

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

Prognostische und histologische Besonderheiten bei
Prostatakarzinompatienten mit Zweitmalignom.
Eine retrospektive Untersuchung.

Michael Kübler

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

Doktors der Medizin

genehmigte Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. R. Paul

2. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 11.06.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.10.2007 angenommen.

Meinen Eltern und meiner Frau
in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|--------|
| A. Einleitung | - 3 - |
| 1 Die Prostata | - 4 - |
| 1.1 Topographie | - 4 - |
| 1.2 Makroskopische Anatomie | - 4 - |
| 1.3 Mikroskopische Anatomie | - 4 - |
| 1.4 Blutversorgung, Innervation und Lymphabfluß | - 5 - |
| 2 Das Prostatakarzinom | - 6 - |
| 2.1 Epidemiologie | - 6 - |
| 2.2 Ätiologie | - 7 - |
| 2.3 Pathologie des Prostatakarzinoms | - 8 - |
| 2.4 Diagnostik | - 12 - |
| 2.5 Therapie des Prostatakarzinoms | - 18 - |
| B. Material und Methoden | - 22 - |
| 1 Ziel der Arbeit | - 22 - |
| 2 Patientengut und Datenmaterial | - 22 - |
| 3 Statistische Auswertung | - 23 - |
| C. Ergebnisteil | - 24 - |
| 1 Erfasste Patientendaten (Deskriptive Statistik) | - 24 - |
| 1.1 Präoperativ erfasste Daten | - 24 - |
| 1.2 Histologisches Ergebnis der Prostatabiopsie | - 31 - |
| 1.3 Daten der histopathologischen Befunde | - 34 - |

| | | |
|-----------|---|--------|
| 2 | Vergleichende Statistik | - 42 - |
| 2.1 | Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log-Rank-Test (Tumor-Outcome) | - 42 - |
| 2.2 | Vergleich des Gesamtüberlebens der Zweittumorpatienten | - 48 - |
| 2.3 | Boxplot und Mann Whitney Test | - 49 - |
| 2.4 | Kreuztabellen und Chi-Quadrat Test | - 53 - |
| D. | Diskussion | - 60 - |
| E. | Zusammenfassung | - 70 - |
| F. | Tabellenverzeichnis | - 71 - |
| G. | Abbildungsverzeichnis | - 73 - |
| H. | Literaturverzeichnis | - 75 - |
| I. | Danksagung | - 81 - |

A. EINLEITUNG

Das Prostatakarzinom hat sich mit steigendem Alter der Bevölkerung inzwischen zum zweithäufigsten malignen Tumor des Mannes entwickelt. In Amerika übertrifft es bereits das Bronchialkarzinom als den häufigsten diagnostizierten Tumor und stellt weltweit die fünfthäufigste, in den Industrieländern sogar die zweithäufigste Todesursache dar. Hinsichtlich der Morbidität und Mortalität war in den letzten Jahren eine steigende Tendenz zu verzeichnen.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten mit einem Prostatakarzinom in der Krankenvorgeschichte einen bereits diagnostizierten malignen Tumor aufweist. Muela et al. [28] konnten bei 5,57% der untersuchten Prostatakarzinompatienten bereits vorhandene Zweitmalignome, vor allem urogenitale Tumoren, anamnestisch erheben. Ebenso konnten Heard et al. [11] eine Koinzidenz zwischen Prostatakarzinom und Blasen-, Nieren-, Kolon- sowie Rektumkarzinomen nachweisen. Auch ein erhöhter Anteil an Malignen Melanomen wurde in letzterer Studie beschrieben.

Besonders für den Kliniker ist es deshalb wichtig zu wissen, ob sich die Prostatakarzinome bei Patienten, welche bereits an einem Zweitmalignom litten, histopathologisch von den Prostatakarzinomen bei denjenigen Patienten unterscheiden, welche in ihrem Leben noch an keinem malignen Tumor erkrankt waren. Dies soll an Hand der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Außerdem soll in dieser Arbeit geklärt werden, ob sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich der Tumorprogression und des Gesamtüberlebens unterscheiden.

1 Die Prostata

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Arbeit soll an dieser Stelle kurz auf die makroskopische und mikroskopische Anatomie der Prostata sowie insbesondere auf das Prostatakarzinom, dessen Histologie und Therapie eingegangen werden.

1.1 Topographie

Die Prostata liegt der Harnblase kaudal direkt an und ist hier auch mit ihr verwachsen. Nach dorsal ist sie vom Rektum durch die zweilagige Denonvillier'sche Faszie getrennt. Die Samenblasen sowie die vasa deferentia liegen dorsokranial der Prostata [27].

1.2 Makroskopische Anatomie

Die Prostata eines gesunden jungen Mannes ist etwa kastaniengroß und wiegt ca. 20g. In Ihrer Längsachse verläuft auf einer Länge von ca. 2,5 cm die Harnröhre. Ventral ist die Prostata durch die ligamenta puboprostatica an der Symphyse fixiert, kaudal wird sie vom diaphragma urogenitale gestützt. Die ductus ejaculatorii dringen an der Dorsalseite schräg in die Prostata ein und münden am colliculus seminalis in die pars prostatica der Urethra ein. Nach McNeal lässt sich die Prostata in fünf Zonen einteilen: Eine periphere, eine zentrale, eine Transitionalzone, ein anteriores Segment sowie eine präprostatiche Sphinkterzone. Losley dagegen unterteilt die Prostata in 2 Seitenlappen, einen Mittellappen und einen Hinterlappen.

