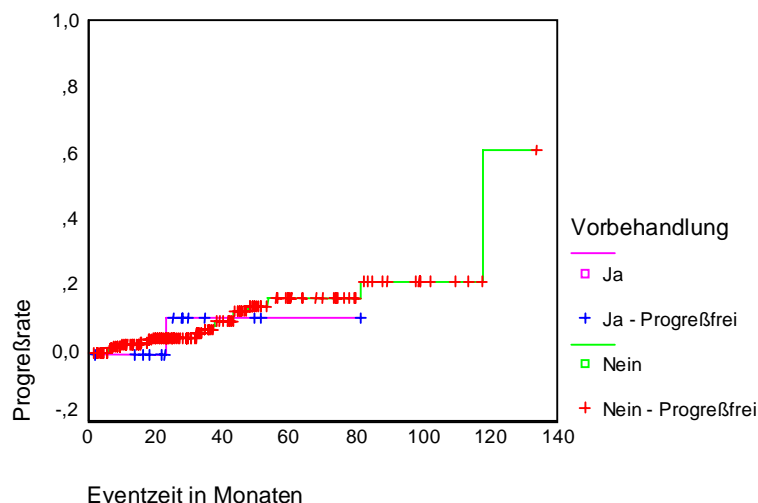
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	5,73	1	,017

Bezüglich der Progrefsraten ist ein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den primär operierten Patienten zu sehen. Der p-Wert beträgt 0,017. Dies bedeutet, daß die Patienten, die eine neoadjuvante Hormontherapie in unserem Kollektiv erhielten, eine eindeutig höhere kumulative Wahrscheinlichkeit aufweisen in den Progrefß zu kommen. Die Vorbehandelten kommen im beobachteten Zeitraum schneller und mit 22,6% zu 14,4% häufiger als die Nicht-Vorbehandelten in den Progrefß.

2. PSA bei Diagnose / Eventzeit / Vorbehandlung:

Für die Gegenüberstellung in diesem Kapitel werden die PSA-Werte bei Diagnosestellung in 3 Kategorien zusammengefaßt. Dies dient zur Definition einer Risikogruppe, für die die Wertigkeit einer neoadjuvanten Vorbehandlung festgestellt werden soll. Die Einteilung in drei Gruppen mit den PSA-Werten <10, 10-20 und >20 ng/ml wurde gewählt zum Zweck der besseren graphischen Darstellung und Erhöhung der statistischen Aussagekraft. Die oben beschriebenen Grenzwerte haben sich in der statistischen Analyse am aussagekräftigsten erwiesen. Untersucht werden soll, in wie weit die einzelnen PSA-Wert-Kategorien die kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu geraten, für beide Therapieformen beeinflussen. Damit wird gezeigt, wie sich die neoadjuvante Hormonbehandlung für die verschiedenen PSA Kategorien auswirkt.

Abb. 2: Progreßwahrscheinlichkeit für PSA bei
Diagnose < 10 ng/ml für die jeweilige Therapieform



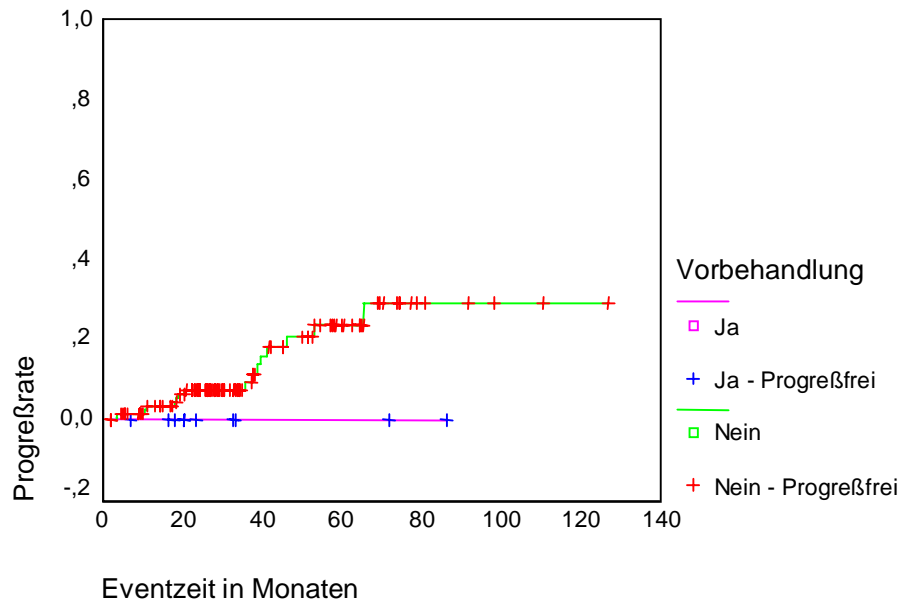
Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	185	18	167	9,73
Ja	15	1	14	6,67
Gesamt	200	19	181	9,5

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,628

In der hier abgebildeten Graphik sind die Patienten mit PSA-Werten bei Diagnose < 10 ng/ml aus beiden Therapiegruppe gegenübergestellt. Der exakte Log Rank Test für die kumulative Wahrscheinlichkeit, in den Progreß zu geraten, ergibt einen p-Wert von 0,628, d.h. es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen für Männer mit einem PSA-Wert < 10 ng/ml.

Abb. 3: Progreßwahrscheinlichkeit für PSA bei

Diagnose = 10-20 ng/ml für die jeweilige Therapieform

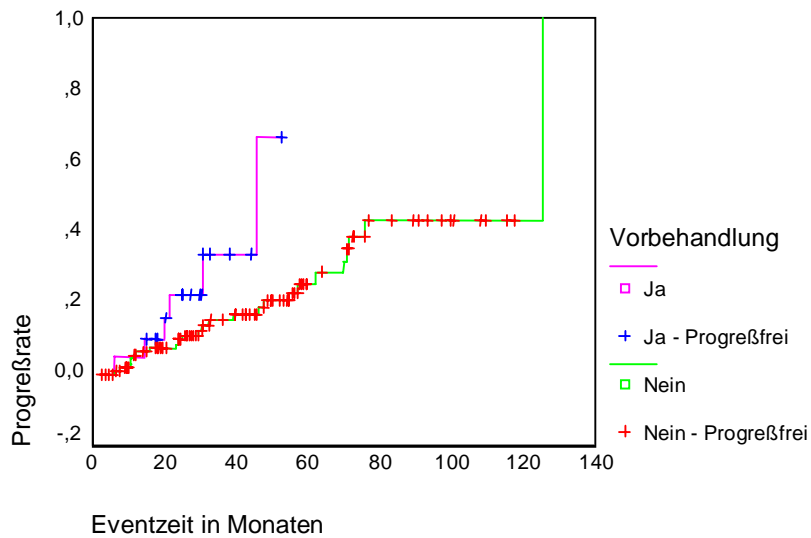


Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	121	16	105	13,22
Ja	10	0	10	00
Gesamt	131	16	115	12,21

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,358

Für die PSA-Werte zwischen 10 und 20 ng/ml herrscht bezüglich der kumulativen progreßfreien Überlebenswahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der exakte log Rank Test ergibt $p = 0,358$.

Abb. 4: Progreßwahrscheinlichkeit für PSA bei
Diagnose > 20 ng/ml für die jeweilige Therapieform



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	104	24	80	23,08
Ja	20	6	14	30
Gesamt	124	30	94	24,19

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,09

Liegt der PSA-Wert höher als 20 ng/ml zeigt der asymptotische Log Rank Test, mit einem $p = 0,09$, keinen signifikanten Unterschied für die kumulative Progreßwahrscheinlichkeit der beiden Vergleichsgruppe.

Fazit:

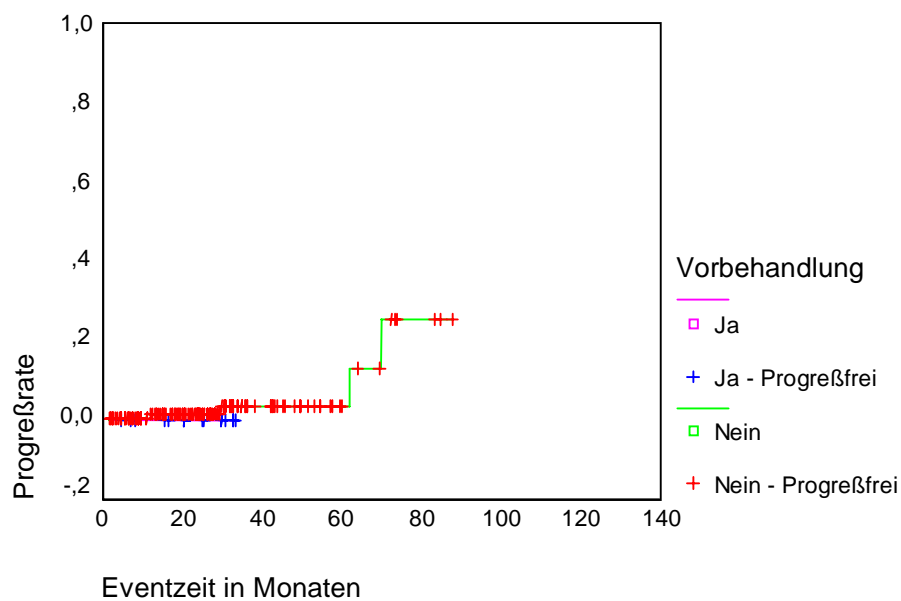
Der Einsatz einer neoadjuvanten Hormontherapie oder der Weg der direkten Operation wirkt sich in den verschiedenen PSA-Wert-Kategorien nicht signifikant unterschiedlich aus. Das bedeutet, die kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu kommen, ist mit p-Werten der drei Kategorien von 0,628; 0,358 und 0,09 zwar statistisch gesehen nicht aussagekräftig, erlaubt aber bei Betrachtung der verschiedenen Kurven unterschiedliche Tendenzen festzustellen. Bei PSA-Werten über 20 ng/ml, schneiden die Vorbehandelten sichtbar „schlechter“ ab als ihr Vergleichskollektiv. Sie kommen zu höheren Prozentzahlen (30 / 23,1%) und in kürzerer Zeit in den Progreß, wohingegen sich im PSA-Bereich von 10-20 ng/ml ein gegensätzlicher Trend zeigt. Liegt das PSA bei Werten unter 10 ng/ml, so imponieren die beiden Progreßkurven mit einem annähernd ähnlichen Verlauf.

3. n-Stanzen / Eventzeit / Vorbehandlung:

In Annahme, daß eine höhere Anzahl positiver Stanzzyylinder mit einer ausgeprägteren Tumorausdehnung korreliert, wollen wir in untenstehenden Graphiken untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen intraprostatischer Tumorausbreitung und Progreß für die beiden Vergleichsgruppen besteht. Zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft wird die Anzahl der positiven Biopsiezyylinder in zwei Kategorien eingeteilt (≤ 3 und ≥ 4). Für jede Kategorie, können die Progreßrate, die Eventzeiten und die kumulative Wahrscheinlichkeit, in den Progreß zu geraten für beide Kollektive aus den Graphiken abgelesen werden.

Abb. 5: Progreßwahrscheinlichkeit für

n-Stanzen ≤ 3 für die jeweilige Therapieform



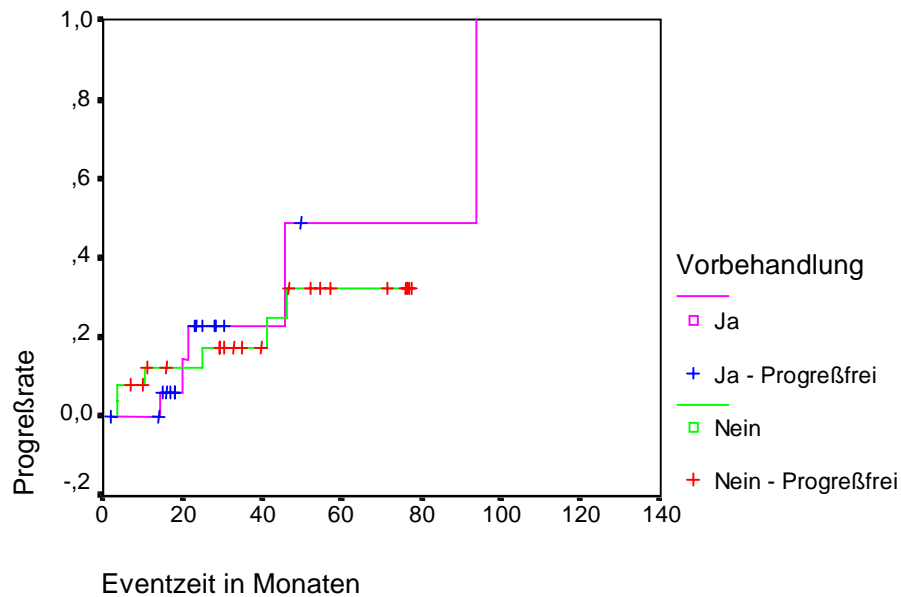
Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	153	5	148	3,27
Ja	16	0	16	0
Gesamt	169	5	164	2,96

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,936

Sind drei oder weniger Stanzzyylinder positiv, so zeigt der exakte log-Rank Test hinsichtlich der kumulativen Progreßwahrscheinlichkeit keinen signifikanten Unterschied für die beiden Kollektive ($p= 0,936$). Auf Grund der geringen Fallzahl in der Gruppe der Vorbehandelten läßt sich hier nicht einmal eine aussagekräftige Tendenz ablesen.

Abb. 6: Progreßwahrscheinlichkeit für

n-Stanzen ≥ 4 für die jeweilige Therapieform



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	25	6	19	24
Ja	19	5	14	26,32
Gesamt	44	11	33	25

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,488

Sind vier oder mehr Stanzen positiv, besteht für das progreßfreie Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Der mit dem exakten Log Rank Test errechnete p-Wert beträgt 0,488.

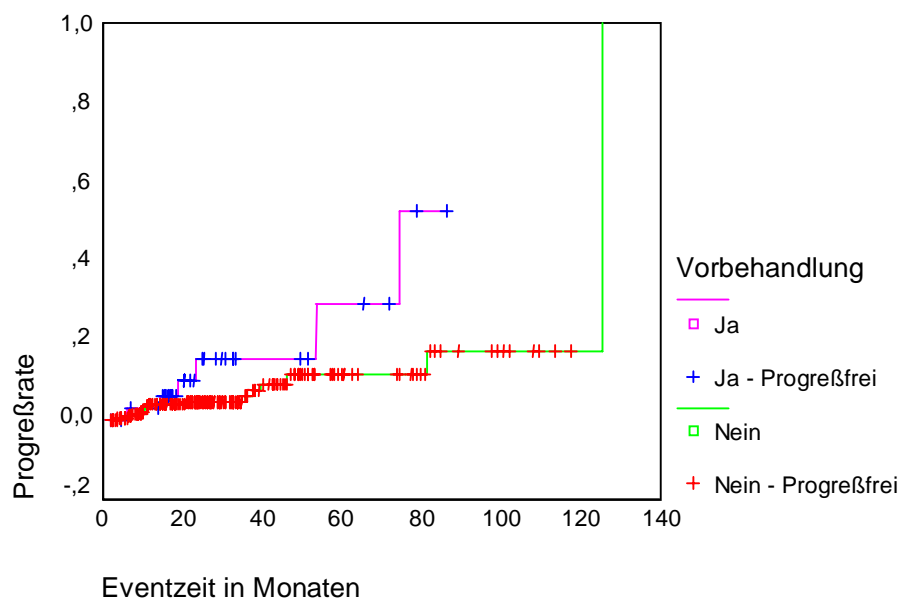
Fazit:

Die Anzahl positiver Biopsiezylinder zeigt einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der generellen Progreßtendenz. Dies bedeutet, daß Patienten mit mehr tumorbeladenen Stanzzyllindern schneller und häufiger in den PSA-Progreß geraten als Patienten mit geringer ausgeprägten Biopsieergebnissen. Eine unterschiedliche Beeinflussung der kumulativen Progreßwahrscheinlichkeit durch die beiden Therapieformen ist jedoch nicht abzulesen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die p-Werte betragen 0,936 und 0,488.

4. pT / Eventzeit / Vorbehandlung:

Das pT-Stadium des Prostatakarzinoms nach UICC (siehe Einleitung) wird für nachstehende Graphiken in zwei Kategorien unterteilt ($pT \leq 2$, $pT \geq 3$). Es soll überprüft werden, ob die Tumorausbreitung, und damit die verschiedenen pT-Kategorien, die kumulative Wahrscheinlichkeit der beiden Therapieformen in den Progriß zu geraten, beeinflußt.

Abb. 7: Progrißwahrscheinlichkeit für $pT \leq 2$ für die jeweilige Therapieform

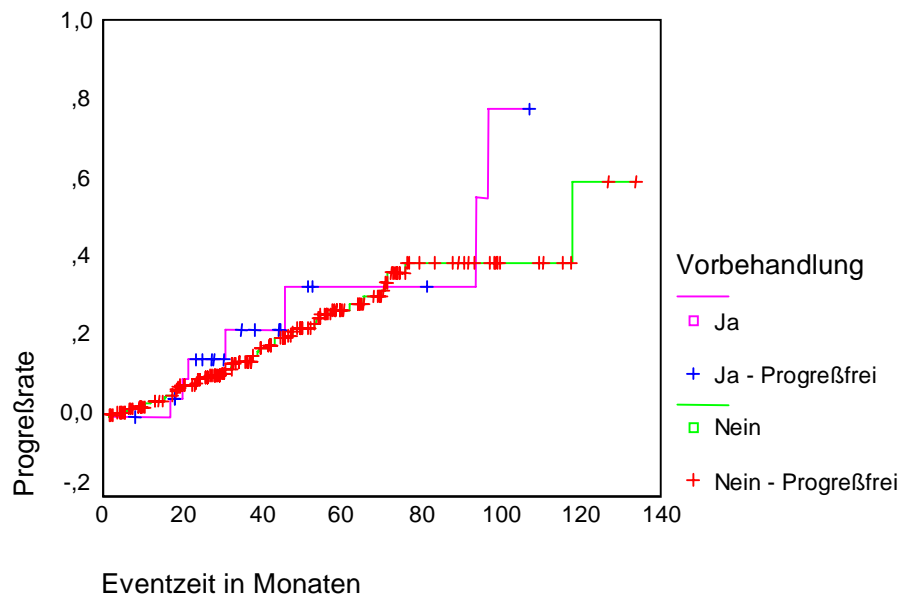


Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progrißfälle	n-progrißfreier Patienten	n-Progrißfälle in Prozent
Nein	205	14	191	6,83
Ja	38	6	32	15,79
Gesamt	243	20	223	8,23

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,038

Die Graphik verdeutlicht, daß es für das pT-Stadium ≤ 2 einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen gibt ($p= 0,038$). Patienten, die mit Hormontherapie vorbehandelt wurden, gelangen zu höheren Prozentzahlen (15,8% / 6,8%) im dokumentierten Beobachtungszeitraum in den Progriß. Ihre kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progriß zu kommen ist gegenüber den Nicht-Vorbehandelten erhöht.

Abb. 8: Progreßwahrscheinlichkeit für
 $pT \geq 3$ für die jeweilige Therapieform



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	207	45	162	21,74
Ja	23	7	16	30,43
Gesamt	230	52	178	22,61

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,06	1	,3033

Ist das pT -Stadium ≥ 3 , so ergibt der Log-Rank Test, mit einem $p= 0,3$ keinen signifikanten Unterschied für die kumulative Wahrscheinlichkeit beider Therapieformen in den Progreß zu kommen.