1.3 Mikroskopische Anatomie

Die Prostata wird von einer dünnen bindegewebigen Kapsel begrenzt, unter der zirkulär angeordnete glatte Muskelfasern zusammen mit kollagenem Bindegewebe die prostatiche Harnröhre umschließen (sphinkter internus, unwillkürlich). Die ca. 40 prostatichen Drüsen sind in Bindegewebe, elastische Fasern und glatte Muskelzellen eingebettet. Ihre Ausführungsgänge vereinen sich zu ca. 25 Hauptausführungsgängen, die sich in der gesamten Zirkumferenz der prostatichen Harnröhre befinden. Die periurethralen Drüsen liegen direkt unterhalb des Übergangsepithels der prostatichen Harnröhre.

1.4 Blutversorgung, Innervation und Lymphabfluß

Die Blutversorgung erfolgt über die Äste der Aa. vesicales inferiores, pudendae internae sowie rectales mediae. Die prostatistischen Venen drainieren zusammen mit der tiefen V. dorsalis penis über den Plexus Santorinii in die venae iliacaе internae.

Die Prostata besitzt ein starkes Nervengeflecht, aus dem gemischten Plexus pelvicus und dem Plexus vesicales stammend. Die Perineuralscheiden dieser Nerven sind für das Prostatakarzinom von enormer Bedeutung, da sich letzteres bevorzugt über die Perineuralscheiden ausdehnt.

Der Lymphabfluß der Prostata erfolgt über die sakralen, vesikalen, äußeren und inneren iliakalen sowie über die obturatorischen Lymphknoten.

2 Das Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms schwankt sehr stark zwischen 1.3 (China) und 95 (bei farbigen Amerikanern) pro 100.000 Einwohner. In Deutschland liegt sie bei ca. 30. In den USA stieg die Inzidenz zwischen 1979 und 1995 um den Faktor vier an [20]. Vergleichbares konnte in Deutschland jedoch nicht beobachtet werden [12]. Dies erklärt man sich mit der unterschiedlichen „Aggressivität“ der Früherkennungsprogramme.

Am Prostatakarzinom versterben in Deutschland ca. 10.000 Männer pro Jahr. Die Mortalität nahm im Vergleich zum Jahr 1979 um 16% zu. Damit ist es nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes. In Deutschland werden jedes Jahr etwa 40.000 neue Fälle diagnostiziert. Das kumulative Risiko eines Mannes, in seinem Leben ein Prostatakarzinom diagnostiziert zu bekommen, beträgt ca. 24,2% [3].

Die Prävalenz des Prostatakarzinoms ist noch weitaus höher. Autopsiestudien konnten zeigen, dass man bei 40% aller 60-70jährigen Männer ein – allerdings meist nur mikroskopisch nachweisbares – Prostatakarzinom findet. Diese klinisch unauffälligen Karzinome hat man früher auch als latente Prostatakarzinome bezeichnet. Heute sieht man diese als Frühform eines klinisch manifesten Karzinoms an, die pelvinen Lymphknoten sind jedoch nicht befallen. Interessanterweise ist die Häufigkeit des latenten Prostatakarzinoms in fast allen ethnischen Gruppen gleich groß. Für diese Diskrepanz gegenüber den Inzidenzzahlen des klinischen manifesten Karzinoms wurden viele Thesen aufgestellt, allerdings noch keine hinreichend gesichert. Ebenso hat – im Gegensatz zum klinisch manifesten Karzinom – die Häufigkeit des latenten Prostatakarzinoms nicht zugenommen.

Die Verknüpfung zwischen Prostatakarzinom und Alter ist eng, und zwar gilt dies sowohl für das latente wie auch für das klinisch manifeste Karzinom. Vor dem 50. Lebensjahr ist dieser Tumor selten, aber nach dem 80. Lebensjahr sind fast 1200 von 100.000 Männern erkrankt. Trotzdem nimmt die Wahrscheinlichkeit – auch bei Verzicht auf eine Therapie – tumorspezifisch zu versterben, mit steigendem Alter naturgemäß ab.

2.2 Ätiologie

Die exakte Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nach wie vor unklar. Folgende Faktoren scheinen – neben den oben erwähnten ethnographischen Risikofaktoren – für die Entstehung eine Rolle zu spielen:

- **Genetik**

Wurde bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades bereits ein klinisch manifestes Prostatakarzinom diagnostiziert, so hat der Betroffene ein zwei- bis dreimal höheres Risiko, auch an einem Prostatakarzinom – und zwar meist früher – zu erkranken. Smith fand 1996 auf dem Chromosom 1 genetische Veränderungen bei familiärem Prostatakarzinom, welches er HPC1 (**h**uman **p**rostate **c**ancer 1) nannte [37]. Es sind allerdings nur etwa 3% aller Prostatakarzinome vererbbar. Carter (1990) und Sandberg (1994) wiesen mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) weitere Defekte der Chromosomen 7, 10 und 16 nach. In 41% der Fälle konnten Verlust oder Veränderungen des p53-Tumorsuppressorgens festgestellt werden.

- **Hormonelle Faktoren**

Das Wachstum des Prostatakarzinoms ist androgenabhängig. Im Tierversuch kann ein Prostatakarzinom durch chronische Östrogen- und Androgengaben induziert werden. Auf der anderen Seite weisen Prostatakarzinompatienten keine spezifischen Unregelmäßigkeiten im Steroidmetabolismus auf. Ob Androgene beim Menschen ebenfalls ein Prostatakarzinom auslösen oder unterhalten können, ist bislang nicht bekannt. Eine androgene Stimulation scheint jedoch zusätzlich zu anderen Faktoren vorhanden sein zu müssen, da Eunuchen sowie Männer mit insuffizienter testikulärer Funktion kein Prostatakarzinom entwickeln.

- **Ernährungsgewohnheiten und Umweltfaktoren**

Essgewohnheiten und Umweltfaktoren können das Wachstum des Prostatakarzinoms beeinflussen. Dies geht eindrucksvoll aus der Beobachtung hervor, dass Japaner einen Anstieg der Prostatakarzinominzidenz erfahren, wenn sie in die USA einwandern (Japan: 3.4; USA: >60). Epidemiologische Studien konnten einen Einfluss von fettreicher, faserarmer Nahrung auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms feststellen. Dagegen werden diphenolische Verbindungen, pflanzliche Lignane und Isoflavonoide (Getreide, Soja, etc.) von den Darmbakterien zu schwachen Östrogenen abgebaut, was möglicherweise protektive Wirkung besitzt und somit die geringere Inzidenz bei den Ostasiaten erklären könnte. Bairati (1998) konnte zeigen, dass, wenn in der Ernährung die ungesättigten Fettsäuren überwiegen, die Odds-Ratio bei der Patientengruppe mit dem höchsten tierischen Fettverzehr von 2.02 auf 0.81 sank.

- **Infektionskrankheiten und Sexualanamnese**
Virale und venerische Entzündungen könnten auf Grund der direkten Verbindung von prostatistischen Drüsen und Urethra eine Rolle spielen. Die Ergebnisse hierzu sind allerdings widersprüchlich.
- **Benigne Prostatahyperplasie (BPH)**
Bislang ist kein Zusammenhang zwischen der benignen Prostatahyperplasie und dem Prostatakarzinom bewiesen, es wurden aber sehr wohl gemeinsame genetische Veränderungen gefunden. So zum Beispiel Mutationen im p53-Tumorsupressorgen oder in Proteinen der EGF-Rezeptorfamilie, für die das Protoonkogen erb-B2 codiert [29]. Letztere sind in den Basalzellen der Prostata regelmäßig vorhanden, so dass ein Übergang von benigne zu maligne nicht auszuschließen ist. Histologisch sichtbares Bindeglied zwischen benignen Veränderungen und malignen Läsionen ist die atypische, adenomatöse Hyperplasie.
- **Vasektomie**
Es konnte in 3 großen epidemiologischen Studien kein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom nach Vasektomie nachgewiesen werden.

2.3 Pathologie des Prostatakarzinoms

Da die Pathologie des Prostatakarzinoms von besonderer Bedeutung für diese Arbeit ist, wird diese im Folgenden ausführlich behandelt.

2.3.1 Entstehungsort

Im Gegensatz zur Benigen Prostatahyperplasie, die in der Übergangszone entsteht, entwickeln sich über 90% aller Prostatakarzinome in der peripheren, dem Rektum zugewandten Zone, und sind somit einer digitalen rektalen Untersuchung meist gut zugänglich.

2.3.2 Ursprungsgewebe

Prostatakarzinome entstehen zu über 98% aus dem Drüsenepithel. Es handelt sich dabei also nahezu immer um Adenokarzinome. Sehr selten findet man auch Plattenepithelkarzinome oder Übergangsepithelkarzinome. Hierbei handelt es sich aber meistens um Tumoren der Blasenschleimhaut, die sekundär in die Prostata infiltriert haben. Eine neuroendokrine Differenzierung kann als Indiz für Hormonresistenz angesehen werden, was von wichtiger prognostischer Bedeutung ist.

2.3.3 Metastasierung

Allgemein erfolgt zuerst die lymphogene und danach die hämatogene Metastasierung. Die Lymphknoten der fossa obturatoria sind die erste Station des Lymphabflusses und somit auch der *lymphogenen* Streuung des Prostatakarzinoms. Diese Lymphknoten werden beim Staging als Indikator für einen positiven oder negativen Lymphknotenbefall herangezogen. Die nächsten Stationen der lymphogenen Metastasierung sind die präasacralen und inguinalen Lymphknoten, die Lymphknoten der Vasa iliaca communis sowie der präaortalen Region. Erst danach erfolgt die Streuung in mediastinale und supraklavikuläre Lymphknoten.





Die *hämatogene* Metastasierung erfolgt bevorzugt in das Skelettsystem in Form von osteoblastischen Metastasen. Am häufigsten werden die Lendenwirbelkörper, der proximale Femur, das Becken, die thorakalen Wirbelkörper, die Rippen, das Sternum, der Schädel sowie der Humerus befallen. Meist erfolgt die hämatogene Ausbreitung von zentral nach peripher.

2.3.4 Histopathologische Klassifizierung und Differenzierung

Zytologisches Grading

Erstmals von Mostofi im Jahre 1976 beschrieben und in der Bundesrepublik Deutschland überwiegend verwendet. Es teilt das Prostatakarzinom in 3-4 Grade unter Berücksichtigung der Zelldifferenzierung und Kernaplasie ein. Diese Einteilung wird sowohl von der „International Union Against Cancer“ (UICC) als auch von der „Pathologisch-urologischen Arbeitsgruppe Prostatakarzinom“ empfohlen.