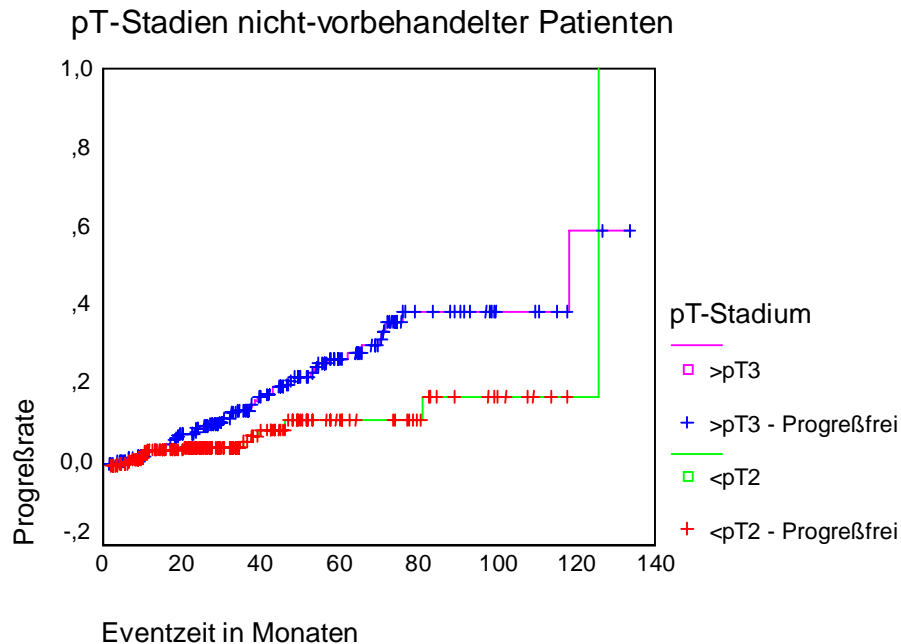
Fazit:

Ist der Tumor auf die Prostata beschränkt ($pT \leq 2$), so zeichnet sich mit einem $p= 0,038$ ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der vorbehandelten und der nicht-vorbehandelten Patienten hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu geraten, ab. Die neoadjuvant hormontherapierten Männer kommen im Beobachtungszeitraum mit 15,8% häufiger als die Nicht-Vorbehandelten (6,8%) in den Progreß. Durchbricht der Tumor die Prostatakapsel ($pT \geq 3$), so verschwindet der signifikante Unterschied der beiden Kollektive. Der p -Wert beträgt 0,3.

5. Vorbehandlung / pT-Stadium / Eventzeit:

Mit den zwei folgenden Graphiken soll überprüft werden, ob innerhalb eines Therapieschemas (Vorbehandelt / Nicht-Vorbehandelt) ein unterschiedliches Progrediervverhalten abhängig vom pT-Stadium besteht.

Abb. 9: Progrediervwahrscheinlichkeit verschiedener

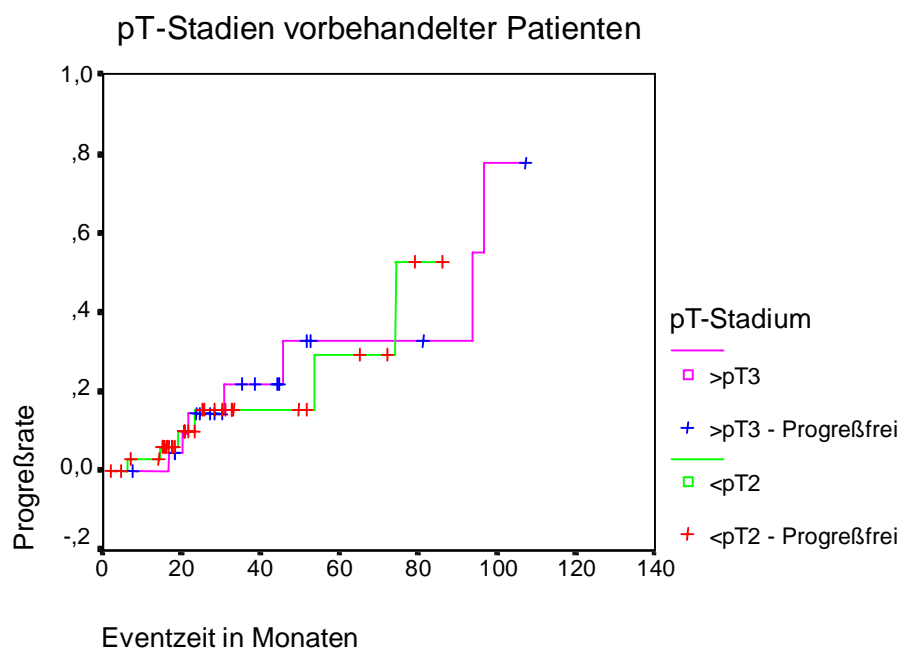


pT-Stadium	n-Patienten	n-Progredierrfälle	n-progredierrfreier Patienten	n-Progredierrfälle in Prozent
≤pT2	205	14	191	6,83
≥pT3	207	45	162	21,8
Gesamt	412	59	253	14,4

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	7,33	1	,0068

Innerhalb der Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten besteht hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit in den Progredierr zu geraten ein signifikanter Unterschied für die verschiedenen pT-Stadien. Es ist deutlich zu erkennen, daß ein pT-Stadium ≥ 3 zu einer steileren Progredierrrate führt als ein pT-Stadium ≤ 2 . Dies bedeutet eine Progredierrmanifestation in 21,8% zu 6,8% der Fälle. Der p-Wert nach dem Log-Rank Test liegt bei 0,0068.

Abb. 10: Progreßwahrscheinlichkeit verschiedener



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
≤pT2	38	6	32	15,79
≥pT3	23	7	16	30,4
Gesamt	61	13	46	21,4

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	,00	1	,961

Für die Gruppe der Vorbehandelten zeichnet sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progrefreien Überlebens für die verschiedenen pT-Stadien ab. Die beiden Kurven laufen annähernd gleich. Der p-Wert beträgt 0,961.

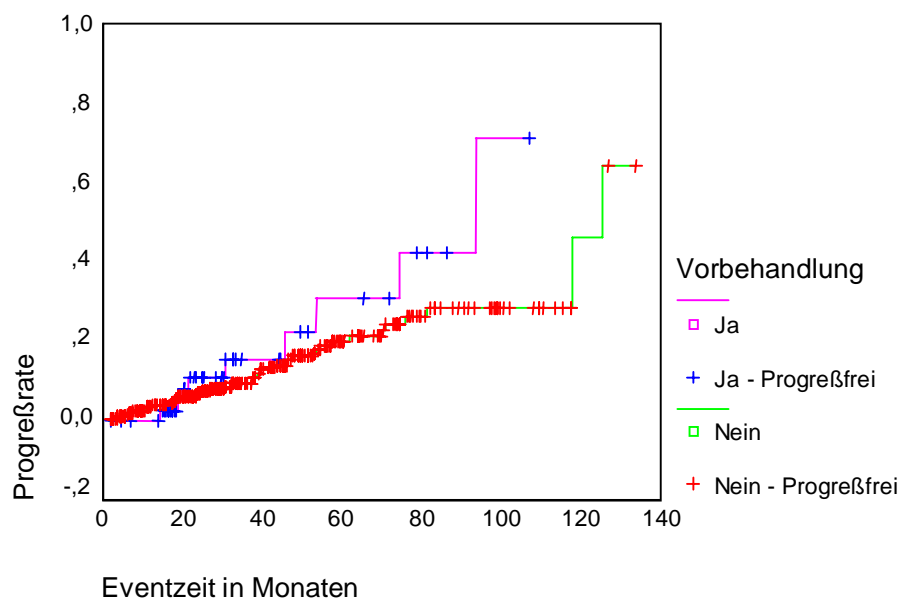
Fazit:

Wie in den beiden oben stehenden Graphiken ersichtlich, hat je nach Therapieschema das pT-Stadium eine unterschiedliche kumulative Progreßwahrscheinlichkeit. Während für die Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten die Klassifizierung in ein pT2- oder pT3-Tumor eine signifikant unterschiedliche Progreßwahrscheinlichkeit mit sich bringt ($p = 0,0068$), verschwindet diese Signifikanz für die Gruppe der Vorbehandelten ($p = 0,961$). Des weiteren wird deutlich, daß die neoadjuvante Hormontherapie für die verschiedenen kategorisierten pT-Stadien zwar zu unterschiedlich hohen Prozentzahlen an Progreßfällen führt (15,8% zu 30,4%), jedoch für die Wahrscheinlichkeit tumorfrei zu bleiben, nicht signifikante Unterschiede hinterläßt.

6. pN / Eventzeit / Vorbehandlung:

Die Ausbreitung der Tumorzellen in die Lymphknoten und damit die verschiedenen pN-Stadien nach UICC (siehe Einleitung) werden für folgende Graphiken der statistischen Aussagekraft halber in zwei Kategorien unterteilt. pN= 0 und pN = 1. Es wird geprüft, ob die jeweilige pN-Kategorie die kumulative Wahrscheinlichkeit der beiden Kollektive, in den Progred zu kommen, beeinflusst.

Abb. 11: Progredwahrscheinlichkeit für
pN = 0 für die jeweilige Therapieform

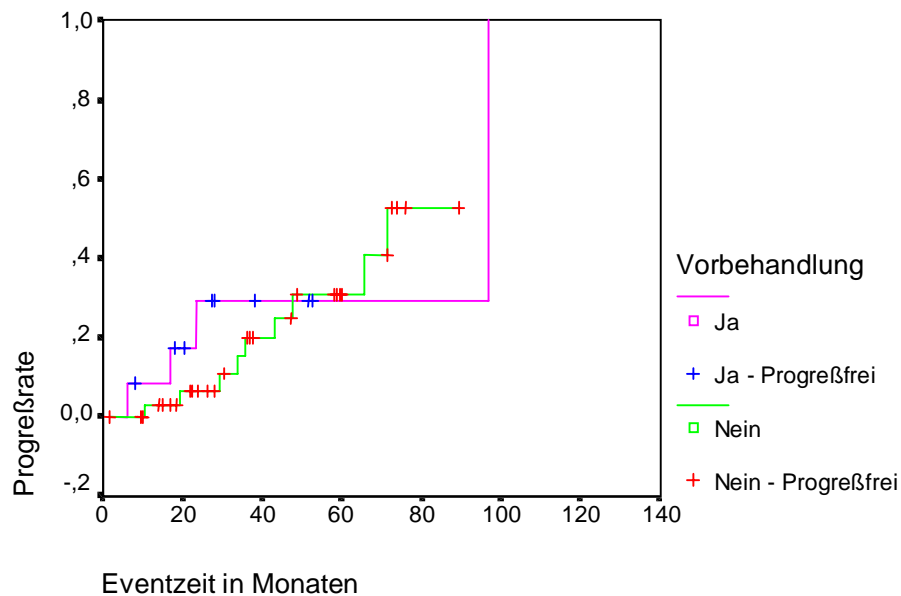


Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progredfälle	n-progredfreier Patienten	n-Progredfälle in Prozent
Nein	375	49	326	13,07
Ja	50	9	41	18
Gesamt	425	58	367	13,65

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,172

Sind in der histologischen Untersuchung keine Lymphknoten befallen (pN= 0), so zeigen sich für die beiden Therapieformen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der kumulativen progredfreien Überlebenswahrscheinlichkeit, obwohl die Vorbehandelten in den Kurven ein höheres Risiko aufweisen, in den Progred zu kommen. Der Log Rank Test ergibt einen p-Wert von 0,172.

Abb. 12: Progreßwahrscheinlichkeit für
 $pN = 1$ für die jeweilige Therapieform



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	36	9	27	25
Ja	12	4	8	33,33
Gesamt	48	13	35	27,08

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,637

Bei einem pN -Stadium = 1 zeigt die kumulative progreßfreie Überlebenswahrscheinlichkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der exakte Log Rank Test ergibt einen p -Wert von 0,637.

Fazit:

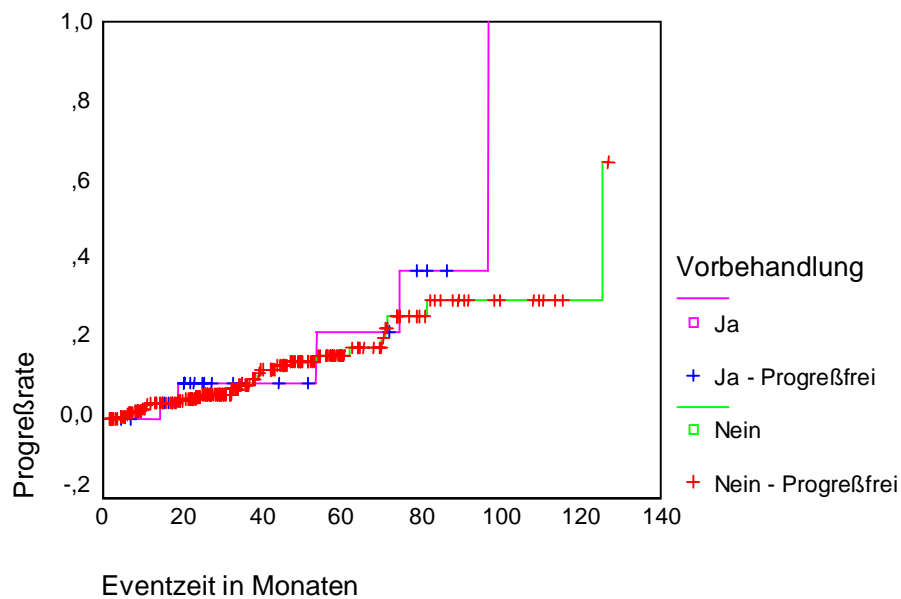
Die Vorbehandlung ergibt, in den verschiedenen pN -Kategorien keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu kommen, obwohl bei Betrachtung der Kurven eine tendenziell steilere Progreßrate auffällt. Während im $pN0$ -Stadium die beiden Kollektive zu 13% und 18% in den Progreß geraten, zeigen sich in $pN1$ -Stadien bei beiden Gruppen höhere Prozentzahlen (33% zu 25%).

7. Grading Op / Eventzeit / Vorbehandlung:

Das Grading des Op-Präparates sollte ursprünglich in drei Kategorien unterteilt werden. Die Kategorie G0 und G1 war statistisch nicht aussagekräftig, so daß im Folgenden nur die G2- und die G3-Präparate untersucht werden sollen. Zu prüfen bleibt, ob sich das Grading unterschiedlich auf die kumulative Wahrscheinlichkeit der beiden Vergleichskollektive in den Progreß zu geraten auswirkt.

Abb. 13: Progreßwahrscheinlichkeit für

G = 2 für die jeweilige Therapieform

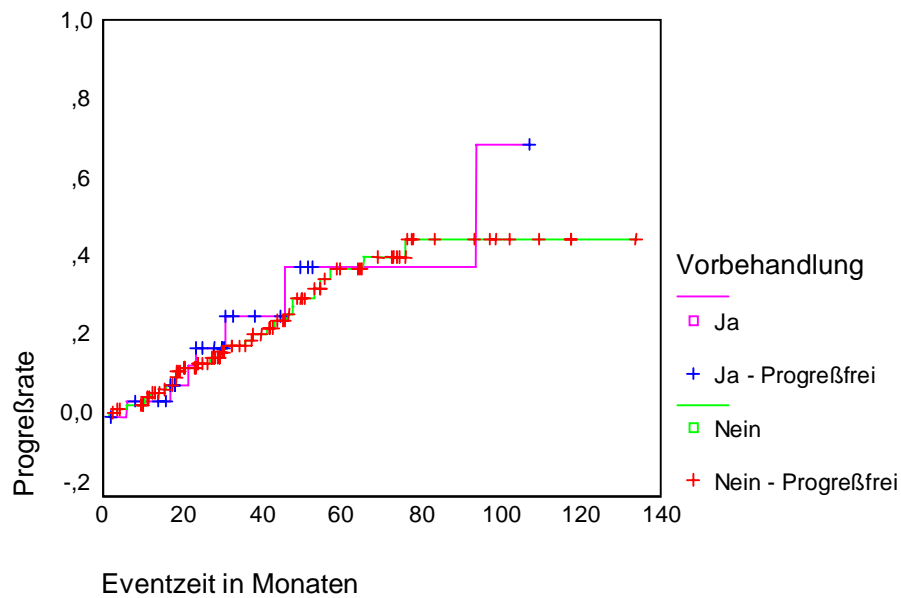


Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	257	30	227	11,67
Ja	28	5	23	17,86
Gesamt	285	35	250	12,28

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,199

Für die G2-Präparate der beiden Gruppen besteht hinsichtlich der kumulativen progreßfreien Überlebenswahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied. Der asymptotische Log Rank Test ergibt einen p-Wert von 0,199.

Abb. 14: Progredienswahrscheinlichkeit für
G = 3 für die jeweilige Therapieform



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreesfälle	n-progreesfreier Patienten	n-Progreesfälle in Prozent
Nein	107	28	79	26,17
Ja	28	7	21	25
Gesamt	135	35	100	25,96

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	0,32	1	,5712

Ergibt die Präparataufarbeitung durch den Pathologen einen G3-Tumor, so hat dies mit einem $p = 0,57$ keine signifikant unterschiedliche Auswirkung auf die kumulative Wahrscheinlichkeit beider Gruppen, in den Progrees zu geraten.

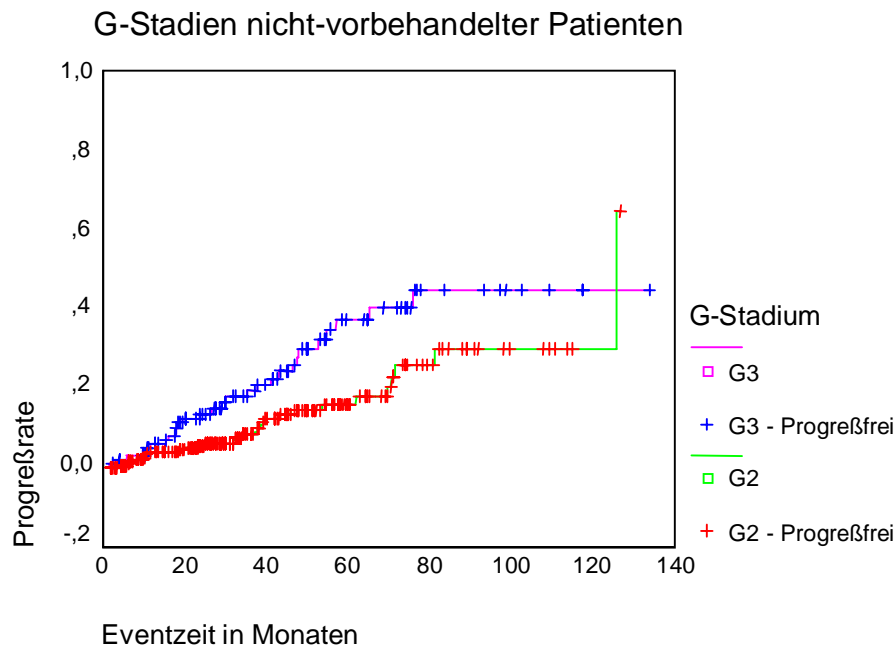
Fazit:

Betrachtet man die Graphiken, so wird deutlich daß die Vorbehandlung die kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progrees zu kommen für die jeweiligen G2- oder G3-Präparate nicht signifikant unterschiedlich beeinflußt. Der Log Rank Test ergibt p-Werte von 0,199 und 0,57. Bei beiden Gruppen zeigt sich, daß G3-Tumore eine deutlich schlechtere Prognose haben als G2-Tumore.