Tabelle 1: WHO-Grading nach Mostofi

| WHO-Grading nach Mostofi | | |
|--------------------------|---|---|
| Gx | | Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden |
| G1 |  | Gut differenziert, leichte Anaplasie |
| G2 |  | Mäßig differenziert, mäßige Anaplasie |
| G3 |  | Schlecht differenziert, ausgeprägte Anaplasie |
| G4 |  | Anaplastisches Karzinom, keine Differenzierung mehr erkennbar |

Das Hauptproblem des Grading ist jedoch die schlechte Übereinstimmung zwischen dem bioptisch ermittelten Grading und jenem nach totaler Prostatektomie. Das führt meistens zu einem „Understaging“ der Biopsie im Vergleich zum endgültigen Resektat. Hierfür sind die Heterogenität sowie die Multifokalität des Prostatakarzinoms verantwortlich. In einer Studie wurde bei ca. 40% der Patienten der Differenzierungsgrad des Karzinoms unterschätzt.

Gleason-Score

Der Gleason-Score wurde im Jahre 1966 von Gleason erarbeitet und berücksichtigt das Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms. Der Gleason-Score besteht aus zwei Summanden, von denen der erste die bei der vorliegenden Gewebeprobe überwiegend festgestellte Differenzierung angibt, der zweite Summand die am zweithäufigsten beobachtete Differenzierung. Die Summanden können die Werte (= "Gleason-Grade") 1 bis 5 annehmen, die Summe liegt also zwischen 2 und 10. Je höher die Ziffer bzw. Summe, desto aggressiver verhält sich der Zellklon und desto ungünstiger ist die Prognose. Ein Gleason-Score von „4+3=7“ ist also als ungünstiger einzustufen als ein Gleason-Score von „3+4=7“, weil im ersten Fall ein höherer Anteil undifferenzierter Zellen vorhanden ist. Die zelluläre Anaplasie bleibt im Gegensatz zum oben beschriebenen WHO-Grading unberücksichtigt.

Es besteht somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und der Überlebenszeit, wie Gleason (1974), Vesalainen (1994) sowie Peller (1995) unabhängig voneinander bestätigten.

Prämalige Läsionen der Prostata (PIN-Läsionen)

PIN steht für *Prostatische Intraepitheliale Neoplasie*. Früher wurden auch synonym die Begriffe Atypie, Dysplasie und Carcinoma in situ verwendet. Eine PIN ist gekennzeichnet durch eine intraazinäre Proliferation von sekretorischen Zellen mit Kernanaplasie. Im Gegensatz zum manifesten Karzinom ist die Basalmembran noch intakt und es kommt nicht zur Metastasierung. Es handelt sich hierbei also um eine Präkanzerose.

Zahl und Schweregrad der PIN-Läsionen nehmen mit steigendem Lebensalter zu. So werden PIN 3-Läsionen erst in der 5. Lebensdekade beobachtet. Bistlang ist nicht bekannt, wie häufig eine PIN-Läsion in ein manifestes Karzinom übergeht. Die Wahrscheinlichkeit eines bereits vorhandenen invasiven Prostatakarzinoms ist allerdings sehr hoch, wenn bei der 1. Biopsie „Highgrade“-PIN Läsionen festgestellt wurden, so dass eine Re-Biopsie und/oder eine engmaschige Diagnostik zu empfehlen ist.

Karzinomvolumen

Das Volumen korreliert direkt mit wichtigen Indikatoren einer ungünstigen Prognose: Kapselpenetration, Samenblaseninvasion und Metastasen. Bereits bei einem Tumolvolumen von 1ml besteht eine 10%ige Chance der Kapselpenetration, schon bei einem Volumen von 5ml liegt das Risiko der Metastasierung bei 10%. Als „Schwelle“ der Kurabilität gilt ein Karzinomvolumen von 4ml [3]. Das Karzinomvolumen kann nach einer Sextantenbiopsie anhand der befallenen Stenzen abgeschätzt werden. Dabei ist wichtig zu wissen, dass das klinische Stadium jedoch nicht immer mit dem Tumolvolumen korreliert.

Eine positive Biopsie der Samenblasen erhöht das Risiko von pelvinen Lymphknotenmetastasen auf 32,6%.

Natürlicher Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms zeichnet sich durch ein regelhaftes Wachstum wie bei keinem anderen malignen Tumor aus. Kleinste Tumoren zeigen keine Tendenz zur Metastasierung, während Tumoren mit Volumina von $>4\text{cm}^3$ regelmäßig Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration und positive Lymphknoten aufweisen.

Tabelle 2: Natürlicher Krankheitsverlauf bei unbehandelten Prostatakarzinompatienten [3]

| | Metastasen | Mortalität (5-10 Jahre) |
|-----------------|-------------------|--------------------------------|
| T1a | 0% | 2% |
| T1b | 25% | 20% |
| T2a | 15% | 20% |
| T2b | 35% | 70% |
| T3 | 50% | 75% |
| N1-3, M1 | 100% | > 50% (3 Jahre) |

2.4 Diagnostik

Ein Prostatakarzinom verursacht nur selten Symptome. Wegen seines Sitzes in der peripheren Zone kommt es meist erst im lokal fortgeschrittenen Stadium zu Obstruktionssymptomen ähnlich einer benignen Prostatahyperplasie [15]. Hämaturie ist ebenfalls sehr selten zu beobachten. Oft wird das Prostatakarzinom erst mit dem Auftreten von metastasenbedingten Knochenschmerzen klinisch auffällig, während Symptome seitens des Primärtumors fehlen. Man spricht in diesem Falle von einem okkulten Prostatakarzinom. Aus diesen Gründen empfiehlt sich eine spezielle Diagnostik zur Früherkennung dieses Tumors [2].

2.4.1 Digitale rektale Untersuchung

Die rektale Untersuchung erfolgt zum Beispiel in der Knie-Ellenbogen-Lage. Es lässt sich ein Sulcus in der Mitte der Prostata tasten. Beide Seitenlappen sind gut abgrenzbar. Die Konsistenz entspricht normalerweise in etwa der des Thenar. Beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms tastet man hingegen einen derben, höckerigen Knoten, welcher eine bioptische Abklärung erfordert. Auch wenn sich der eine Seitenlappen in der Konsistenz von der des anderen unterscheidet, muss eine bioptische Abklärung erfolgen. Mit der digitalen rektalen Untersuchung findet man je nach Altersgruppe bei 0,8 – 1,7% der männlichen Bevölkerung ein Prostatakarzinom [12].

Diese leicht durchzuführende Vorsorgeuntersuchung wird ab dem 45. Lebensjahr jährlich durchgeführt, und ist allgemein anerkannt. Die Sensitivität beträgt je nach Studie zwischen 69-92%, die Spezifität liegt zwischen 48% und 89% [2].

2.4.2 Transrektale Sonographie und Prostatabiopsie

Für die Ultraschalluntersuchung stehen fingerförmige 7,5 MHz – Schallköpfe zur Verfügung, die rektal eingeführt werden können und eine Untersuchung der Prostata in Längs- und Querrichtung ermöglichen. Ein prostatakarzinomverdächtiges Areal stellt sich meist als hypodense Zone dar, allerdings mit einer nicht sehr hohen Spezifität, da auch unter anderem die benigne Prostatahyperplasie, Gefäße, Zysten und Entzündungen als hypodense Zonen imponieren können. Diese Ursachen müssen in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. Der Vorteil der transrektalen Sonographie liegt darin, dass ein verdächtiger Knoten unter Ultraschallkontrolle sofort biopsiert werden kann. Die modernen sog. Stanzpistolen sorgen dafür, dass die Patienten bei der Biopsie kaum Schmerzen wahrnehmen, so dass die üblichen randomisierten Biopsien (2 Stenzen im Apexbereich, 2 in der Mitte sowie 2 im Basisbereich) – auch Sextantenbiopsie genannt – ohne weiteres toleriert werden. Nicht verwechselt werden darf die Feinnadelpunktion mit der transrektalen Saugbiopsie. Hierbei handelt es sich nicht um eine Gewebeuntersuchung, sondern um eine zytologische Untersuchung. Der Vorteil liegt in der geringeren Belastung des Patienten, so dass aus mehreren Arealen der Prostata Zellen gewonnen

werden können. Da hier nur einzelne Zellen gewonnen werden, kann natürlich keine Aussage z.B. über Infiltrationstiefe oder Tumorzellen gemacht werden.

Durch die Kombination von digitaler rektaler Untersuchung, Sonographie und transrektaler Stanzengewinnung konnte die Detektionsrate des Prostatakarzinoms von 0,8 – 1,7% (alleinige digitale rektale Untersuchung) auf ca. 2,5% erhöht werden [12].

2.4.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist ein Glykoprotein, welches ausschließlich in der Prostata gebildet wird. Es dient der Verflüssigung des Spermas und verhindert so seine Koagulation. Es kann im Serum nachgewiesen werden und ist z.B. bei einer Prostatitis, einer benignen Prostatahyperplasie sowie bei Karzinomen erhöht. Als Faustregel kann man einen „Normwert“ von 4 ng/mg annehmen, neuerdings werden aber vermehrt altersspezifische Grenzwerte angegeben. Die Halbwertszeit des Prostataspezifischen Antigens beträgt 1,5 Tage. Da der Abbau des PSA nach der Kinetik erster Ordnung erfolgt, dauert es ca. 2-3 Wochen, bis die PSA-Serumkonzentration wieder auf den Normalwert abgefallen ist. Weil die meisten Manipulationen der Prostata (auch die digitale rektale Untersuchung!) mit einem PSA-Anstieg einhergehen, dürfen PSA-Anstiege nach derartigen Manipulationen nicht falsch interpretiert werden.