8. Vorbehandlung / G-Stadium / Eventzeit:

In den folgenden zwei Graphiken soll dargestellt werden, wie sich die kumulative progrefreie Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb einer Therapieform für G2 und G3-Tumore verhält.

Abb. 15: Progrefwahrscheinlichkeit verschiedener

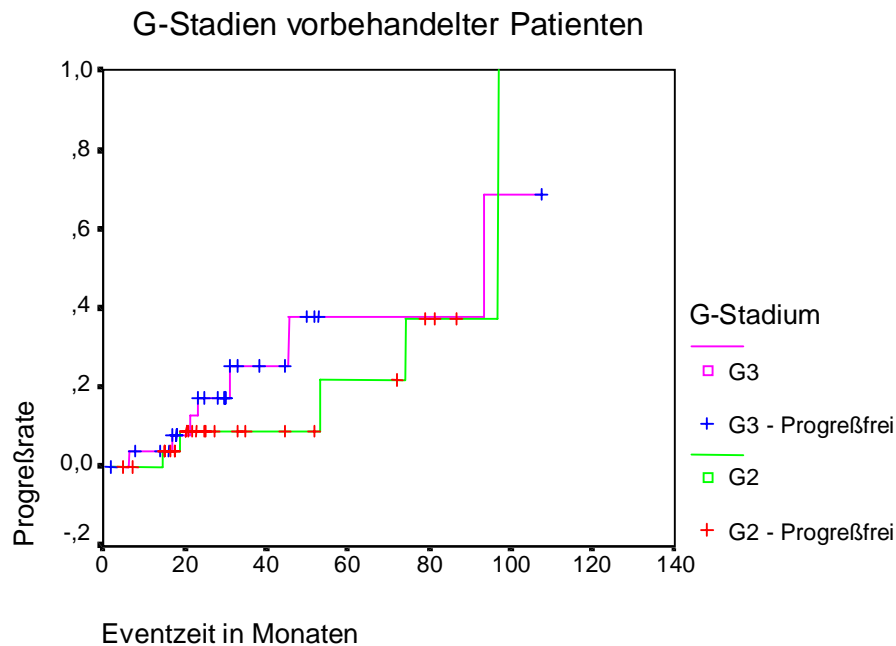


G - Stadium	n-Patienten	n-Progreffälle	n-progrefreier Patienten	n-Progreffälle in Prozent
G2	257	30	227	11,67
G3	107	28	79	26,17
Gesamt	364	58	306	15,93

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	7,56	1	,006

Innerhalb der Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit mit einem G2- oder G3-Stadium in den Progref zu geraten. In oben stehender Graphik wird ersichtlich, daß Patienten ohne Vorbehandlung mit einem G3-Tumor eine steilere Progrefkurve aufweisen als solche mit einem G2-Tumor. In dem beobachteten Zeitraum kommen 11,7% der Männer mit G2-Befunden und 26,2% der Männer mit G3-Befunden in den Progref. Der p-Wert nach dem Log-Rank Test beträgt 0,006.

Abb. 16: Progrewwahrscheinlichkeit verschiedener



G - Stadium	n-Patienten	n-Progrewfälle	n-progrewfreier Patienten	n-Progrewfälle in Prozent
G2	28	5	23	17,86
G3	28	7	21	25
Gesamt	56	12	44	21,43

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	,61	1	,436

Für die vorbehandelten Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der progrewfreien Überlebenswahrscheinlichkeit für G2- und G3-Tumore. Bei Betrachtung der Graphik scheinen die G3-Befunde jedoch eine steilere Progrewkurve zu haben. Sie kommen im beobachteten Zeitraum mit 25% zu 17,8% auch häufiger als die Patienten mit G2-Befunden in den Progrew.

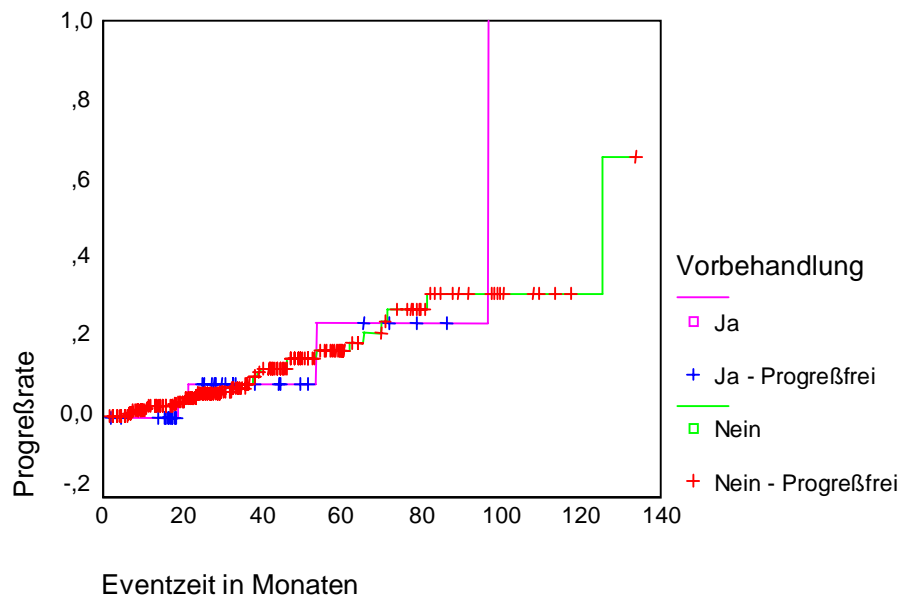
Fazit:

Untersucht man das Verhalten der kumulativen Wahrscheinlichkeit progrewfrei zu bleiben für G2- und G3-Tumore innerhalb der einzelnen Therapieformen, so kann man feststellen daß tendenziell Befunde mit höherem Grading eine schlechtere Prognose haben als Befunde mit niedrigerem Grading. Für die Gruppe der Nicht-Vorbehandelten besteht hierin ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0060$), der bei den vorbehandelten Patienten verschwindet ($p = 0,436$).

9. R / Eventzeit / Vorbehandlung:

Die Ergebnisse der histologischen Begutachtung der Schnittländer werden in die Kategorien R0 und R1 eingeteilt. Untersucht wird, inwieweit die unterschiedlichen Befunde der Schnittländer Einfluß auf die kumulative Wahrscheinlichkeit der Vorbehandelten und Nicht-Vorbehandelten in den Progriß zu kommen, haben.

Abb. 17: Progrißwahrscheinlichkeit für
R = 0 für die jeweilige Therapieform

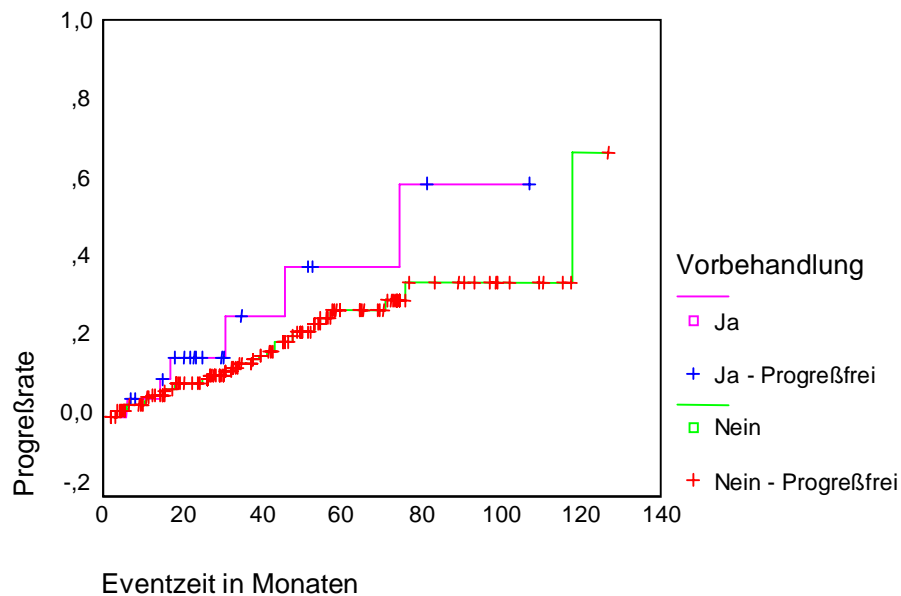


Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progrißfälle	n-progrißfreier Patienten	n-Progrißfälle in Prozent
Nein	251	28	223	11,16
Ja	37	4	33	10,81
Gesamt	288	32	256	11,11

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,828

Die R0-Präparate weisen keinen signifikanten Unterschied für die kumulative Progrißwahrscheinlichkeit der beiden Kollektive auf. Der asymptotische p-Wert beträgt 0,82.

Abb. 18: Progreßwahrscheinlichkeit für
 $R = 1$ für die jeweilige Therapieform



Vorbehandlung	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nein	156	30	126	19,23
Ja	22	6	16	27,27
Gesamt	178	36	142	20,22

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	-	1	,195

Für die R1 Schnittränder zeigt sich, mit einem $p = 0,195$ hinsichtlich der progreßfreien Überlebenswahrscheinlichkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapieformen, obwohl die vorbehandelten Patienten eine tendenziell steilere Progreßrate aufweisen.

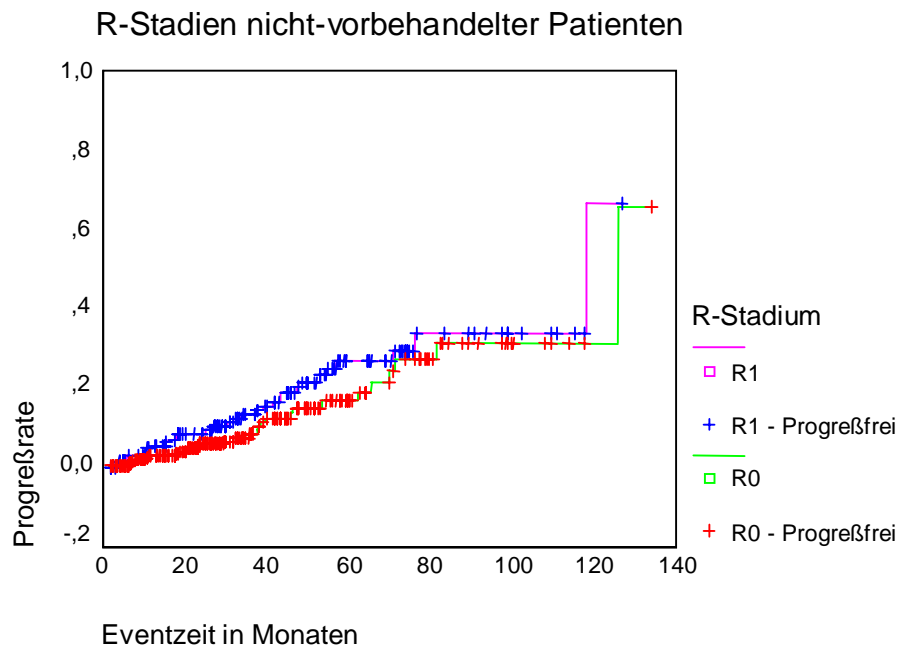
Fazit:

Die Vorbehandlung bewirkt für die verschiedenen R-Stadien, in Bezug auf die kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu geraten, keine signifikanten Unterschiede. Im Falle positiver Schnittränder ist jedoch eine tendenziell steilere Progreßrate zu erkennen. Die p -Werte nach dem asymptotischen Log Rank Test ergeben 0,828 und 0,196.

10. Vorbehandlung / R-Stadium / Eventzeit:

In den folgenden zwei Kaplan-Meier Kurven soll veranschaulicht werden, wie sich die kumulative progrefreie Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von dem histologischen Schnitttrandergebnis innerhalb einer Therapieform, verhält.

Abb. 19: Progrefwahrscheinlichkeit verschiedener

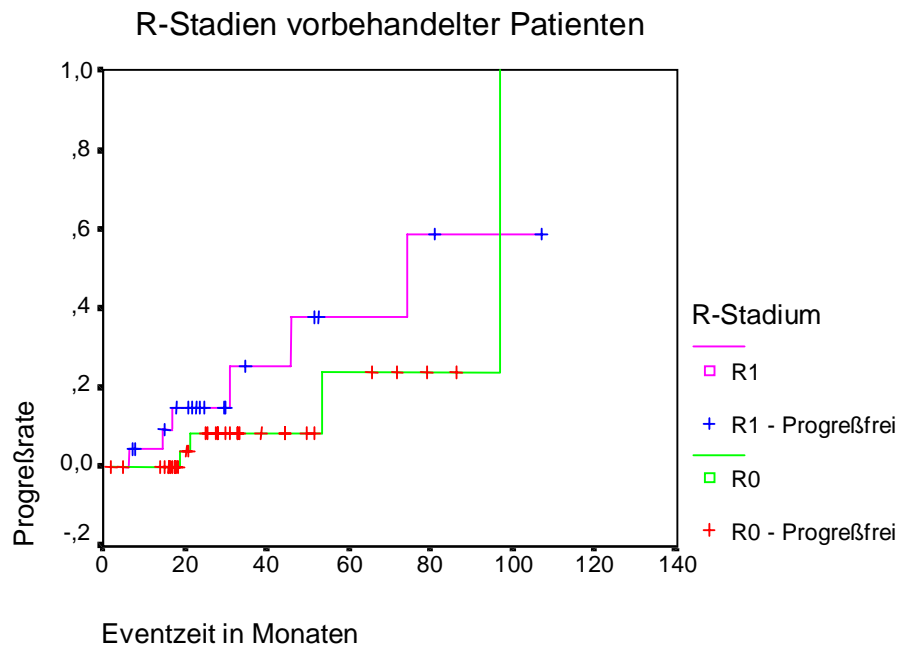


R-Stadium	n-Patienten	n-Progreffälle	n-progreffreier Patienten	n-Progreffälle in Prozent
R0	251	28	223	11,16
R1	156	30	126	19,23
Gesamt	407	58	349	14,25

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,67	1	,196

Die Graphik zeigt, daß nicht-vorbehandelte Patienten mit einem positiven Absetzungsrand ein erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen in den Progref zu geraten. Sie werden im beobachteten Zeitraum mit 19,2% zu 11,2% häufiger als Patienten mit einem negativen Schnitttrand progressiv. Der Unterschied zwischen den zwei R-Stadien ist für die Nicht-Vorbehandelten mit einem p-Wert von 0,196 nicht signifikant.

Abb. 20: Progreßwahrscheinlichkeit verschiedener



R-Stadium	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
R0	37	4	33	10,81
R1	22	6	16	27,24
Gesamt	59	10	49	16,95

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,73	1	,189

In der Gruppe der vorbehandelten Patienten haben ebenfalls diejenigen mit einem positiven Absetzungsrand eine höhere kumulative Wahrscheinlichkeit in den Progreß zu geraten als welche mit einem negativen Absetzungsrand. Der Log-Rank Test zeigt mit einem p-Wert von 0,189 jedoch keinen signifikanten Unterschied. Im Beobachtungszeitraum werden 27,2% positiv befundete- und 10,8% negativ befundete Patienten progressiv.

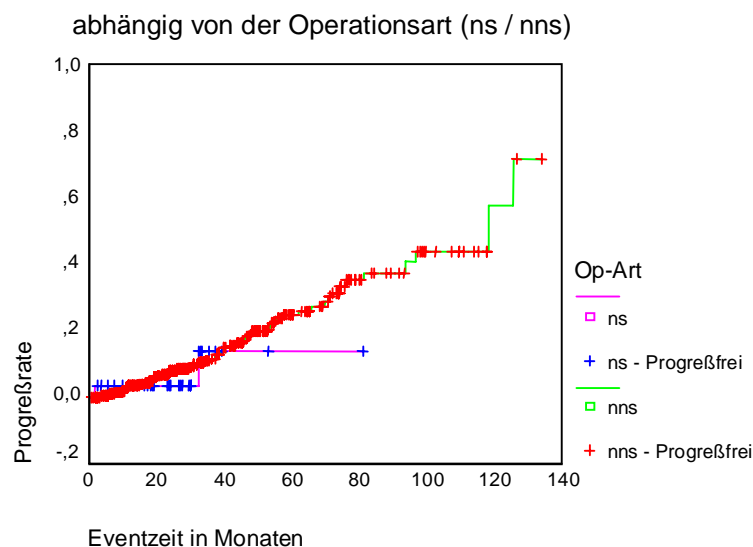
Fazit:

Vergleicht man die progreßfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Vorbehandelten und der nicht-vorbehandelten Patienten, mit einmal positiven und einmal negativen Absetzungsrandern, so haben tendenziell diejenigen mit einem positiven Befund eine schlechtere Prognose. Der graphisch dargestellte Unterschied für das progreßfreie Überleben ist innerhalb der Gruppe der Vorbehandelten deutlicher, obwohl der p-Wert für beide Therapieformen annähernd gleich (0,196 zu 0,189) und nicht signifikant ist.

11. Operationsart / Eventzeit:

Da die „nervschonende“ Operationstechnik einen Erhalt des nahe der Prostatakapsel verlaufenden „neurovaskulären Bündels“ fordert und dieses möglicherweise zu nahe an der Tumorregion liegt, kann es in manchen Fällen zu einem ungewollten Belassen von vereinzelt Tumorzellen im Resektionsgebiet kommen. Dies kann zur Entstehung von Rezidivtumoren führen. Deshalb soll überprüft werden, ob die „nervschonende“ Operationstechnik (ns) im Vergleich zur Radikaloperation (nicht-nervschonend = nns), das Überleben beeinflusst.

Abb. 21: Progreßwahrscheinlichkeit der Patienten



Operationsart	n-Patienten	n-Progreßfälle	n-progreßfreier Patienten	n-Progreßfälle in Prozent
Nicht-nervschonend	408	66	342	16,18
Nervschonend	31	2	29	6,45
Gesamt	439	68	371	15,49

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	,15	1	,699

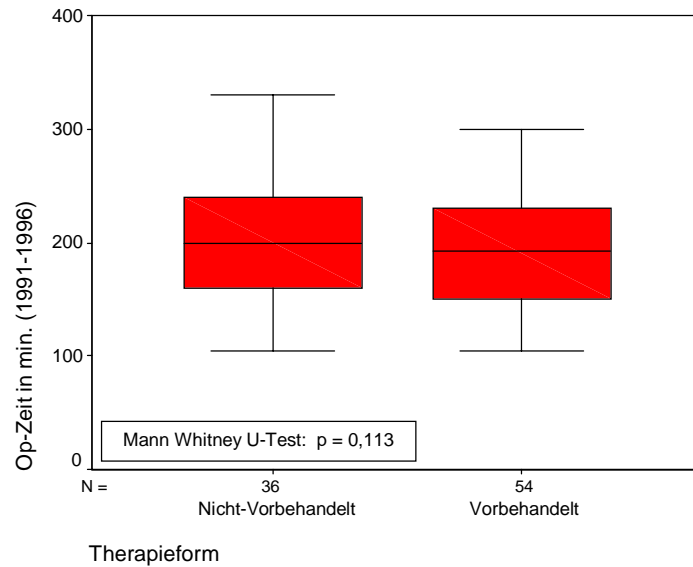
Die nervschonende Operationstechnik bedingt statistisch gesehen im Vergleich zur Radikaloperation keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des progreßfreien Überlebens ($p = 0,699$). Bei Betrachtung der Kurve zeigen die nervschonend operierten Patienten jedoch eine tendenziell geringere Progreßwahrscheinlichkeit. Ebenfalls ist die Anzahl der Patienten, die im beobachteten Zeitraum in den Progreß kamen, mit 6,4% zu 16,2% geringer. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich durch die Tatsache begründbar, daß von vornherein nur ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit geringer Tumorausbreitung zu diesem Operationsverfahren zugelassen wurde.