Ein Karzinom erhöht den PSA-Wert ungefähr um den Faktor 10 mehr als eine benigne Prostatahyperplasie. Bei Vorsorgeuntersuchungen zeigen ca. 2% aller Männer über 50 Jahren eine deutliche PSA-Erhöhung – unabhängig vom Tastbefund. Ungefähr 60% dieser Patienten leiden unter einem behandlungsbedürftigen Prostatakarzinom. Allerdings haben auf der anderen Seite 20% aller entdeckten Prostatakarzinome einen PSA-Wert im Normbereich. Die Früherkennung konnte durch die Bestimmung des freien, also ungebundenen PSA (f-PSA) verbessert werden. Der Quotient f-PSA / gesamt-PSA ist bei Patienten mit einem Prostatakarzinom erniedrigt, bei Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie hingegen oftmals erhöht. Die Spezifität kann weiter durch die Bestimmung der sog. PSA-Dichte (PSA / Prostatavolumen) verbessert werden – beide sind im Falle eines Karzinoms meistens erhöht. Eine PSA-Dichte $\geq 0,15$ ng/ml wird als Indikation für eine Prostatabiopsie empfohlen. Bei leichter PSA-Erhöhung und unauffälligem rektalen Tastbefund hat immerhin jeder 4. (!) Patient ein Prostatakarzinom.

Zur Abgrenzung von Adenomen, entzündlichen Prozessen und Karzinomen hilft auch die Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (ng/ml/Jahr). Eine Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 20% bzw. über 0,8 ng/ml pro Jahr spricht sehr für ein malignes Geschehen.

Durch die Kombination aller genannten Untersuchungen findet man bei bis zu 5% aller untersuchten Männer im Alter > 50 Jahren ein meist (70%) auf die Prostata begrenztes Karzinom, d.h. es kann hier eine kurative Therapie erwogen werden.

2.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT erlaubt unter Verwendung moderner endorektaler Spulen eine gute Darstellung der Anatomie der Prostata sowie des umgebenden Bindegewebes. Auch können kleinere periprostatiche Lymphknoten nachgewiesen werden. Da die Veränderungen nicht sehr spezifisch sind, ist der Wert der MRT für Diagnostik und Staging jedoch begrenzt.

2.4.5 Computertomographie (CT)

Zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist das CT, außer bei massivem Lymphknotenbefall, ungeeignet. Lymphknoten können erst ab einem Durchmesser von ca. 1.5cm nachgewiesen werden. Auch die lokale Tumorausbreitung (= T-Stadium) kann mit Hilfe des CT nur schlecht abgeschätzt werden.

2.4.6 Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie ist das wichtigste Instrument zur Erfassung von Fernmetastasen. Die Sensitivität zum Nachweis von Knochenmetastasen beträgt annähernd 100%. Die Spezifität ist etwas geringer, da auch andere Prozesse wie z.B. abheilende Frakturen Umbauprozesse des Knochens verursachen. Insbesondere der Morbus Paget muss als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden. Gezielte Röntgenaufnahmen können hier Aufschluss geben. Bei Patienten mit gut differenzierten Karzinomen und PSA-Werten unter 10 ng/ml kann auf eine Knochenszintigraphie verzichtet werden, da hier eine ossäre Metastasierung nahezu ausgeschlossen werden kann [10].

2.4.7 Lokale Lymphadenektomie

Dies ist die wichtigste diagnostische Maßnahme vor einer geplanten radikalen Prostatektomie. Hierbei werden obturatorische Lymphknoten (je Seite ca. 6 – 9) entfernt. Sie gelten als Markerlymphknoten für eine bereits eingetretene Metastasierung. Ist die histologische Untersuchung negativ, dann ist eine lymphogene und hämatogene Metastasierung mit einer 90%igen Sicherheit auszuschließen.

Bei der retropubisch durchgeführten radikalen Prostatektomie erfolgt die Entnahme und Untersuchung der obturatorischen Lymphknoten in gleicher Sitzung durch Schnellschnitttechnik.

2.4.8 Sonstige diagnostische Maßnahmen

Bei der Erstuntersuchung sind eine Nierensonographie sowie ein i.v.-Urogramm indiziert, um Obstruktionen durch ein lokalinvasives Prostatakarzinom auszuschließen.







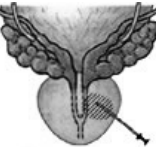

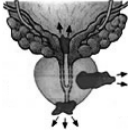
2.4.9 Staging

Nachdem die Diagnostik abgeschlossen ist, d.h. lokales Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung erfasst wurden, erfolgt die standardisierte Angabe des Tumorstadiums mit Hilfe des TNM-Systems.

T (**T**umor) gibt dabei die lokale Tumorausbreitung, **N** (**l**ymph **n**ode) den Lymphknotenbefall und **M** (**m**etastasis) die Tumormetastasen an.

Die Tabelle auf der nächsten Seite zeigt eine Übersicht über die verschiedenen lokalen Tumorstadien:

Tabelle 3: Übersicht der lokalen Tumorstadien des Prostatakarzinoms

| T1 Inzidentelles Karzinom | T2 Tumor begrenzt auf Prostata | T3 Tumor durchbricht die Prostatakapsel |
|--|--|--|
| <p>T1a <5% des resezierten Gewebes</p>  | <p>T2a Tumor befällt einen Lappen</p>  | <p>T3a einseitige extrakapsuläre Ausbreitung</p>  |
| <p>T1b >5% des resezierten Gewebes</p>  | <p>T2b Tumor befällt beide Lappen</p>  | <p>T3b beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung</p>  |
| <p>T1c Tumor durch Biopsie diagnostiziert</p>  | | <p>T3c Tumor infiltriert die Samenblase(n)</p>  |
| | <p>T4 Tumor ist fixiert und / oder infiltriert z.B. Blasen Hals, Rektum, Levatormuskulatur etc.</p>  | |

Es folgen Übersichten über die N- sowie über die M-Kategorien:

Tabelle 4: Übersicht der N-Kategorie (Lymphknotenbefall)





| | |
|----------------------|---|
| N_x | Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N₀ | Keine Metastasen in benachbarten Lymphknoten gefunden |
| N₁ | Metastasen in regionalen Lymphknoten vorhanden  |

Tabelle 5: Übersicht der M-Kategorie (Metastasierung)

| | |
|-----------------------|---|
| M_x | Das Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden |
| M_{1a} | Fernmetastasen in nicht-benachbarten Lymphknoten  |
| M_{1b} | Fernmetastasen im Skelettsystem  |
| M_{1c} | Fernmetastasen an anderen Stellen  |

2.5 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt stadienadaptiert.