2.2 Boxplot und Mann Whitney Test:

Bestimmte metrische Parameter aus dem Kapitel „erfaßte Patientendaten“ werden in Form eines Boxplots dargestellt. Die y-Achse der Graphik bezeichnet diese metrische Variable, die x-Achse jeweils die beiden Therapieformen „Nicht-Vorbehandelt“ und „Vorbehandelt“. In dem Boxplot sind aufgeführt: der Median (= horizontale Markierung in der roten „Box“), die Quartile (= obere und untere Begrenzung der „Box“, jeweils an der 25.- bzw. 75.-Percentile lokalisiert), sowie die Spannweite der Verteilung (= höchstens anderthalbfacher „Interquartilabstand“). Einzelne Graphiken zeigten sogenannte „Ausreißer“ (= Werte die sich außerhalb der Spannweite befinden), auf die jedoch nicht näher eingegangen wird.

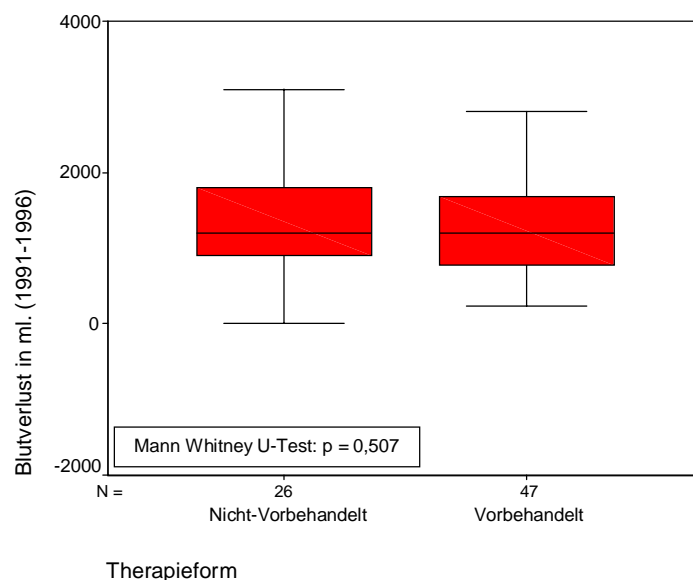
Um die Ergebnisse der Vorbehandelten mit denen der Nicht-Vorbehandelten auf signifikante Unterschiede zu prüfen, kommt im Folgenden der Mann Whitney U-Test zum Einsatz. Er ist der geläufigste Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Beträgt der p-Wert $< 0,05$, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ausgegangen.

Abb. 22: Operationsdauer (min) radikaler Prostatektomien für den Zeitraum 1991-1996 nach Patientengruppen:



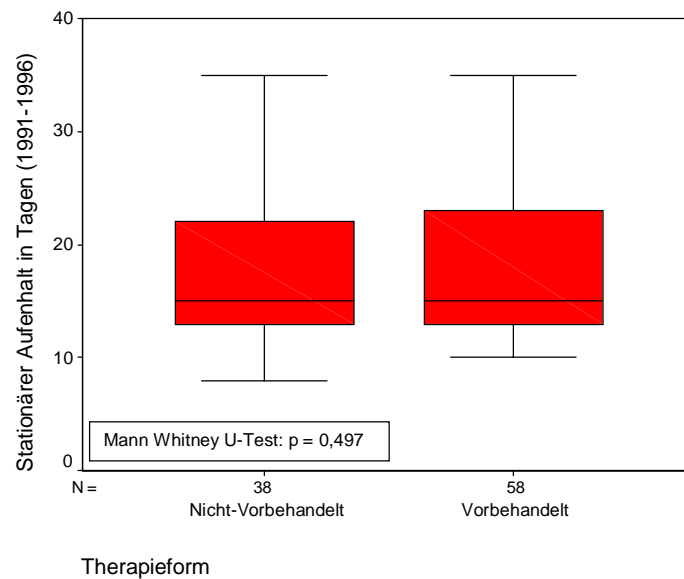
Für die Operationszeiten aus dem Zeitraum 1991-1996, besteht für die beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert beträgt 0,113.

Abb. 23: Intraoperativer Blutverlust (ml) radikaler Prostatektomien für den Zeitraum 1991-1996 nach Patientengruppen:



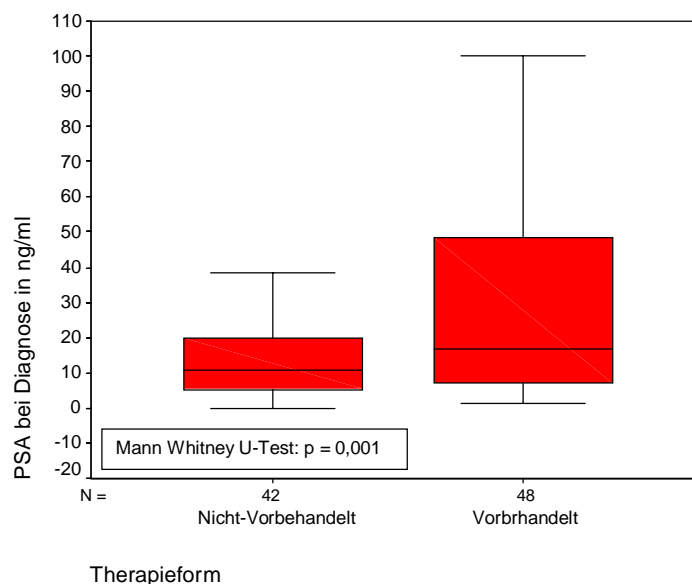
Die intraoperativen Blutverluste aus den Jahren 1991-1996 zeigen für beide Vergleichsgruppen mit $p = 0,5$ keinen signifikanten Unterschied.

Abb. 24: Stationärer Aufenthalt (Tage) nach radikaler Prostatektomie für den Zeitraum 1991-1996 nach Patientengruppen:



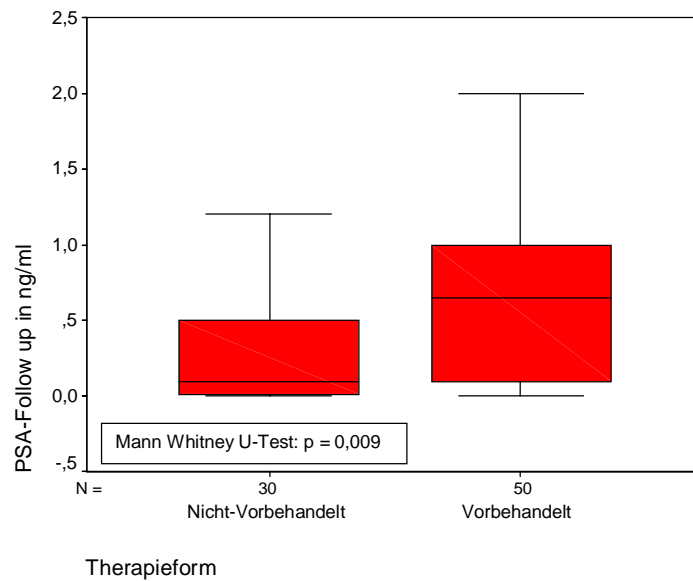
Die postoperativen stationären Aufenthalte der Patienten aus den Jahren 1991-1996 weisen mit einem p-Wert von 0,49 zeitlich keinen signifikanten Unterschied auf.

Abb. 25: PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml) nach Patientengruppen:



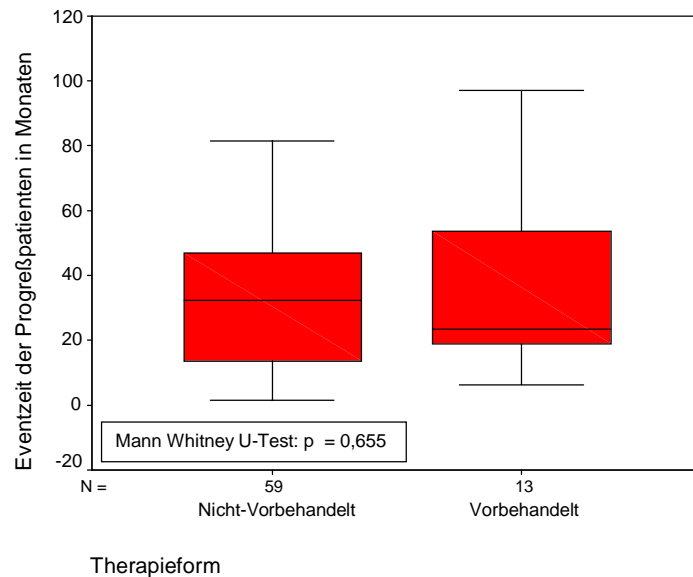
Die PSA-Werte bei Diagnose ergeben für die beiden Kollektive höchst signifikante Unterschiede. Der p-Wert liegt bei 0,001.

Abb. 26: PSA-Wert im Follow up (ng/ml)nach Patientengruppen:



Die PSA-Werte der Follow up Untersuchung zeigen mit einem p-Wert von 0,009 einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen.

Abb. 27: Zeitraum (Monate) bis zum Auftreten von Tumorprogreß nach radikaler Prostatektomie nach Patientengruppen:



Die Eventzeiten der Progrefpatienten beider Gruppen weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Der p-Wert beträgt 0,655. Der Median liegt bei den vorbehandelten Patienten jedoch deutlich niedriger.

2.3 Kreuztabellen und Chi-Quadrat Test:

Die Variablen, aus dem Kapitel „Erfasste Patientendaten“ werden in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat Tests können diese kategorisierten Variablen miteinander verglichen und auf Unabhängigkeit überprüft werden. Unabhängigkeit bedeutet für unsere Kreuztabellen, daß die Therapieformen Vorbehandlung und Nicht-Vorbehandlung keinen Einfluß auf die zu untersuchenden Parameter haben. Dazu berechnet man die „erwartete Zellbelegung“, die sich aus der Häufigkeit einer bestimmten Ausprägung multipliziert mit der Anzahl der Vorbehandelten bzw. Nicht-Vorbehandelten, ergibt. Am Beispiel der DRE wäre die erwartete Anzahl der Vorbehandelten mit suspektem Tastbefund $404 / 490 \times 72 = 59,4$. In unserem Beispiel beträgt die „beobachtete Zellbelegung“ 58. Die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Zellbelegung wird mittels Chi-Quadrat-Tests errechnet. Je größer die Differenz dieser beiden Werte ist, desto höher ist die Abhängigkeit der untersuchten Variablen. Zeigt die „erwartete Zellbelegung“ einen Wert < 5 , so wird der Fischer-Exakt Test eingesetzt.

Die Tests werden mit einem 5% Signifikanz-Niveau durchgeführt, d.h. eine Auswertung mit $p < 0,05$ spricht für eine signifikante Abhängigkeit der gegenübergestellten Variablen.

Tab. 45: Häufigkeitsverteilung präoperativer DRE-Ergebnisse nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

	Vorbehandlung:				Total:
	Nein		Ja		
DRE Nicht suspekt	72	17,2%	14	19,4%	86
Suspekt + fraglich suspekt	346	82,8%	58	80,6%	404
Total:	418	100%	72	100%	490

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	,209	1	,647		
Continuity Correction	,084	1	,772		
Likelihood Ratio	,204	1	,651		
Fisher's Exact Test				,618	,377
Linear-by-Linear Association	,209	1	,648		
N of Valid Cases	490				

Die präoperativen DRE-Ergebnisse suspekt und nicht suspekt sind nicht signifikant abhängig von einer der beiden Therapieformen. Die verschiedenen DRE-Befunde kommen in beiden Gruppen etwa gleich häufig vor. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von 0,64.

Tab. 46: Anzahl und prozentuale Verteilung positiver Stanzzyylinder bei der systematischen Prostatabiopsie nach Patientengruppen:

	Vorbehandlung:				Total:
	Nein		Ja		
n-Stanzen ≤ 3	157	86,3%	22	52,4%	179
≥ 4	25	13,7%	20	47,6%	45
Total:	182	100%	42	100%	224

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	24,404	1	,000		
Continuity Correction	22,339	1	,000		
Likelihood Ratio	20,951	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	24,295	1	,000		
N of Valid Cases	224				

Das Ergebnis des Vergleichs der beiden Therapieformen mit den jeweiligen n-Stanzkategorie zeigt eine höchst signifikante Abhängigkeit. Die Patienten mit hoher Tumorlast (≥ 4 positive Stanzen) sind mit 47,6% zu 13,7% deutlich häufiger in die Vorbehandlungsgruppe eingeschlossen. Der p-Wert, nach dem Pearson Chi-Quadrat Test ergibt 0,000.

Tab. 47: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums (TNM Klassifikation AJCC/UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
pT	≤ pT2	211	49,4%	47	63,5%	258
	≥ pT3	216	50,6%	27	36,5%	243
Total:		427	100%	74	100%	501

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	5,019	1	,025		
Continuity Correction	4,471	1	,034		
Likelihood Ratio	5,083	1	,024		
Fisher's Exact Test				,032	,017
Linear-by-Linear Association	5,009	1	,025		
N of Valid Cases	501				

Die Verteilung der pT-Kategorien steht, laut dem Pearson Test in signifikanter Abhängigkeit zu der Therapieform ($p = 0,025$). Dies besagt, daß in der Gruppe der Vorbehandelten mit 36,5% zu 50,6% weniger extrakapsuläre Prostatatumore ($\geq pT3$) durch den Pathologen festgestellt wurden, als im Vergleichskollektiv.

Tab. 48: Häufigkeitsverteilung des pN-Status (TNM Klassifikation AJCC/UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
pN	pN0	387	91,3%	56	80%	443
	pN1 + pN2	37	8,7%	14	20%	51
Total:		424	100%	70	100%	494

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	8,248	1	,004		
Continuity Correction	7,075	1	,008		
Likelihood Ratio	6,954	1	,008		
Fisher's Exact Test				,009	,006
Linear-by-Linear Association	8,231	1	,004		
N of Valid Cases	494				

Das Ergebnis der Auswertung der Kreuztabelle für die pN-Kategorien und die beiden Therapieformen zeigt eine hoch signifikante Abhängigkeit. Dies bedeutet, daß sich intraoperativ bei Patienten mit Vorbehandlung mit 20% zu 8,7% häufiger Lymphknotenmetastasen finden lassen als bei Patienten ohne Vortherapie. Der p-Wert ergibt nach Pearson 0,004.

Tab. 49: Häufigkeitsverteilung der Tumorgade (G-Op) des Operationspräparates nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
G Op	G0 + G1	50	11,7%	3	4,2%	53
	G2	267	62,4%	37	51,4%	304
	G3	111	25,9%	32	44,4%	143
Total:		428	100%	72	100%	500

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)
Pearson Chi-Quadrat	11,893	2	,003
Likelihood Ratio	11,897	2	,003
Linear-by-Linear Association	11,585	1	,001
N of Valid Cases	500		

Die drei Grading Kategorien des Tumorpräparates stehen in signifikanter Abhängigkeit zu den beiden Behandlungsgruppen. Dies bedeutet, daß die in die Vorbehandlungsgruppe eingeschlossenen Patienten ein deutlich höheres Tumorgrading des Operationsresektates aufweisen als ihr Vergleichskollektiv. Der p-Wert beträgt nach dem Pearson Chi-Quadrat Test 0,003.

Tab. 50: Änderung des Tumorgrades von der Stanzbiopsie zum Operationspräparat nach Patientengruppen:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
G-Stanze → G-OP:	gestiegen	77	46,1%	15	51,7%	92
	konstant	77	46,1%	14	48,3%	91
	gefallen	13	7,8%	-	-	13
Total:		167	100%	29	100%	196

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)
Pearson Chi-Quadrat	2,449	2	,294	,320
Likelihood Ratio	4,350	2	,114	,148
Fischer's Exact Test	2,147			,366
N of Valid Cases	196			

Die Änderung des G-Stadiums der Stanzbiopsie zu dem des Operationspräparates steht in keiner signifikanten Abhängigkeit zu der Therapieform (p= 0,366). Deutlich wird, daß in beiden Gruppen in fast der Hälfte der Fälle das G-Stadium der Stanzbiopsie niedriger eingeschätzt wurde als das des definitiven Operationsresektates.

Tab. 51: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Absetzungsränder des Operationspräparates nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
R	R0	259	61,4%	45	63,4%	304
	R1	163	38,6%	26	36,6%	189
Total:		422	100%	71	100%	493

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	,103	1	,748		
Continuity Correction	,036	1	,850		
Likelihood Ratio	,104	1	,747		
Fisher's Exact Test				,793	,428
Linear-by-Linear Association	,103	1	,748		
N of Valid Cases	493				

Die Verteilung der Präparate mit positiven und negativen Absetzungsrändern (R0 und R1) zeigt keine signifikante Abhängigkeit zu einer der zwei Therapieformen. Dies bedeutet, daß das Auftreten positiver Absetzungsränder mit Werten von 38,6% und 36,6% für beide Behandlungsgruppen in etwa gleich ist. Der p-Wert nach dem Pearson Chi-Quadrat Test beträgt 0,748.

Tab. 52: Häufigkeitsverteilung der DRE-Ergebnisse im Follow up nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
DRE-Follow up	Nicht suspekt	373	95,6%	66	95,6%	439
	Suspekt	17	4,4%	3	4,4%	20
Total:		390	100%	69	100%	459

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	,000	1	,997		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	,997		
Fisher's Exact Test				1,000	,647
Linear-by-Linear Association	,000	1	,997		
N of Valid Cases	459				

Die verschiedenen DRE-Befunde der Follow-up Untersuchung stehen in keiner signifikanten Abhängigkeit zu einer der beiden Therapieformen. Der Fischer Exakt Test mit einem p-Wert von 1,0 besagt, daß die Verteilung der nicht suspekten und suspekten Tastbefunde für beide Kollektive identisch ist.

Tab. 53: Häufigkeitsverteilung der Knochenszintigraphie Ergebnisse im Follow up nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

		Vorbehandlung:				Total:
		Nein		Ja		
Knochenscan Follow up	Nicht suspekt	172	92%	31	83,8%	203
	Suspekt	15	8%	6	16,2%	21
Total:		187	100%	37	100%	224

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Quadrat	2,441	1	,118		
Continuity Correction	1,572	1	,210		
Likelihood Ratio	2,131	1	,144		
Fisher's Exact Test				,127	,109
Linear-by-Linear Association	2,431	1	,119		
N of Valid Cases	224				

Die Skelettszintigraphie Ergebnisse „nicht-suspekt“ und „suspekt“ zeigen keine signifikante Abhängigkeit zu einer der Behandlungsgruppen. Mit 16,2% zu 8% weisen die vorbehandelten Patienten häufiger einen suspekten Befund im Knochenscan als die Nicht-Vorbehandelten auf. Der Fischer Exakt Test ergab einen p-Wert von 0,127.