2.5.1 Stadium T1a

In diesem Falle handelt es sich um ein so genanntes inzidentelles Prostatakarzinom, das beispielsweise anlässlich einer TUR-P bei benigner Prostatahyperplasie zufällig gefunden wurde.

In diesem Stadium kann häufig auf eine Therapie verzichtet werden („watchfull waiting“). Ungefähr 15 – 20% der betroffenen Patienten müssen in den nächsten 10 Jahren mit einer Tumorprogression rechnen. Daher wird speziell jüngeren Patienten oftmals doch zu einer radikalen Prostatektomie geraten. Sorgfältige Nachuntersuchungen sind im T1a-Stadium obligat. Der PSA-Wert sollte sich immer im Bereich < 2 ng/ml befinden [3].

2.5.2 Lokalisiertes Prostatakarzinom (T1b, T2, T3, N0, M0)

Die **Therapie** der Wahl beim lokalisierten Prostatakarzinom ist die **radikale Prostatektomie** [30, 33], unter der Voraussetzung, dass die mittlere Lebenserwartung des Betroffenen mehr als 10 Jahre beträgt, da die Wahrscheinlichkeit, an anderer Ursache innerhalb der nächsten 10 Jahre zu versterben bei 50% liegt, während die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 10 Jahre an diesem Prostatakarzinom zu versterben, lediglich bei 10% liegt.

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata mit den Samenblasen und der Denonvillier'schen Faszie entfernt. Die radikale Prostatektomie erfolgt meist retropubisch, seltener auch perineal. Anschließend erfolgt die Anastomosierung von Blasenaußlaß und Urethra. Die Mortalität der Operation hat sich über die Jahre deutlich verringert und wurde schon 1994 in der Literatur mit Häufigkeiten zwischen 0,5 und 1,5% angegeben [24].

Die **Nebenwirkungen** der radikalen Prostatektomie sind erektile Dysfunktion (bis zu 100%), Harninkontinenz (5%), sowie Urethrastriktur (5%). Prinzipiell ist die potenterhaltende Therapie möglich. Da das Prostatakarzinom jedoch oftmals schon die Kapsel überschritten hat, und zwar genau an den Stellen, an denen die Nerven die Kapsel penetrieren (Perineuralspalteninvasion), ist zumindest auf der Seite des Tumors eine nervenschonende Operation kontraindiziert. Ist eine nervenschonende Operation möglich, dann ist in 50% der Fälle mit der Erhaltung der Potenz zu rechnen.

In der **Nachsorge** spielt der PSA-Wert eine überragende Rolle. Nach kompletter Entfernung des Prostatagewebes darf das PSA nicht mehr nachweisbar sein. Ein weiterhin nachweisbarer oder steigender PSA-Wert deutet auf einen Residualtumor oder eine (noch) nicht bemerkte Metastasierung hin. Ein Anstieg des PSA bei einem Residualtumor kann im Einzelfall

allerdings auch Jahre dauern. Ist auch nach 5 Jahren der PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1ng/ml, dann ist mit aller höchster Wahrscheinlichkeit von einer Heilung auszugehen. Bildgebende Verfahren werden in der Nachsorge „PSA-getriggert“ eingesetzt, d.h. erst ein steigender PSA-Wert gibt Anlass zu weiteren Untersuchungen. Im Mittel dauert es ca. 8 Jahre vom Wiederanstieg des PSA-Wertes bis zum radiologischen Nachweis von Metastasen. Tumore im Stadium pT2 können in über 90% der Fälle geheilt werden.

Die **Strahlentherapie** ist beim lokalisierten Prostatakarzinom eine therapeutische Alternative [16]. Anwendung finden die Hochvolt-Therapie, sowie die so genannte Brachytherapie.

Die Gesamtdosis der Strahlentherapie beträgt zwischen 62 Gy und 74 Gy, üblicherweise in Tageseinzeldosen von je 1.8 – 2.0 Gy. In ca. 50% lassen sich bioptisch nach Strahlentherapie noch Residualtumore nachweisen, so dass sich die tumorspezifische Überlebenszeit entsprechend verkürzt.

Bei der Brachytherapie werden unter sonographischer Kontrolle radioaktive Seeds¹ direkt in das Prostatagewebe eingebracht und dort belassen. Durch perkutane Bestrahlung kann die Gesamtstrahlendosis optimiert werden. Sehr ähnlich ist die Afterloading-Therapie, bei der das entsprechende Radionuklid temporär in das Gewebe eingebracht wird. Auch hier kann eine perkutane Strahlendosisaufsättigung erfolgen. Es werden 10 Jahre-Überlebensraten von bis zu 56% berichtet.