Tab. 54: Häufigkeitsverteilung des postoperativen Potenzstatus nach Patientengruppen und Operationsverfahren in Anzahl und Prozent:

		Operationsart				Total
		Nicht nervschonend		Nervschonend		
Potenz Follow up	Impotent	321	82%	25	69,4%	346
	Eingeschränkt	55	14%	7	19,4%	62
	Potent	15	4%	4	11,2%	19
Total:		391	100%	36	100%	427

Chi-Quadrat Tests:

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)
Pearson Chi-Quadrat	5,229	2	,073	
Likelihood Ratio	4,152	2	,125	
Fischer's Exact Test	5,108			,060
N of Valid Cases	427			

Die Operationsart steht in keiner signifikanten Abhängigkeit zu den jeweiligen Potenzbefunden der Nachsorgeuntersuchung. Obwohl mit 11,2% zu 4% deutlich mehr nervschonend operierte Männer im Vergleich zu den radikal Operierten zum Zeitpunkt des Follow-up's potent waren, ist dies im statistischen Sinne nicht ausreichend. Der Fischer Exact Test ergibt einen p-Wert von 0,06.

2.4 Korrelationen und Spearman-Rho Test:

Mit Korrelationen werden die Beziehungen zwischen Variablen oder deren Rängen gemessen. In unserem Fall sollen die präoperativen Parameter wie der PSA-Wert bei Diagnose, der digital rektale Tastbefund und die Anzahl positiver Stenzen mit den histologischen Variablen pT-, pN-, R- und G-Stadium des Operationspräparates auf Beziehungen zueinander überprüft werden (siehe Tabelle 55).

Der Spearman-Rho Test wurde zum Berechnen der Korrelationskoeffizienten gewählt, da es sich bei unseren Variablen um geordnete Kategorien handelt. Der Wertebereich dieser Korrelationskoeffizienten reicht theoretisch von -1 (perfekter negativer Zusammenhang) bis +1 (perfekter positiver Zusammenhang). Der Wert 0 würde bedeuten, daß kein linearer Zusammenhang besteht.

Da für unsere Variablen stets ein positiver Zusammenhang vorliegt, konnten die Tests auf Signifikanz einseitig durchgeführt werden. Dabei wird von einem 5% Signifikanzniveau ausgegangen.

Tab. 55: Korrelationen präoperativer- und histologischer Parameter:

		Präoperative Parameter:		
		PSA bei Diagnose	DRE	n-Stenzen
Histologische Parameter:				
pT	Korrelationskoeffizient	,281	,076	,292
	Sig. (1-seitig)	,000	,143	,000
pN	Korrelationskoeffizient	,193	,095	,155
	Sig. (1-seitig)	,006	,089	,014
R	Korrelationskoeffizient	,271	,087	,293
	Sig. (1-seitig)	,003	,109	,000
G-Op	Korrelationskoeffizient	,210	,087	,270
	Sig. (1-seitig)	,001	,111	,000

Wie in der Tabelle ersichtlich, zeigen der PSA-Wert und die Anzahl positiver Stenzen eine signifikante Korrelation zu den histologischen Parametern. Die digital rektale Untersuchung scheint am wenigsten das histologische Ergebnis vorauszusagen.

D. DISKUSSION:

Das Konzept der neoadjuvanten Hormontherapie ist bereits mehr als 50 Jahre alt. 1944 berichtete Vallett [87] über seine Erfahrungen mit einer chirurgischen Kastration in Verbindung mit einer Östrogen-therapie, gefolgt von einer radikalen Prostatektomie. Damals war das primäre Ziel dieser vorangestellten Hormonablation eine Verbesserung der Operabilität lokal fortgeschrittener Tumore. Dabei handelte es sich im eigentlichen Sinne nicht um eine neoadjuvante Therapie, da die Kastration eine irreversible Hormonablation darstellt. Auf Grund der durch die begleitenden Östrogen-therapie auftretenden Nebenwirkungen und der in vielen Bereichen fehlenden Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse fand das Konzept der neoadjuvanten Therapie keine breite Akzeptanz und geriet wieder in Vergessenheit.

Durch die Einführung der medikamentösen Kastration mittels GnRH-Analoga Ende der 80er Jahre, welche die potentielle Möglichkeit eines temporär begrenzten und vor allem reversiblen Androgenentzuges eröffnete, erwachte das Interesse an der neoadjuvanten Therapie von neuem.

Neben dem Wunsch auf Verbesserung der Operabilität wuchs die Hoffnung durch den provozierten Hormonentzug auch das histologische Stadium sowie den Differenzierungsgrad des Tumors zu ändern. In Folge sollte die Rate positiver Absetzungs-ränder sinken und die Anzahl organbegrenzter Tumore steigen. Damit wäre eine erweiterte Indikation zur radikalen Prostatektomie gegeben, die derzeit als wahrscheinlich einzige Methode zur Erreichung einer definitiven Heilung beim lokalisierte Prostatakarzinom laut Pummer gilt [71].

In der Literatur wird die neoadjuvanten Hormontherapie kontrovers diskutiert und es besteht noch keine weitgehend übereinstimmende Meinung über ihre Indikation und Effektivität. In unserem nicht randomisierten Patientenkollektiv soll das rezidivfreie Überleben anhand histologischer Prognosefaktoren wie das pT-Stadium, pN-Stadium, Grading und Anteil positiver Absetzungs-ränder untersucht werden. Des weiteren wird die Operabilität mittels Op-Zeit, Blutverlust und stationäre Aufenthaltsdauer beurteilt, sowie die intra-, peri- und postoperative Komplikationsrate verglichen.

In unserem Patientengut von insgesamt 75 vorbehandelten Männern zeigten 47 ein pT-Stadium ≤ 2 (63,5%) und 27 ein pT-Stadium ≥ 3 (36,5%). Bei einem Patienten konnte die pT-Ausprägung nicht beurteilt werden. Dieser Patient wird in die Statistik nicht mit einbezogen. Unter den Nicht-Vorbehandelten waren von 427 Patienten 211 mit einem pT-Stadium ≤ 2 (49,4%) und 216 mit pT ≥ 3 (50,6%) befundet worden. Diese Verteilung verdeutlicht, daß die Vorbehandelten mit

63,5% zu 49,4% häufiger einen auf die Prostata begrenzten Tumor aufweisen. Mit einem p-Wert von 0,025 besteht laut dem Pearson Chi-Quadrat Test eine signifikante Abhängigkeit der pT-Stadien zu einer der Therapieformen.

Für eine Begründung dieser signifikanten Abhängigkeit von pT-Ergebnis und Therapie könnten folgende Ansatzpunkte herangezogen werden:

1. Es handelt sich um keine randomisierte Studie. Die tumorbezogene Ausgangslage der beiden Vergleichskollektive ist nicht gleich.
2. Die Vorbehandlung beeinflusst das pT-Stadium direkt.
3. Die Beurteilbarkeit der pT-Stadien wird auf Grund der Vorbehandlung beeinträchtigt

Überlegung 1: Ist die tumorbezogene Ausgangslage der beiden Kollektive gleich ?

Betrachtet man die beiden Gruppen zu dem Zeitpunkt vor der Therapiemaßnahme, so fallen die unterschiedlichen PSA-Werte bei Diagnose auf. Mit einem Mittelwert von 39,2 ng/ml zu 18,4 ng/ml und einem Median von 16,7 zu 10,9 ng/ml kommen die Vorbehandelten mit einem wesentlich „schlechteren“ Ausgangs-PSA-Wert als ihre Vergleichsgruppe, in die Studie. Der p-Wert nach dem Mann Whitney U-Test beträgt 0,001 und deutet auf einen höchst signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen hin. Nach Abschluß der Hormontherapie fällt das PSA bis zum Operationszeitpunkt um 81,4% auf mediane Werte von 3,1 ng/ml ab.

Ein weiterer prätherapeutischer Parameter stellt die DRE dar. Die Befunde „suspekt“ (inklusive „fraglich suspekt“) und „nicht suspekt“ beider Untersuchungsgruppen unterscheiden sich in unserer Studie mit einem p-Wert nach Pearson von 0,647 nicht signifikant. Von 72 Vorbehandelten hatten 81,6% (58 Patienten), von 418 Nicht-Vorbehandelten hatten 82,8% (346 Männern) einen suspekten Tastbefund.

Die Anzahl positiver Stanzbiopsiezylinder, die zum Zeitpunkt vor der Hormonblockade erhoben wurde, ergaben eine unterschiedliche Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen. In unserem Patientenkollektiv zeigten 42 vorbehandelte Männer im Durchschnitt 3,6 (1-7) positive Stenzen, im Gegensatz zu 182 Nicht-Vorbehandelten, bei denen lediglich 2,3 (1-7) positiv waren. Bildet man aus der Anzahl der positiven Stenzen zwei Kategorien ≤ 3 und ≥ 4 , so zeigt sich mit einem $p = 0,00$ nach dem Pearson Chi-Quadrat Test, eine höchst signifikante Abhängigkeit zwischen der Verteilung dieser Kategorien und der Therapieform. Die Überlegung, daß eine höhere Anzahl positiver Stenzen bei

einer systematisch durchgeführten Sextantenbiopsie wohl für ein größeres Tumolvolumen spricht, macht auch in diesem Punkt eine ungleiche Grundvoraussetzung wahrscheinlich.

Zusammengefaßt zeigen in dieser Studie zwei von drei prätherapeutischen Parametern eine „ungünstigere“ Ausgangslage für die Vorbehandelten. Inwieweit diese Tatsache in die Histologiebefunde einspielt, kann mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten überprüft werden (siehe Tabelle 55). Koeffizienten von 0,28 und 0,29 ergeben für die PSA-Werte bei Diagnose und die Anzahl positiver Stenzen höchst signifikante Korrelationen mit dem pT-Stadium. Dies bedeutet, daß „ungünstigere“ PSA- und Biopsiebefunde ein höheres pT-Stadium ankündigen. Der Korrelationskoeffizient des pT-Stadiums mit der digital rektalen Untersuchung ist mit einem Wert von 0,07 nicht signifikant. Damit wird deutlich, daß für unser Kollektiv besonders der PSA-Wert und die Anzahl positiver Stenzen einen gewissen Vorhersagewert haben. Berücksichtigt man diese präoperativen Parameter zur Einschätzung des pT-Stadiums, deutet der überproportional hohe Anteil an pT2-Tumoren in der Gruppe der vorbehandelten Patienten auf ein „Downstaging“ durch die neoadjuvante Hormontherapie hin, da man normalerweise an Hand der oben angeführten Prognoseparameter in der vorbehandelten Gruppe ein höheres Tumorstadium erwarten würde.

Untersuchungen von Oesterling et al. [63] ergaben, daß eine präoperative Hormontherapie bei 22 Männern zwar den medianen PSA-Wert bis zum Zeitpunkt der Operation um 98,6% senkt (14,8 → 0,2 ng/ml), jedoch keine Veränderungen bezüglich Tumorgröße und pT-Stadium bedingt. Dieser Studie zu Folge hätte der PSA-Wert bei Diagnose keinen Einfluß auf das pT-Stadium. Folglich wäre die Ausgangslage für die histologische Stadieneinteilung in diesem Punkt die gleiche. Der gleichen Ansicht sind die Autoren Polito [68] und Fair [30]. Ihren Untersuchungen nach sinkt das Serum-PSA um 95,2% und 98% auf mediane Werte von 1,25 ng/ml und 0,4 ng/ml, ohne das pT-Stadium signifikant zu ändern.

Rabbani et al. [72] fanden heraus, daß das präoperative PSA der wichtigste Vorhersageparameter für ein pT-Stadium ≥ 3 darstellt. Laut ihrer Studie kündigen Patienten mit einem präoperativen PSA ≤ 4 ng/ml zu 8,3%, mit einem PSA von 4,1-10 ng/ml zu 58% und mit einem PSA >10 zu 56% ein definitives pT3-Stadium an.

In den Untersuchungen von Schulman et al. [74], wird ersichtlich, daß ein prätherapeutischer PSA-Wert <10 ng/ml in 75%, ein PSA-Wert =11-20 ng/ml zu 63% auf einen pT ≤ 2 hinweist. Liegt das PSA über 20 ng/ml, so fand sich in 100%

ein pT-Tumor ≥ 3 . Das PSA nach der Hormontherapie mit Werten über 4 ng/ml deutete ebenfalls in 100% der Fälle auf ein extrakapsuläres Karzinom hin.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß nach der neoadjuvanten Hormontherapie 98% der Patienten mit einem PSA-Wert-Abfall reagierten. In diesem Punkt ähneln unsere Ergebnisse denen von Oesterling, Polito und Fair. Bei einem von 45 Patienten war der PSA-Wert bei Diagnose mit dem präoperativen Wert identisch. Patienten, bei welchen der PSA-Wert unter 4 ng/ml lag hatten zu 59,4% einen organbegrenzten und 37,5% einen kapseldurchbrechenden Tumor im Operationspräparat. Damit liegt unsere Rate an pT ≥ 3 Tumoren bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml weit über der von Rabbani (37,5% zu 8,3%). Bei präoperativen PSA-Werten über 4 ng/ml hatten 58% ein pT-Stadium ≤ 2 und 42% ein pT-Stadium ≥ 3 (siehe Tabelle 9). Somit unterscheiden sich unsere Ergebnisse auch deutlich von denen Schulman's.

Überlegung 2: Beeinflußt die Vorbehandlung das pT-Stadium direkt?

Labrie et al [53] fanden in einer randomisierten Untersuchung von 161 Männern (134 pT ≤ 2 und 27 pT ≥ 3) heraus, daß 55% der nicht-vorbehandelten Patienten ein höheres und 21% ein niedrigeres pT-Stadium im Resektat zeigten als bei Diagnosestellung. In der Gruppe der Vorbehandelten war das definitive pT-Stadium in 29% der Fälle erhöht und in 50% gegenüber dem Initialen erniedrigt. Von den klinischen T ≤ 2 -Tumore blieben unter den Vorbehandelten 64%, unter den Nicht-Vorbehandelten nur 42% letztendlich pT2-Befunde.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die randomisierte Studien von Soloway et al. [81]. Von 149 Vorbehandelten und 154 primär operierten Männern zeigten 53% und 22% einen organbegrenzten Tumor. Dies entspricht einem höchst signifikanten Unterschied ($p = 0,001$), obwohl prätherapeutische Parameter wie Alter, mittlerer Gleasonsore der Stanzbiopsie, Prostatavolumen, Rasse und PSA statistisch gesehen nicht signifikant unterschiedlich waren.

Goldenberg et al. [37] zeigten für ihr Kollektiv von 101 vorbehandelten und 91 nicht-vorbehandelten Patienten im klinischen Stadium T ≤ 2 , daß 42% bzw. 20% der Fälle weiterhin organbegrenzte Tumore aufwiesen ($p = 0,00$).

In dem Patientengut von Debruyne et al. [24] waren von insgesamt 132 Patienten 88 (66,7%) klinische T2- und 44 (33,3%) klinische T3-Fälle vertreten. Das postoperative Staging ergab in 67% und 34% organbeschränkte Tumore für die Gruppe der Vorbehandelten und Nicht-Vorbehandelten. Von den T3-Fällen mit einem definitiven organbegrenzten Tumor lag die Verteilung bei 25% und 11%.

Van Poppel et al. [90] fanden heraus, daß von insgesamt 130 Patienten mit T2b und T3-Tumoren die Gruppe der Vorbehandelten im klinischen T2-Stadium zu 82% auch ein pathologisches T2-Stadium beibehielten. Die klinischen T2-Tumoren der Nicht-Vortherapierten blieben nur in 68% der Fälle auf das Organ begrenzt. Hier besteht mit $p = 0,01$ ein signifikanter Unterschied. Handelte es sich um ein klinisches T3-Stadium, so waren die Karzinome beider Kollektive zu etwa gleichen Prozentzahlen (56% und 58%) auf die Prostata beschränkt, und somit pT2-Tumore.

Dies zeigt, daß in klinischen T2-Stadien die neoadjuvante Hormontherapie signifikant häufiger organbegrenzte Tumore aufweist als ihre Vergleichsgruppe. Obwohl diese Entdeckung von Dalkin et al. [22] widerlegt wird, der in einer randomisierten Untersuchung mit einem $p = 1,00$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen fand, überzeugt die durchschnittliche Verteilung der in der Tabelle 56 aufgeführten Arbeiten mit Werten von ~58% zu ~45%. Im klinischen T3-Bereich scheinen die „Vorbehandlungsvorteile“ zu verschwinden (~23% zu ~39%, siehe Tabelle 56).

Dennoch wird in mehreren Arbeiten (siehe Tabelle 56) von einem sogenannten „Downstaging-Effekt“ gesprochen, d.h. ein klinisch extrakapsulärer Tumor wird zu einem definitiven organbegrenzten Tumor. Ob dieser Effekt der neoadjuvanten Hormontherapie zugeschrieben werden darf, gibt Schulman zu bedenken. Es sei kaum erklärbar, wie ein bereits extrakapsulärer Tumor durch eine einfache Hormonbehandlung wieder in die Prostata „zurück springen“ kann [75, S.43].

Des Weiteren warnen Autoren wie Van Den Ouden [89] und Paulson [65] generell vor dem zu voreiligen Befund eines „Downstaging“. Ihrer Meinung nach sind 25% der klinischen T3-Tumore in Wirklichkeit „overstaged“, und haben von daher noch nie die Prostatagrenzen überschritten.

Tab. 56: Literaturübersicht über den prozentualen Anteil an organbegrenzten Tumoren vorbehandelter und nicht-vorbehandelter Patienten im klinischen Stadium T2 und T3:

Autor, Jahr	Klin. T	Vorbehandelt	Nicht-Vorbehandelt	Signifikanz *
Labrie [53]	T2	64%	42%	-
Soloway [81]	T2	53%	22%	p = 0,01
Goldenberg [37]	T2	42%	20%	p = 0,00
Debruyne [24]	T2	67%	34%	p = 0,00
Van Poppel [90]	T2	82%	68%	p = 0,01
	T3	58%	56%	p = ns
Cookson [21]	T2	74%	49%	p = 0,01
Dalkin [22]	T2	79%	82%	p = ns
Polito [68]	T2	54%	-	-
	T3	28%	-	-
Schulman [74]	T2	68%	-	-
	T3	27%	-	-
Fair [30]	T2	39%	-	-
	T3	26%	-	-
Lee [54]	T3	44%	-	-
Tunn [85]	T2	24%	-	-
	T3	0%	-	-
Mottrie [61]	T3	13%	-	-
Danesghari [23]	T3	29%	-	-
Pummer [70]	T3	3%	-	-
Van de Voorde [88]	T3	4%	-	-

Analysenpool:

Vorbehandelt:
 ⇒ T2 ≈ 58% zu pT2
 ⇒ T3 ≈ 23% zu pT2

Nicht-Vorbehandelt
 ⇒ T2 ≈ 45% zu pT2
 ⇒ T3 ≈ 39% zu pT2

* Anmerkung: ns = nicht signifikant

Überlegung 3: Beeinträchtigt die Vorbehandlung die Beurteilbarkeit der pT-Stadien?

Eine weitere mögliche Erklärung für den häufigeren Anteil organbegrenzter Tumore bei Vorbehandelten ist eine Veränderung der Tumorzelle, die eine falsche Einschätzung des pT-Stadiums zur Folge hat. Studien von Vaillancourt [86], Smith [79], Tetu [84] und Civantos [20] zeigten, daß histologische Transformationen den Pathologen das Entdecken persistierender Karzinomzellen erschweren, und somit zu dem oben beschriebenen „Downstaging“ führen können.

Nachdem verschiedene Möglichkeiten für eine Begründung der häufigeren organbegrenzten Tumore in der Gruppe der Vorbehandelten, obwohl diese mit ungünstigeren Voraussetzungen in diese Studie eingingen, aufgeführt sind, bleibt zu klären, wie sich die Progressionsraten der beiden Kollektive verhalten.

In vielen Untersuchungen korreliert ein niedriges pT-Stadium mit einem längeren progneßfreien Intervall [34].

In unserem Patientengut jedoch haben vorbehandelte Patienten mit einem definitiven pT-Stadium ≤ 2 eine signifikant höhere Progneßrate als ihre Vergleichsgruppe. Der p-Wert nach dem Log Rank Test beträgt 0,038. In pT-Stadien ≥ 3 verschwindet dieser signifikante Unterschied. Der p-Wert beträgt nunmehr 0,3. Betrachtet man die Kurven der Vorbehandelten in der Kaplan Meier Graphik (siehe Abb. 10), so fällt auf, daß diese im pT ≤ 2 und pT ≥ 3 -Stadium fast identisch verlaufen. Es besteht nach dem Log-Rank Test mit $p = 0,961$ kein signifikanter Unterschied. Für die nicht-vorbehandelten Patienten zeigt sich ein ganz anderes Bild (siehe Abb. 9). Hier weichen die Kurven deutlich voneinander ab, und es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0068$). Ist das ähnliche Progneßverhalten der Vorbehandelten vielleicht durch ein fälschliches pathologisches „Downstaging“ nach Hormontherapie bedingt?

Diese Frage kann mit den vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden. Die Tatsache, daß in der Therapiegruppe mit Vorbehandlung deutlich mehr Patienten im Tumorstadium $\leq pT2$ diagnostiziert wurden, ohne daß diese zu einem geringeren Anteil in den Progneß gerieten, deutet auf eine Fehleinschätzung des Tumorstadiums durch den Pathologen nach neoadjuvanter Vorbehandlung hin. Gleichzeitig können die Ergebnisse auch dahingehend gedeutet werden, daß die neoadjuvante Hormontherapie eventuell lokal ein deutliches „Downstaging“ erzielt, prognostisch aber möglicherweise Tumorzellnester außerhalb der Prostata relevant sind, die auf die Hormonblockade nicht oder nicht anhaltend reagieren und somit für die höheren Progneßraten der vorbehandelten Patienten verantwortlich sind.

Ein weiterer wichtiger histologischer Parameter mit prognostischer Aussagekraft ist der Anteil positiver Absetzungsränder am chirurgisch entfernten Operationspräparat.

Der Umstand, daß Tumor im Operationsgebiet zurückbleibt, ist prinzipiell mit einer ungünstigeren Prognose verbunden, und Patienten mit positivem Schnitttrand weisen eine höhere Wahrscheinlichkeit für sowohl lokale wie auch systemische Rezidive auf [71, 67, 18, 29, 93].

Die Definition des positiven Schnitttrandes besagt, daß Tumor am Tuschemarkierten Resektionsrand des Operationspräparates gefunden wird, wohingegen alleinige Kapselüberschreitung oder Samenblasenbefall ohne Tumor am Resektionsrand nicht als positiver Schnitttrand zu bewerten sind [71].

In unserem Patientengut waren von 71 Vorbehandelten 36,6% mit einem positiven Schnitttrand befundet worden. Im Vergleichskollektiv lag der Anteil von

422 Männern bei 38,6%. Dies entspricht mit einem p-Wert von 0,748 keiner signifikanten Abhängigkeit von Schnittrandbefund und Therapieform. In der Literatur liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.

Arbeiten, die in untenstehender Tabelle 57 aufgelistet sind, zeigen durchgehend bis auf die Kollektive von Dalkin et al. [22] einen deutlichen Unterschied in der Prozentzahl positiver Schnittränder für die beiden Therapieformen (Durchschnitt aller Vorbehandelten = 23,5%, aller Nicht-Vorbehandelten = 44,6%). In Debruyne's [24] und Van Poppel's Studie [90] besteht für klinische T2-Tumore ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der jedoch im klinischen T3-Bereich verschwindet. Dies zeigt, daß vorbehandelte Patienten in klinischen T2-Stadien oder kleiner einen scheinbar größeren Nutzen aus dieser Therapieform ziehen als im klinischen T3-Stadium (durchschnittlich 18% zu 46%). Dieses Phänomen ähnelt dem der pT-Stadien und spricht für eine eventuell höhere Effektivität der neoadjuvante Hormontherapie bei klinischen T2-Tumoren, oder aber wie angeführt für eine Zunahme der Fehleinschätzung der Tumorstadien und Schnittränder durch den Pathologen.

Tab. 57: Literaturübersicht über den prozentualen Anteil positiver Schnittränder des Prostatektomiepräparates im klinischen Stadium T2 und T3 bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten:

Autor, Jahr	Klin. T	Vorbehandelt	Nicht-Vorbehandelt	Signifikanz *
Goldenberg [37]	T1-2	28%	65%	p = 0,00
Soloway [81]	T2	18%	48%	p = 0,01
Dalkin [22]	T2	18%	14%	p = ns
Debruyne [24]	T2	14%	37%	p = 0,00
	T3	45%	61%	p = ns
Van Poppel [90]	T2	19%	46%	p = 0,01
	T3	48%	40%	p = ns
Witjes [98]	T2	13%	36%	-
	T3	44%	61%	-
Cookson [21]	T2-3	10%	33%	p = 0,02
Labrie [53]	T2-3	8%	34%	p = 0,00
Schulmann [76]	T2-3	32%	57%	-
Fair [30]	T2-3	10%	33%	-
Lee [54]	T2-3	15%	49%	p = 0,00
Haggman [38]		31%	58%	-
Aus [7]		23%	41%	-
Eigene Daten	T2-3	37%	39%	p = ns

* Anmerkung: ns = nicht signifikant

In unserer Studie finden sich positive Schnittränder mit einem Durchschnittswert von 36,6% unter den Vorbehandelten und 38,6% unter den nicht-vorbehandelten Patienten. Im Gegensatz zu den meisten in Tabelle 57

aufgeführten Arbeiten unterscheiden sich die Patientengruppen in unserer Studie nicht signifikant. Die Werte des Kollektivs ohne Vorbehandlung sind unterdurchschnittlich niedrig, die der Vorbehandelten überdurchschnittlich hoch. Eine Begründung dafür ist eventuell in den prätherapeutischen Parametern zu suchen. Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten der positiven Schnittränder mit der Anzahl positiver Stenzen (0,29), dem PSA bei Diagnose (0,27) und der DRE (0,09) so fällt auf, daß besonders das Biopsieergebnis und das PSA in Zusammenhang mit einem R1 Befund stehen. Da die vorbehandelte Patientengruppe mit durchschnittlich 3,6 positiven Stanzylindern und einem mittleren PSA bei Diagnose von 39,2 ng/ml im Gegensatz zu den Nicht-Vorbehandelten mit 2,3 positiven Zylindern und einem PSA von 18,4 ng/ml eine ungünstigere Ausgangslage aufweisen, wäre hiermit eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zur Literatur höheren Rate an positiven Schnittränder zu finden. Der Effekt der Hormontherapie ist sozusagen durch die ungleiche Grundvoraussetzung der Vergleichsgruppen verschleiert, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Eine andere Begründung wäre in einer unterschiedlich intensiven Aufarbeitung des Operationspräparates durch den Pathologen zu finden. Man kann sich leicht vorstellen, daß die Durchführung von großflächigen Serienschritten häufiger einen positiven Absetzungsrand zu Tage bringt als vereinzelte Stichproben. So wurde beispielsweise in Untersuchungen von Tetu et al. [84] nur 5 Schnitte pro Präparat durchgeführt, wohingegen bei den Präparaten unserer Studie mindestens 10 Schnitte hinsichtlich positiver Schnittränder durch den Pathologen beurteilt wurden.

Einen anderen möglichen Erklärungsansatz stellt die unterschiedliche Dauer der neoadjuvanten Hormontherapie dar. Goldenberg et al. [37] entdeckten in ihrem Kollektiv ein 25%iges Erreichen des PSA-Nadirs (=tiefster PSA-Wert) nach 3 monatiger, ein 85%iges jedoch erst nach 8 monatiger Vorbehandlung. Interessanterweise war dieses Erreichen des PSA-Nadirs mit einer Rate positiver Absetzungsrän der von nur noch 4% begleitet. Vielleicht ist damit ein Teil der höheren Prozentzahlen an R1-Fällen verglichen mit der Literaturlage in unserem Patientengut zu erklären, da in unserer Studie die durchschnittliche Vorbehandlungsdauer nur 3 Monate betrug. Dagegen sind McLeod et al. der Ansicht, der PSA-Nadir nach Hormonblockade beeinflusse das Auftreten positiver Schnittränder im T2-Stadium nicht. Bellavance und Fradet [11] sehen eine weitere Einflußmöglichkeit in der Art der Hormontherapie. Eine „komplette“ Androgenblockade ergebe bessere Ergebnisse hinsichtlich der Absetzungsrän der als ein „einfacher“ Androgenentzug.

Neben der Suche nach Antworten auf die Frage, warum die Prozentzahlen der positiven Absetzungsränder in unserer Studie für die Vorbehandelten im Literaturvergleich überdurchschnittlich hoch sind, und warum sich die zwei Behandlungsgruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden, interessiert uns die daraus resultierende Progressionsrate.

Betrachtet man die Kaplan Meier Kurve in Abbildung 18, so wird deutlich daß die Vorbehandelten mit R1-Befunden eine höhere Progreßrate aufweisen als die Nicht-Vorbehandelten. Der Unterschied der Progreßraten ist mit einem p-Wert von 0,19 nicht signifikant.

Beim Vergleich der Kaplan Meier Kurven der Absetzungsrand-Positiven mit den „Negativen“ sieht man, daß sich die Progreßwahrscheinlichkeit zu Gunsten der R0-Befunde unterscheidet (siehe Abbildung 19/20). Damit wäre die in der Einleitung beschriebene These, daß der Rückstand von Tumorgewebe eine ungünstigere Prognose mit sich führt, bestätigt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die neoadjuvante Hormonbehandlung die progreßfreie Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Kollektive mit oder ohne positiven Absetzungsrandern nicht signifikant beeinflusst.

Ein weiterer histologischer Parameter, der sich auf das progreßfreie Überleben auswirkt, ist das Grading des Op-Präparates.

In unserem Patientengut zeigen von 72 Vorbehandelten 4,2% der Patienten ein G0 oder G1, 51,4% einen G2 und 44,4% einen G3-Tumor. In der Gruppe der Nicht-Vorbehandelten liegt die Verteilung bei 11,7% G0/G1, 62,4% G2 und 25,9% G3-Tumoren. Diese Verteilung spricht nach dem Pearson Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert von 0,003 für eine höchst signifikante Abhängigkeit zwischen G-Stadium und Therapieform. Der ungünstigere Entdifferenzierungsgrad liegt auf der Seite der Vorbehandelten.

Dies kann zum einen an der ungleichen Ausgangsvoraussetzung der beiden Kollektive, zum anderen an der neoadjuvanten Therapie selbst liegen. Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten der prätherapeutischen Parameter und dem Tumorgrading, so fällt die Anzahl positiver Stenzen mit einem signifikanten Wert von 0,27 am stärksten ins Auge. Ob die Tumorausbreitung, erfaßt durch die Anzahl positiver Stenzen, das Grading beeinflusst, oder ob Tumore mit höherem Grading bei Diagnose ein höheres Tumolvolumen zeigen ist ungeklärt. In unserem Kollektiv zeigten 52,4% der Vorbehandelten und 86,3% der Vergleichsgruppe 3 oder weniger positive Stanzbiopsien. 47,6% und 13,7% hatten 4 oder mehr positive Biopsiezylinder. Die Tatsache, daß die Vorbehandelten einen wesentlich höheren Prozentsatz positiver Stenzen aufweisen, würde somit das unterschiedliche Grading begründen.

Die Korrelationskoeffizienten des kategorisierten PSA bei Diagnose und der DRE betragen 0,21 und 0,09. Ihr Einfluß auf die Tumorentdifferenzierung ist ebenfalls nicht bewiesen und würde nur im Falle des PSA mit einer signifikant schlechteren Ausgangslage für die Vorbehandelten die oben beschriebene G-Stadien Verteilung begründen.

In wieweit die neoadjuvante Hormontherapie das Grading des Tumors direkt beeinflusst, soll anhand eines Vergleiches der histologischen Ergebnisse der Stanzbiopsie und des Operationspräparates geprüft werden. In 51,7% und in 46,1% der Fälle ist das G-Stadium der Vorbehandelten und der Nicht-Vorbehandelten gestiegen. Bei 48,3% und bei 46,1% der Patienten der beiden Behandlungsgruppen ist der Entdifferenzierungsgrad der gleiche geblieben. Nur bei 7,8% der primär Operierten ist das G-Stadium gefallen. Der p-Wert nach dem Fischer Exact Test beträgt 0,366 und spricht für keine signifikante Abhängigkeit von Grading-Änderung und Therapieform. Man kann also zusammenfassend sagen, daß in unserer Studie für beide Kollektive in fast der Hälfte der Fälle ein „Upgrading“ zu verzeichnen war. Ein „Downgrading“ durch die antiandrogene Therapie konnte nicht beobachtet werden.

In der Arbeit von Ferguson [32], Monfette [60] und Van Poppel [90] dagegen wird von einem solchen „Tumor-Downgrading“ berichtet. In Fergusons Kollektiv von 24 Vorbehandelten und 24 angeglichenen Vergleichspatienten im klinischen T3-Stadium zeigten die Vortherapierten eine geringere Prävalenz und Ausbreitung hochgradiger prostatischer intraepithelialer Neoplasien.

Schulman [77], Flamm [33] und Hellstrom [42] konnten bei ihren Patienten kein Downgrading finden, was auch unseren Ergebnissen entspricht. Hellstrom et al. zeigten für ein Patientengut von 38 Männern in 16% der Fälle eine höhere Gradingstufe nach Hormonbehandlung. Eine Begründung dafür kann laut Smith, Tetu und Armas [79, 84, 6] in einem vermehrten Untergang hormonsensitiver, gut differenzierter Zellen bei gleichzeitigem Überwiegen undifferenzierter, also hochgradig maligner Tumorzellen, liegen.

Einen weiteren Einfluß auf das Tumorgrading könnte, wie auch für die Anzahl positiver Schnittränder, die Dauer der Hormontherapie nehmen [35].

Wie sich die verschiedenen Differenzierungsgrade auf die Progressionsrate auswirken wird anhand der Kaplan Meier Graphiken ersichtlich.

In unseren Fall konnten nur für die G2 und G3-Tumore die Graphiken erstellt werden, da in den G0+G1-Bereich lediglich 3 der Vorbehandelten fielen und somit statistische Anforderungen nicht erfüllt waren. Für die G2-Tumore zeigte sich hinsichtlich der progreeßfreien Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem p-Wert von 0,199 kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen. Für die G3-Tumore verhielt es sich mit einem p-Wert von 0,57 ähnlich.

Vergleicht man die Kurven der G2 und G3-Tumore miteinander, so fällt auf, daß die höhergradigen Karzinome eine durchaus steilere Progreßkurve und damit eine schlechtere Prognose haben.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß in beiden Behandlungsgruppen von der Stanzbiopsie bis zur histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates in ca. 50% der Fälle ein „Upgrading“ beobachtet wurde. Da dies in beiden Kollektiven gleichermaßen stattfand, kann dafür nicht die Hormontherapie verantwortlich gemacht werden. Die kumulative Wahrscheinlichkeit progrefßfrei zu überleben ist für beide Behandlungsgruppen gleich. Des weiteren besteht zwar eine ungleiche Verteilung der einzelnen G-Stadien innerhalb der Therapiegruppen zu Lasten der Vorbehandelten, was aber wahrscheinlich in derer „schlechteren“ Ausgangslage begründet liegt.

Betrachtet man die pN-Stadien in unserem Patientengut, so haben auf Seiten der Vorbehandelten 56 Patienten(= 80%) ein pN0 und 14 Patienten (= 20%) einen pN1-Befund. Unter den Nicht-Vorbehandelten liegt das Verhältnis bei 91% zu 9%. Die unterschiedliche Verteilung des Lymphknotenbefalls für die beiden Therapieformen ist mit einem p-Wert von 0,004 höchst signifikant. Dies besagt, daß in unserer Studie die neoadjuvant Behandelten häufiger Lymphknotenmetastasen aufweisen als die nicht-vorbehandelten Patienten. Die Korrelationskoeffizienten für die prätherapeutischen Parameter zeigen den höchsten Wert für das PSA bei Diagnose (=0,19). Da der prätherapeutische PSA-Wert in der Gruppe der Vorbehandelten mit einem Mittelwert von 39,2 ng/ml entschieden höher lag als der der Nicht-Vorbehandelten (18,4 ng/ml), wäre hier eine mögliche Erklärung für die häufigeren positiven Lymphknoten nach Hormontherapie gegeben. Gleichzeitig deuten diese Resultate an, daß durch die neoadjuvante Therapie Lymphknotenmetastasen nicht reduziert werden, und gleichzeitig der Pathologe diese auch nach Hormontherapie problemlos diagnostizieren kann.

In den Studien von Goldenberg [37] und Abbas [1] zeigten die Vorbehandelten mit durchschnittlich 4,7% positiven Lymphknoten eine höhere Rate als die nicht-vorbehandelten Patienten, welche zu 2,5% einen Lymphknotenbefall aufwiesen. In Dalkins [22] und Oesterlings [63] Kollektiven war die Verteilung der Lymphknotenmetastasen für beide Gruppen gleich, wenn sich auch die Gesamthäufigkeit der beiden Arbeiten deutlich unterschied (3,6% und 28,6%). Bei Cookson [21] und Fair [31] schnitten die Vortherapierten mit durchschnittlich 6,5% besser ab als die Nicht-Vortherapierten mit 9%.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur weisen darauf hin, daß über den Einfluß der neoadjuvanten Hormontherapie auf das pN-Stadium noch keine Klarheit herrscht. Ob es des weiteren das Progreßverhalten beeinflusst, ist

ebenfalls nicht geklärt. In unserem Patientengut zeigen die Kaplan Meier Kurven für das pN0-Stadium, sowie für das positive Lymphknotenstadium eine höhere Progreßrate unter den vorbehandelten Patienten. Die Progreßraten unterscheiden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch nicht signifikant.

Betrachtet man die bisher diskutierten Parameter, so läßt sich feststellen, daß eine neoadjuvante Hormontherapie Auswirkungen auf das lokale Tumorstadium im Sinne eines Downstagings zeigt, in unserem Patientenkollektiv jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter positive Schnittränder, Tumorgrading und Lymphknotenmetastasierung nachweisbar sind. Interessanterweise erbrachte die neoadjuvante Vorbehandlung keine Vorteile hinsichtlich Tumorprogreß, auch nicht für die Patienten, die ein Downstaging aufwiesen. Möglicherweise sind die in der Literatur beschriebenen Effekte auf eine schlechtere Beurteilbarkeit des Operationspräparates bei der pathologischen Begutachtung, oder auf ein präoperatives „Overstaging“ zurückzuführen.

Damit wären die Parameter, die für das progrefreie Überleben Ausschlag gebend sind, diskutiert. Zu klären bleibt, in wie weit die neoadjuvante Hormontherapie die Operabilität beeinflusst.

In unserem Patientengut betrug die durchschnittliche Operationszeit in den Jahren 1986-1996 für die Gruppe der Vorbehandelten 194 Minuten gegenüber 215 Minuten für die Gruppe der Nicht-Vorbehandelten. Dieser Unterschied von 21 Minuten zu Gunsten der Vorbehandelten läßt sich vielleicht durch die Tatsache erklären, daß die neoadjuvante Hormontherapie erst gehäuft in den letzteren Jahren zur Anwendung kam und so diese unterschiedlichen Ergebnisse Ausdruck einer therapieunabhängigen Lernkurve sind. Durch verbesserte Operationsmethoden und größeren Erfahrungsschatz konnte die Operationszeit minimiert werden. Vergleicht man die Op-Zeiten der Jahre 1991-1996, so reduziert sich der Unterschied zwischen den beiden Therapieformen von 21 Minuten auf 7 Minuten (193 min. zu 200 min). Der dabei bestehende Unterschied zeigt, daß die Hormonbehandlung zu nur gering kürzeren Operationszeiten führt. Diese sind nicht signifikant voneinander abweichend.

Der intraoperative Blutverlust zeigt in den Jahren 1986-1996 mit durchschnittlich 1510 ml in beiden Gruppen keinen Unterschied. Auch für die Operationen aus den Jahren 1991-1996 gab es keine signifikanten Abweichungen. Die Vorbehandelten verloren im Mittel 1470 ml Blut, bei den Nicht-Vorbehandelten waren es 1480 ml. Dieser Unterschied von 10 ml ist als klinisch insignifikant zu vernachlässigen.

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der operierten Patienten betrug über die Jahre in der Gruppe der Vorbehandelten 18,1 Tage. Unter den Nicht-Vortherapierten waren es in den Jahren 1986-1996 im Mittel 18,9 Tage, in den Jahren 1991-1996 nur noch 17,8 Tage. Dies läßt sich durch eine Menge von Faktoren, wie verbesserte medikamentöse Betreuung, sinkendes Alter der operierten Personen, wirtschaftliche Umstände usw. begründen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß es in unserem Kollektiv bis auf einen geringen Unterschied in den Operationszeiten keinen Anhalt für eine Veränderung der Operabilität gibt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Autoren Soloway [81], Aus [8], Goldenberg [37], McFarlane [58], Fair [30] und Van Poppel [90]. In ihren Untersuchungen gab es keine signifikanten Unterschiede für die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Operabilität. In den Arbeiten von Sneller [80] und Schulman [77] dagegen zeigte sich eine vereinfachte Operabilität bei den vorbehandelten Patienten, was durch die Reduzierung des Volumens besonders bei großen Prostatae erklärt wurde. In einer später angelegten Studie kam Schulman [78] jedoch zu dem Schluß, daß die Vorbehandlung auch eine Verschlechterung der Operabilität, bedingt durch eine hormoninduzierte Fibrosierung des periprostatichen Gewebes, bewirken kann. Dies betrifft vor allem Prostatae von kleinerem Volumen [81]. Des weiteren ist eventuell die „nervschonende“ Operationstechnik zum Separieren des neurovaskulären Bündels in der lateralen Prostatakapsel für einen verbesserten Erhalt der Potenz erschwert.

Weitere zu vergleichende Parameter sind die intra- und postoperativen Komplikationsraten.

Als intraoperative Komplikationen aus den Jahren 1986-1996 zeigten sich in 8 Fällen Läsionen des Rektums und bei einem Patienten eine Verletzung des Harnleiters. Obwohl alle diese Komplikationen nur in der Gruppe der Nicht-Vorbehandelten auftraten, läßt sich hier auf Grund der geringen Fallzahlen und der ungleichen Patientenverteilung (74 Vorbehandelte zu 424 Nicht-Vorbehandelten) keine prognostische Tendenz abzeichnen. Festgehalten werden kann, daß nach Vorbehandlung mittels Hormonablation die intraoperative Komplikationsrate nicht erhöht ist. Separiert man aus der gesamten Datenmenge die intraoperativen Komplikationen aus den Jahren 1991-1996, so fanden in diesem Zeitraum 7 von den 8 Rektumläsionen statt. Dies ist höchstwahrscheinlich durch mangelndes Datenmaterial der Vorjahre zu begründen und entspricht sicherlich keiner Tendenz.

Die perioperativen Komplikationen sind in den Tabellen 22/23 aufgelistet und machen auch keine besondere Beziehung zu einer der Therapieformen deutlich.

Bis auf das häufigere Auftreten von Lymphocelen bei den Nicht-Vorbehandelten (7,5% zu 3,2%) sind die Komplikationsraten ähnlich verteilt. Die perioperativen Komplikationen aus den Jahren 1991-1996 gesondert betrachtet, zeigen keine besondere Neuverteilung.

Im postoperativen Verlauf zählen als schwerwiegendste und für den Patienten als belastendste Komplikationen die Inkontinenz und die Impotenz.

Zum Zeitpunkt des Nachsorgetermins waren ca. 40% der Patienten aus beiden Kollektiven komplett kontinent gewesen. Weitere 35% der Vorbehandelten und 40% der Nicht-Vorbehandelten zeigten eine Kontinenzschwäche bei Anstrengung (Husten, Lachen, Bücken). 13% der Vortherapierten und 11% des Vergleichskollektivs gaben an, Urin im Gehen zu verlieren. Die restlichen Patienten der beiden Gruppen waren zu 13% und 8% komplett inkontinent. Diese letztlich etwas zu Gunsten der Nicht-Vorbehandelten ausfallende Verteilung der Kontinenzstadien verhält sich mit einem p-Wert von 0,62 im statistischen Sinne nicht signifikant abhängig gegenüber einer der Therapieformen. Zu Beginn der Therapie waren 98% der Vorbehandelten und 93% der Nicht-Vorbehandelten komplett kontinent gewesen. Diese präoperative Differenz von 5% mehr komplett kontinenten Patienten unter den Vorbehandelten kehrt sich postoperativ zu Gunsten der Nicht-Vorbehandelten um. Dies entspricht einem definitiven Unterschied von 10%. Ob diese unterschiedlichen Kontinenzraten durch eine der beiden Therapieformen zu begründen ist, bleibt zu klären, da viele Faktoren in das Kontinenzverhalten mit einfließen. Was letztendlich bleibt, ist das subjektive Empfinden des Patienten, der mit dieser postoperativen Komplikation umzugehen hat. Eine Umfrage in unserem Patientengut ergab unter den Vorbehandelten in fast 80% der Fälle, unter den Nicht-Vorbehandelten in 85,4% der Fälle Zufriedenheit mit ihrer momentanen Kontinenzlage.

In der Literatur werden bezüglich dieses Problems teilweise andere Ergebnisse dokumentiert. Monfette [60] und Schulman [74] zeigten, daß durch die neoadjuvante Hormontherapie die Kontinenzraten insgesamt, aber auch zu einem früheren Zeitpunkt nach der Operation, ansteigen. Dies wird von Gobet [36] durch die bessere Operabilität am Prostataapex nach Reduktion des Organvolumens durch die Vorbehandlung begründet.

Als weitere postoperative Komplikation soll die Impotenz diskutiert werden.

Nachsorgebefragungen ergaben, daß in unserem Patientenkollektiv lediglich 6,6% der Nicht-Vorbehandelten zu dem Zeitpunkt vollständig potent waren. Als eingeschränkt potent stuften sich 9,6% aus der Gruppe der Vorbehandelten und 18,9% aus der Gruppe der Nicht-Vorbehandelten ein. Komplett impotent waren

90,4% der Vortherapierten und 74,5% der primär Operierten. Diese ungleiche Verteilung des Potenzstatus innerhalb der zwei Therapieformen ist durch mehrere Faktoren beeinflusst. Zum einen spielt die prätherapeutische Potenzlage eine entscheidende Rolle. Diese konnte jedoch in unserer Studie nicht einheitlich festgehalten werden und ergab nur Auskünfte, die statistisch nicht verwendbar waren. Somit ist die Einstufung der postoperativen Potenz durch den Patienten an die persönliche Potenzsituation vor der Therapie orientiert und dadurch nicht allgemein vergleichbar. Eine weitere Einflußgröße ist sicherlich das Alter. Diese ist aber für beide Kollektive im Durchschnitt annähernd gleich und verliert somit an Aussagekraft. Entscheidend ist auch die Operationsart. Mit der sogenannten „nervschonenden Operationstechnik“ wird versucht, unter Belassen des neurovaskulären Bündels die Rate an Impotenz-Fällen zu senken. Diese Technik kam jedoch mit 6,6% in beiden Gruppen gleich häufig zur Anwendung und hat nur in 11% der Fälle für fortbestehende Potenz gesorgt. Weitere Faktoren wie Zusatztherapien, Medikamenteneinnahme, sexuelle Aktivitätsmöglichkeiten und Beanspruchung beeinflussen sicherlich auch den Potenzstatus, sind aber in ihrer Gesamtheit nicht zu erfassen und von daher schwer vergleichbar. Eine Umfrage ergab, daß unter den Vorbehandelten etwa 50% mit ihrer aktuellen Potenzsituation zufrieden seien. Unter den Nicht-Vorbehandelten waren es 70%. Zusammenfassend kann man sagen, daß wenn man an eine gleiche Verteilung der beeinflussenden, statistisch aber nicht aufführbaren Nebenfaktoren glaubt, die die Potenzsituation mitprägen, die Nicht-Vorbehandelten in der postoperativen Potenz bessere Ergebnisse erzielen als die Vergleichsgruppe.

Vergleicht man abschließend die beiden Therapieformen im Gesamten, so kann man zu folgendem Fazit kommen: In unserer Studie geraten die Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie im beobachteten Zeitraum schneller und mit 22,6% zu 14,4% häufiger als die direkt Operierten in den Progreß. Dabei unterscheidet sich die kumulative Wahrscheinlichkeit progrefsfrei zu bleiben mit einem p-Wert von 0,017 signifikant zu Gunsten der Nicht-Vorbehandelten.

E. ZUSAMMENFASSUNG:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit Prostatakarzinom, die sich von 1986-1996 an der Urologischen Klinik der Technischen Universität München einer radikalen Prostatektomie unterzogen, analysiert. Von insgesamt 583 Patienten hatten 75 Patienten eine neoadjuvante antiandrogene Vorbehandlung. Die Auswirkungen dieser Hormontherapie auf Tumorprogreß, Korrelation mit Prognosefaktoren, Operabilität und Operationsmorbidity wurden untersucht. Die Daten zeigen, daß vorbehandelte Patienten signifikant häufiger einen Tumorprogreß erleiden als ihr Vergleichskollektiv. Dies ist, wie dargestellt, auf eine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prognostisch deutlich ungünstigere Ausgangslage zurückzuführen. Trotzdem finden sich unter den Vorbehandelten signifikant mehr pT2-Tumore nach radikaler Prostatektomie als in der Kontrollgruppe. Die Datenlage belegt, daß wir ein deutliches „Downstaging“ durch eine neoadjuvante Therapie erzielen können, dieser Stadienshift jedoch nicht mit einer Reduktion der Progreßrate korreliert. So haben unter den nicht-vorbehandelten Patienten diejenigen mit einem pT2-Tumor eine signifikant niedrigere Progreßrate als welche mit einem pT3-Tumor. Patienten hingegen aus der Gruppe mit neoadjuvanter Hormontherapie weisen keinen Unterschied zwischen pT2- und pT3-Tumoren auf und entsprechen von der Progreßrate den pT3-Tumoren nicht-vorbehandelter Patienten. Auch eine Stratifizierung der Vergleichsgruppen nach präoperativen Prognoseparametern wie PSA-Wert, Anzahl positiver Stenzen der Prostatabiopsie oder Tumorgrad erbringt keinen Vorteil für die Patienten mit antiandrogener Vorbehandlung. Im Gegensatz zum „Downstaging“ finden sich keine Unterschiede bezüglich des Lymphknotenstatus, Tumorgrad des OP-Präparates oder R-Status. Die Untersuchungen hinsichtlich Operabilität ergeben, daß in Bezug auf Operationsdauer, intraoperativen Blutverlustes und intra- und perioperativer Komplikationen, keine Unterschiede zwischen vorbehandelten Patienten und der Kontrollgruppe festzustellen sind. Zusammenfassend zeigt sich, daß die neoadjuvante Vorbehandlung mittels antiandrogener Therapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom zwar zu einem statistisch signifikantem „Downstaging“ führt, dies jedoch bei konstanter Operabilität nicht in einer Reduktion der Tumorprogression resultiert. Schlußfolgernd aus den vorliegenden Daten ist eine neoadjuvante Hormontherapie vor einer radikalen Prostatektomie auf Grund des fehlenden Benefiz der Patienten abzulehnen.

F. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1:** Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal
- Tab. 2:** Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeitsverteilung nach Helpap et al. [44]:
- Tab. 3:** Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap [43]:
- Tab. 4:** Altersspezifische "Normwerte" für Serum-PSA [27, S. 571]:
- Tab. 5:** Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997):
- Tab. 6:** Vergleich des TNM-Systems mit dem ebenfalls gebräuchlichen amerikanischen ABCD-System (AJC) [4]:
- Tab. 7:** Altersvergleich der Patientengruppen in Jahren:
- Tab. 8:** PSA-Werte bei Diagnose (= b. Diagn.) und präoperativ (= präop) nach Patientengruppen in ng/ml:
- Tab. 9:** Veränderungen der PSA-Werte nach neoadjuvantem Hormonentzug mit dem zugehörigen histologischen pT-Stadium:
- Tab. 10:** Häufigkeitsverteilung der DRE-Befunde der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 11:** Häufigkeitsverteilung des präoperativen Kontinenzstatus der Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 12:** Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Operations-Arten nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 13:** Vergleich der Operationsdauer der verschiedenen Patientengruppen in Minuten von 1986-1996:

- Tab. 14:** Vergleich der Operationsdauer der verschiedenen Patientengruppen in Minuten von 1991-1996:
- Tab. 15:** Vergleich des intraoperativen Blutverlust der Patientengruppen in ml von 1986-1996:
- Tab. 16:** Vergleich des intraoperativen Blutverlust der Patientengruppen in ml von 1991-1996:
- Tab. 17:** Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer der Patientengruppen in Tagen von 1986-1996:
- Tab. 18:** Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer der Patientengruppen in Tagen von 1991-1996:
- Tab. 19:** Häufigkeitsverteilung der Zusatztherapien der Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 20:** Häufigkeit und prozentuale Verteilung intraoperativer Komplikationen von 1986-1996:
- Tab. 21:** Häufigkeit und prozentuale Verteilung intraoperativer Komplikationen von 1991-1996:
- Tab. 22:** Häufigkeit und prozentuale Verteilung perioperativer Komplikationen von 1986-1996:
- Tab. 23:** Häufigkeit und prozentuale Verteilung perioperativer Komplikationen von 1991-1996:
- Tab. 24:** Vergleich der Ergebnisse des postoperativen Cystogramms zur Überprüfung der Dichtigkeit der Blasenhalsanastomose:
- Tab. 25:** Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien (TNM-Klassifikation AJCC / UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 26:** Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien in Kategorien nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

- Tab. 27:** Häufigkeitsverteilung der pN-Stadien (TNM-Klassifikation AJCC / UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 28:** Häufigkeitsverteilung der Tumorgrade des Operationspräparates nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 29:** Häufigkeitsverteilung der Tumordinfiltration der Samenblasen nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 30:** Häufigkeitsverteilung der Tumordinfiltration der Perineuralscheiden nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 31:** Tumordinfiltration der Lymphbahnen nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 32:** Häufigkeitsverteilung positiver Absetzungsränder (R-Klassifikation) am Operationspräparat nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 33:** Anzahl und prozentuale Verteilung positiver Stanzzyylinder der systematischen Prostatastanzbiopsie nach Patientengruppen:
- Tab. 34:** Nachsorgezeiträume der verschiedenen Patientengruppen in Monaten:
- Tab. 35:** PSA-Werte der Follow up Untersuchung der verschiedenen Patientengruppen in ng/ml:
- Tab. 36:** Verteilung kategorisierter PSA-Werte der Follow up Untersuchung der verschiedenen Patientengruppen in ng/ml:
- Tab. 37:** Häufigkeitsverteilung der DRE-Ergebnisse im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 38:** Häufigkeitsverteilung der Skelettszintigraphie-Befunde im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 39:** Häufigkeitsverteilung des Krankheitsstatus im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

- Tab. 40:** Häufigkeitsverteilung der "zensierten" und "nicht-zensierten" Patienten in den verschiedenen Gruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 41:** Häufigkeitsverteilung des Kontinenzstatus im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 42:** Häufigkeitsverteilung des Potenzstatus im Follow up der verschiedenen Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 43:** Spätkomplikationen nach radikaler Prostatektomie von 1986-1996:
- Tab. 44:** Spätkomplikationen nach radikaler Prostatektomie von 1991-1996:
- Tab. 45:** Häufigkeitsverteilung präoperativer DRE-Ergebnisse nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 46:** Anzahl und prozentuale Verteilung positiver Stanzzyylinder bei der systematischen Prostatabiopsie nach Patientengruppen:
- Tab. 47:** Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums (TNM-Klassifikation AJCC / UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 48:** Häufigkeitsverteilung des pN-Stadiums (TNM-Klassifikation AJCC / UICC 1997) nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 49:** Häufigkeitsverteilung der Tumorgade (G-Op) des Operationspräparates nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 50:** Änderung des Tumorgrades von der Stanzbiopsie zum Operationspräparat nach Patientengruppen:
- Tab. 51:** Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Absetzungsränder des Operationspräparates nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 52:** Häufigkeitsverteilung der DRE-Ergebnisse im Follow up nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:
- Tab. 53:** Häufigkeitsverteilung der Knochenszintigraphie Ergebnisse im Follow up nach Patientengruppen in Anzahl und Prozent:

- Tab. 54:** Häufigkeitsverteilung des postoperativen Potenzstatus nach Patientengruppen und Operationsverfahren in Anzahl und Prozent:
- Tab. 55:** Korrelationen präoperativer- und histologischer Parameter:
- Tab. 56:** Literaturübersicht über den prozentualen Anteil an organbegrenzten Tumoren vorbehandelter und nicht-vorbehandelter Patienten im klinischen Stadium T2 und T3:
- Tab. 57:** Literaturübersicht über den prozentualen Anteil positiver Schnittränder des Prostatektomiepräparates im klinischen Stadium T2 und T3 bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten:

G. ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

- Abb. 1:** Progredienswahrscheinlichkeit vorbehandelter und nicht-vorbehandelter Patienten:
- Abb. 2:** Progredienswahrscheinlichkeit für PSA bei Diagnose < 10 ng/ml für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 3:** Progredienswahrscheinlichkeit für PSA bei Diagnose = 10-20 ng/ml für die jeweilige Therapieform
- Abb. 4:** Progredienswahrscheinlichkeit für PSA bei Diagnose > 20 ng/ml für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 5:** Progredienswahrscheinlichkeit für n-Stanzen ≤ 3 für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 6:** Progredienswahrscheinlichkeit für n-Stanzen ≥ 4 für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 7:** Progredienswahrscheinlichkeit für $pT \leq 2$ für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 8:** Progredienswahrscheinlichkeit für $pT \geq 3$ für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 9:** Progredienswahrscheinlichkeit verschiedener pT-Stadien nicht-vorbehandelter Patienten:
- Abb. 10:** Progredienswahrscheinlichkeit verschiedener pT-Stadien vorbehandelter Patienten:
- Abb. 11:** Progredienswahrscheinlichkeit für $pN=0$ für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 12:** Progredienswahrscheinlichkeit für $pN=1$ für die jeweilige Therapieform:
- Abb. 13:** Progredienswahrscheinlichkeit für $G=2$ für die jeweilige Therapieform
- Abb. 14:** Progredienswahrscheinlichkeit für $G=3$ für die jeweilige Therapieform

- Abb. 15:** Progredienzwahrscheinlichkeit verschiedener G-Stadien nicht-vorbehandelter Patienten:
- Abb. 16:** Progredienzwahrscheinlichkeit verschiedener G-Stadien vorbehandelter Patienten:
- Abb. 17:** Progredienzwahrscheinlichkeit für R=0 für die jeweilige Therapieform
- Abb. 18:** Progredienzwahrscheinlichkeit für R=1 für die jeweilige Therapieform
- Abb. 19:** Progredienzwahrscheinlichkeit verschiedener R-Stadien nicht-vorbehandelter Patienten:
- Abb. 20:** Progredienzwahrscheinlichkeit verschiedener R-Stadien vorbehandelter Patienten:
- Abb. 21:** Progredienzwahrscheinlichkeit der Patienten abhängig von der Operationsart (ns / nns)
- Abb. 22:** Operationsdauer (min) radikaler Prostatektomien für den Zeitraum 1991-1996 nach Patientengruppen:
- Abb. 23:** Intraoperativer Blutverlust (ml) radikaler Prostatektomien für den Zeitraum 1991-1996 nach Patientengruppen:
- Abb. 24:** Stationärer Aufenthalt (Tage) nach radikaler Prostatektomie für den Zeitraum 1991-1996 nach Patientengruppen:
- Abb. 25:** PSA-Wert bei Diagnose (ng/ml) nach Patientengruppen:
- Abb. 26:** PSA-Wert im Follow up (ng/ml) nach Patientengruppen:
- Abb. 27:** Zeitraum (Monate) bis zum Auftreten von Tumorprogredienz nach radikaler Prostatektomie nach Patientengruppen:

H. LITERATURVERZEICHNIS:

1. **Abbas F**, Kaplan M, Soloway MS:

Induction androgen deprivation therapy before radical prostatectomy for prostate cancer-initial results.

Br J Urol 77 (1996); 423-428

2. **Ackermann DA**, Barry JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA:

Analyses of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy.

J Urol. 150 (1993); 1845-1850

3. **Adolphs HD**:

Screening- Diagnostik und Ausschlußdiagnostik urologischer Tumoren. Prostatakarzinom- rektale Palpation mit hoher Sensitivität.

Therapiewoche 41, 12 (1991); 735-740

4. **Altwein JE**, Faul P:

Probleme und Prinzipien der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms.

Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hrsg.). Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest.

Springer (1991); 230-249

5. **Altwein JE**:

Das fortgeschrittene Prostatakarzinom: Probleme der Hormontherapie.

In: Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Internationales Symposium, Frankfurt/Main. 19. 2. 1988.

Altwein JE (Hrsg.), Bartsch G. pmi Verlag Frankfurt/Main (1989); 1-31

6. **Armas OA**, Aprikain AG, Melamed J, Cordon-Cardo C, Cohen DW, Erlandson R, Fair WR, Reuter VE:

Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation on clinically localized prostatic carcinoma.

Am J Surg Pathol 18 (1994); 979-991

7. **Aus G**, Abrahamsson PA, Goran A, Hugosson J, Schain M, Schelin S, Pederson K:
 Pretreatment with triptorelin before radical prostatectomy – a 2 year follow up (abstract 772).
 Eur Urol 30 (1996); 209
8. **Aus G**, Brandstedt S, Haggman M, Pederson K, de la Torre M, Hugosson J:
 Effects of 3 months neoadjuvant hormonal treatment with a GnRH analogue prior to radical retropubic prostatectomy on prostate-specific antigen and tumor volume in prostate cancer.
 Eur Urol 26 (1994); 22-28
9. **Bartels H**, Brüggeboes B, Glaser F:
 Prostatakarzinom. Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie.
 Dtsch. Ärztebl. 89, 11 (1992); 906-912
10. **Bauer HW**:
 Saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen.
 TW Urol. Nephrol. 3, (1991); 166-172
11. **Bellavance G**, Fradet Y:
 Influence of neoadjuvant hormon therapy on PSA response and pathological stage at radical prostatectomy (abstract).
 J Urol 155 (1996); 1360
12. **Bezzi M**, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM:
 Prostatic carcinoma : staging with MR imaging at 1,5 T.
 Radiology 169, (1988); 339
13. **Bichler KH**:
 Prostatakarzinom
 In: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung .
 Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 31

14. Bichler KH:

Prostatakarzinom

In: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung.

Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 9-19

15. Boring CC, Squires TS, Tong T:

Cancer statistics, 1992.

Cancer 42, (1992); 19-39

16. Breul J, Paul R:

Das Antiandrogen-Entzugssyndrom.

Akt. Urol. 27. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, (1996); 267-270

17. Carter HB, Coffey DS:

The prostate: An increasing medical problem.

Prostate 16, (1990); 39-48

18. Catalona W, Smith D:

Five year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer.

J Urol 152 (1994); 1837-1842

19. Catalona WJ, Dresner SM:

Nerve-sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function.

J Urol 134 (1985); 1149-1151

20. Civantos F, Marcial MA, Banks ER, Ho CK, Speights VO, Drew PA, Murphy WM, Soloway MS:

Pathology of androgen deprivation therapy in prostate cancer. A comparative study of 173 patients.

Cancer 75 (1995); 1636-1641

21. **Cookson** MS, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Herr H, Dalbagni G, Reuter VE, Begg CB, Fair WR:
Pathological staging and biochemical recurrence after neoadjuvant androgen deprivation therapy in combination with radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: Result of a phase II study.
Br J Urol 79 (1997); 432-438
22. **Dalkin** BL, Ahmann FR, Nale R, Johnson CS:
Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer.
J Urol 155 (1996); 1357-1360
23. **Danesghari** F, Crawford ED, Andros EA:
Neoadjuvant hormonal therapy in stage C adenocarcinoma of the prostate.
Clin Invest Med 16-6 (1993); 510-515
24. **Debruyne** FMJ, Wirjes WPJ, Schulman CC, van Cangh PJ, Oosterhof G:
A multicenter trial of combined neoadjuvant androgen blockade with Zoladex and Flutamide prior to radical prostatectomy in prostate cancer. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment.
Eur Urol 26 (1994); 4
25. **Demers** RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY:
Increasing incidence of cancer of the prostate.
Arch Intern Med 154, (1994); 1211-1216
26. **Dhom** G, Bonkhoff H:
Epidemiologische und morphologische Aspekte des Prostatakarzinoms.
In: Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.
Jakse G, Wolff JM (Hrsg.). Springer (1992); 3-16.
27. **Ebert** T, Bendhack ML:
Prostatakarzinom-Diagnostik, hormonelle Therapie, Radio- und Chemotherapie.
Urologe A; Jahrgang 36, (6/1997); 570-577.

28. **Emory TH, Reinke DB, Hill AL, Lange PH:**
Use of CT to reduce understaging of prostatic cancer: comparison with conventional staging techniques.
AJR 141, (1989); 35
29. **Epstein J, Pizov G, Walsh P:**
Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy.
Cancer 71 (1993); 3582-3593
30. **Fair WR, Aprikain A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF:**
The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer.
Cancer 71 (1993); 1031-1038
31. **Fair WR, Aprikain AG, Cohen D, Sogani P, Reuter V:**
Use of neoadjuvant androgen deprivation therapy in clinically localized prostate cancer.
Clin Invest Med 16 (1993); 516-522
32. **Ferguson J, Zincke H, Ellison E, Bergstrahl E, Bostwick DG:**
Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy.
Urology 44 (1994); 91f
33. **Flamm J, Fischer M, Hoeltl W, Pfluger H, Tomschi W:**
Complete androgen deprivation in patients with stage T3 cancer of the prostate.
Eur Urol 19 (1991); 192-195
34. **Frohmler H, Wirth M:**
Die radikale Prostatektomie.
In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms.
Ackermann R, Altwein JE, Faul P. Springer Verlag (1991); 100-121
35. **Gleave ME, Goldenberg SL, Bruchovsky N, Jones EC:**
Long-term neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in localized prostate cancer (abstract).
J Urol 151 (1994); 831

- 36. Gobet DA, Knönagel H, Hauri O:**
Endocrine treatment prior to radical retropubic prostatectomy in patients with T3 prostate cancer: A retrospective study of 22 patients.
Urol Int 49 (1992); 141-145
- 37. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MAS, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ, Laplante S, Canadian urologic Oncology Group:**
Randomized prospective controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer.
J Urol 156 (1996); 873-877
- 38. Haggman M, Hellstrom M, Aus G, Pedersen K, Wijkstrom H, Stege R, Elvin A, Tisell A, de la Torre M, Busch C:**
Neoadjuvant GnRH agonist treatment (triptorelin and cyproterone acetate for flare protection) and total prostatectomy.
Eur Urol 24 (1993); 456-460
- 39. Hautmann R, Huland H:**
Prostatakarzinom.
Urologie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, (1997); 233-234
- 40. Hautmann R, Huland H:**
Prostatakarzinom.
Urologie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, (1997); 240
- 41. Hautmann R, Huland H:**
Urologische Diagnostik .
Urologie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, (1997); 65-66.
- 42. Hellstrom M, Haggman M, Brandstedt S, de la Torre M, Pedersen K, Jarlsfeldt I, Wijkstrom H, Busch C:**
Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer. A study in total prostatectomy specimens.
Eur Urol 24 (1993); 461-465

43.Helpap B, Weißenbach L:

Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten Prostatakarzinoms.

In: Die Prostata, 2: Prostatakarzinom.

Helpap B, Senge Th, Vahlensieck W (Hrsg).

Pharm and Medical Inform, Frankfurt (1988); 102-132

44.Helpap B:

Histopathologie

In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms.

Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hrsg.). Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest.

Springer Verlag, (1991); 11-42

45.Holstein AF:

Die männlichen Geschlechtsorgane.

Benninghoff Anatomie, München, Wien, Baltimore, Fleischhauer K,
Staubesand J, Zencker W. 14. Auflage, (1985); 493-497

46.Hricak H:

The prostate gland.

In: MRI of the pelvis. A text atlas.

Deutscher Ärzte Verlag, Köln (1991); 249f

47.Igel TC, Barret DM, Segura JW, Benson RC, Rife CC:

Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic
lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy.

J Urol 137, (1987); 1189-1191

48.Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA:

The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in
linkage disequilibrium in men with prostate cancer.

Cancer Res 55, (1995); 1937-1940

49.Jakse G, Wolff JM:

Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Springer 1992

- 50. Jurincic-Winkler CD, Klippel KF:**
Das Prostatakarzinom - eine Übersicht.
Uroscop 7,1 (1991); 5-12
- 51. Klein EA:**
Die Genetik urologischer Tumore. Teil 2: Klassische und zytogenetische Konzepte der Karzinogenese und chromosomalen Abberationen bei speziellen urologischen Tumoren.
Aktuel Urol 22,1 (1991); 1-9
- 52. Kurth KH, Rübben H:**
Prostata
In: Urologie
Altwein JE, Rübben H., Enke Verlag (1991); 218-243
- 53. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Candas B:**
Downstaging bei Prostatakarzinom im Frühstadium vor radikaler Prostatektomie: Die erste randomisierte Studie zur neoadjuvanten Kombinationstherapie mit Flutamid und einem LHRH-Agonisten.
Urology 44 (1994); 29-37
- 54. Lee F, Siders DB, McHug TA, Hugh Solomon M, Klamerus ML:**
Long term follow-up for stages T2-T3 prostate cancer pretreated with androgen ablation therapy prior to radical prostatectomy.
Anticancer Research 17 (1997); 1507-1510
- 55. Ling D, Lee JKT, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, McClennan BL:**
Prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to distinguish between the two diseases.
Radiology 158, (1986); 103
- 56. Loening S:**
Aktuelle Behandlungskonzepte bei lokalisiertem Prostatakarzinom.
TW Urol Nephrol 3,5 (1991); 282-290

57. Mark DH:

Mortality of patients after radical prostatectomy: Analysis of recent medicare claims.

J Urol 152, (1994); 896-898

58. MacFarlane MT, Abi-Aad AS, Stein A, Danella J, Belldegrun A, deKernion JB:

Neoadjuvant hormonal deprivation in patients with locally advanced prostate cancer.

J Urol 150 (1993); 132-134

59. Millin T:

Retropubic prostatectomy, new extravesical technique: Report on 20 cases. Lancet 2, (1945); 693

60. Monfette G, Dupont A, Labrie F:

Temporary combination therapy with flutamide and tryptex as adjuvant to radical prostatectomy for the treatment of early stage prostate cancer.

In: Early Stage Prostate Cancer: Diagnosis and choice of therapy.

Edited by F. Labrie. New York:

Elsevier Science Publisher B.V. (1989); 41-51

61. Mottrie AM, Voges GE, Stockle M, Muller SC:

Hormone therapy prior to radical prostatectomy in patients with clinical stage C prostate cancer.

Prostate Suppl 5 (1994); 4-8

62. Niesel T, Breul J, Löffler E, Leyh H, Hartung R:

Die ultraschallgesteuerte transrektale „mapping“-Biopsie der Prostata - Korrelation zum Operationspräparat und Verträglichkeit beim Patienten.

Akt Urol 26, (1995); 244-248

63. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP:

Preoperative androgen deprivation therapy: Artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumor.

J Urol 149, (1993); 779-782

- 64.Olsson** CA, Babayan R, De-Vere White R:
Surgical management of stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs radiotherapy.
Urology 25 (Suppl.), (1985); 30-35
- 65.Paulson** DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani ST, Uro-Oncology Research Group:
Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate.
J Urol 128, (1982); 502-504
- 66.Paulson** DF, Stone AR, Walther PJ:
Radical prostatectomy: Anatomic predictors of a success or failure.
J Urol (1986); 1041-1044
- 67.Paulson** DF:
Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease.
J Urol 152 (1994); 1826-1830
- 68.Polito** M, Muzzonigro G, Minardi D, Montironi R:
Effect of neoadjuvant androgen deprivation therapy on prostatic cancer.
Eur Urol 30 (1996); 26-31
- 69.Prostataadenom**
In: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung.
Supplement 1, Programmed Verlag, Frankfurt / Main. (1985)
- 70.Pummer** K, Crawford ED, Danesghari F, Andros E, Pfister S, Miller GJ:
Hormonal pretreatment does not affect the final pathologic stage in locally advanced prostate cancer.
Urology 44 (1994); 38-42
- 71.Pummer** K, Trummer H, Augustin H, Hubmer G:
Wem hilft der neoadjuvante Androgenentzug ?
Der Urologe B 38, (1998); 41-45

- 72.**Rabbani** F, Sullivan LD, Goldenberg SL, Stothers L:
Neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy: who is unlikely to benefit?
Br J Urol 79 (1997); 221-225
- 73.**Sack** H:
Radioonkologie.
In: Uro-Onkologie
Rübben H. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. (1997); 401-431
- 74.**Schulman** CC, Sassin AM:
Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy.
Clin Invest Med 16:6 (1993); 523-531
- 75.**Schulman** CC, Wildschutz T, Zlotta AR:
Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy: Facts and open questions.
Eur Urol 32 (1997); 41-47
- 76.**Schulman** CC, Sassin AM:
Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy.
Eur Urol 24 (1993); 450-455
- 77.**Schulman** CC:
Neoadjuvant androgen blockade prior to prostatectomy: a retrospective study and critical review.
Prostate 5 (1994); 9f
- 78.**Schulmann** CC, Wildschutz TP:
Neoadjuvant hormonal deprivation in locally advanced prostate cancer: does it make sense?
Acta Urol Belg 2 (1996); 57-61
- 79.**Smith** DM, Murphy WM:
Histologic changes in prostatic carcinoma treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect): distinction from poor tumor differentiation.
Cancer 73 (1994); 1472-1477

- 80.Sneller** ZW, Hop WCJ, Carpentier PI, Schroeder FH:
Prognosis and prostatic volume changes during endocrine management of prostate cancer: A longitudinal study.
J Urol 147 (1992); 962-966
- 81.Soloway** MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood JR. DP, Pueras-Barez:
Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer.
J Urol 154 (1994); 424-428
- 82.Stamey** TA, Villers AA, McNeal JE, Link PC, Freiha FS:
Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of the apical dissection.
J Urol 143, (1990); 1166-1173
- 83.Taylor** JD, Holmes TM, Swanson GM:
Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit.
Cancer 73, (1994); 1704-1707
- 84.Tetu** B, Srigley JR, Boivin JC, Dupont A, Monfette G, Pinault S, Labrie F :
Effects of combination endocrine therapy (LHRH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma. A histopathologic and immunohistochemical study.
Am J Pathol 15 (1991); 111-120
- 85.Tunn** UW, Goldschmidt AJW:
Effekte der neoadjuvanten medikamentösen kompletten Androgen-deprivation vor radikaler Prostatektomie.
In: Aktuelle Aspekte des Prostatakarzinoms
Jocham D (Hrsg.). Thieme, Stuttgart (1992); 31-38
- 86.Vaillancourt** L, Tetu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B, Labrie F:
Effects of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma.
Am J Surg Pathol 20 (1996); 1f

87.Vallet BS:

Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy.
Del Med J 16, (1944); 19-23.

88.Van de Voorde WM, Elgamal AA, Van Poppel HP, Verbeken EK, Baert LV, Lauweryns JM:

Morphologic and immunohistochemical changes in prostate cancer after preoperative hormonal therapy. A comparative study of radical prostatectomies.
Cancer 74 (1994); 3164-3175

89.Van Den Ouden D, Davidson PJRT, Hop W, Schroeder FH:

Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer.
J Urol 151 (1994); 646-651

90.Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackert K, Oyen R, Pittomvils G, Beart L, Members of the belgian Uro-Oncological Study Group:

Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: Interim result of a prospective randomized trial.
J Urol 154 (1995); 429-434

91.Vick CW, Walsh JW:

CT staging of pelvic neoplasms.
Appl Radiol 13, (1984); 74

92.Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC:

Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle.
J Urol 138, (1987); 823-827

93.Walsh PC, Partin AW, Epstein JI:

Cancer control and quality of life following anatomical RRP: results at 10 years.
J Urol 152, (1994); 1831-1836

94. **Walsh** PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ:
In: Campbell's Urology;
7. Auflage, Saunders (1998); 2494
95. **Weinerman** PM, Arger PH, Coleman BG, Pollack HM, Banner MP, Wein AJ:
Pelvic adenopathy from bladder and prostate carcinoma: detection by rapid
sequence computed tomography;
AJR 140, (1983); 95
96. **Wenert** N:
Immunhistochemie der Prostata und des Prostatakarzinoms: neue Aspekte der
Histogenese.
Stuttgart New York, Fischer (1991)
97. **Wingo** PA, Tong T, Bolden S:
Cancer statistics, 1995.
Cancer J Clin 45, (1995); 8-31
98. **Witjes** W, Schulman C, Forster G, Debruyne F, Van Cangh P, Cesare A:
European Study Group on neoadjuvant treatment (abstract 775)
Eur Urol 30 (1996); 210
99. **Zietmann** AL, Shipley WU, Willet CHG:
Residual diseases after radical surgery or radiation therapy for prostate
cancer: Clinical significance and therapeutic implications.
Cancer suppl 3, (1993); 959-969

I. DANKSAGUNG:

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hartung, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, für wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlich danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Breul für die Überlassung des interessanten Themas, für seine zuwendende Hilfe, sowie sein in mich gesetztes Vertrauen bei der Bearbeitung.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Roger Paul bedanken der mir mit ständiger Präsenz bei Planung und Durchführung dieser Dissertationsarbeit unentbehrlich zur Seite stand.

Des weiteren geht mein Dank an das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München, insbesondere an Ursula Berger, für die freundlich Beratung bei der Verfassung der Statistik.