2.5.3 Fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T3, T4, N1, M1)

Die Therapie der Wahl bei operativ nicht heilbarem Prostatakarzinom ist die **antiandrogene Therapie** (Für die Entdeckung der Hormontherapie bei Prostatakarzinom erhielt bereits 1966 Charles Huggins den Nobelpreis für Medizin). Man geht davon aus, dass zirka 80% der Zellklone des Prostatakarzinoms hormonsensitiv, d.h. einer antiandrogenen Therapie zugänglich sind, jedoch geht man auch von ungefähr 20% *hormonresistenten* Tumorzellen aus. [3]

¹ ca. 0,5 cm lange radioaktive Stäbchen

Therapie des hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Unter antiandrogener Therapie ist damit zu rechnen, dass 80% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom auf eine solche Hormontherapie ansprechen und ca. 10% der Patienten bis zu 10 Jahren überleben. Bei den übrigen 10-20% ist nicht mit einem Ansprechen auf die Therapie zu rechnen („non-responder“). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei antiandrogener Therapie beträgt in diesem Stadium maximal 50%. Folgende Therapieoptionen stehen zu Verfügung:

- Bilaterale Orchiektomie (subkapsulär oder radikal)
- Einsatz von LH-RH-Agonisten (Gn-RH)
- Östrogentherapie (Obsolet wegen Nebenwirkungsprofil)
- Gabe von steroidal und nichtsteroidal Antiandrogenen, z.B. Cyproteronacetat und Flutamid

Ungefähr 90% der zirkulierenden Androgene werden in den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens gebildet, wobei nur ca. 3% des Gesamttestosterons frei zirkulierend und somit wirksam ist. Dieses diffundiert in die Zellen der Prostata und wird durch die 5α -Reduktase in die biochemisch wirksame Form Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. DHT bindet an einen Proteinrezeptor, von welchem es durch die Antiandrogene kompetitiv verdrängt werden kann. Ohne Testosteronstimulation kommt es zur Prostataatrophie.

Alle Formen der antiandrogenen Therapie sind beim Prostatakarzinom effektiv wirksam. Diskutiert wird auch eine sog. komplette Androgenblockade, bei welcher auch die Nebennierenandrogene ausgeschaltet werden. Einige große internationale Studien konnten einen positiven Effekt nachweisen, in anderen Studien konnte dieser allerdings bislang nicht eindeutig bestätigt werden.

Das **Nebenwirkungsprofil** der antiandrogenen Therapie ist allgemein günstig. Die geringsten Nebenwirkungen werden nach Orchiektomie beobachtet. Flutamid verursacht in manchen Fällen Diarrhö. Außerdem wurden Brustvergrößerungen und Brustschmerzen beschrieben, was durch vorherige Brustbestrahlung verhindert werden konnte. Bei allen Formen der antiandrogenen Therapie kann es zu Hitzewallungen kommen, welche am besten durch eine geringe Dosis von Cyproteronacetat zu therapieren sind.

Therapie des hormonresistenten Prostatakarzinoms

Die Therapiemöglichkeiten des hormonresistenten, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sind sehr begrenzt. Aufgrund des höheren Alters der Patienten, wegen der oft eingeschränkten Nierenfunktion, aber auch vor allem wegen der geringen Wachstumsrate des Prostatakarzinoms

ist die zytostatische Chemotherapie wenig erfolgsversprechend. Heilungen konnten bislang nicht erreicht werden – weder durch Monotherapie, noch durch Kombinationstherapien. Das subjektive Krankheitsgefühl wird durch eine Chemotherapie dagegen manchmal leicht gebessert.

Aufgrund des schlechten Ansprechens auf eine Chemotherapie ist es durchaus vertretbar, Patienten im höheren Alter lediglich symptomatisch zum Beispiel durch die Gabe von Analgetika zu behandeln.

Sehr eindrucksvoll ist die Schmerzlinderung der durch die Knochenmetastasen verursachten Schmerzen durch eine gezielte Bestrahlung. Neurologische Ausfälle müssen abgeklärt werden, damit rechtzeitig eine drohende Wirbelkörperfraktur und eine damit verbundene Querschnittslähmung abgewendet werden kann.

B. MATERIAL UND METHODEN

1 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkung eines in der Anamnese vorhandenen malignen Tumors auf die Histologie eines neu diagnostizierten Prostatakarzinoms sowie auf die Prognose des daran erkrankten Patienten zu untersuchen. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Untersuchung am Patientengut der Urologischen Klinik der Technischen Universität München.

Hierzu werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen in die Gruppe der Patienten, die in ihrer Anamnese bereits einen malignen Tumor aufweisen, zum anderen in die Gruppe der Patienten, bei denen das diagnostizierte Prostatakarzinom der erste maligne Tumor darstellt.

Die Auswirkungen eines in der Vorgeschichte vorhandenen Malignoms werden an Hand der histologischen Befunde des Prostatakarzinomgewebes sowie des „PSA-freien“ Überlebens analysiert. Zusätzlich werden bei beiden Patientengruppen die Daten der klinischen Untersuchung miteinander verglichen.

2 Patientengut und Datenmaterial

Die Basis der Arbeit bildet das Datenmaterial der Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar (MRI/U) der Technischen Universität München.

Ausgewertet werden die Daten der Patientenakten von insgesamt 2042 männlichen Patienten, die sich im Zeitraum von 7/1984 bis 4/2005 einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Bei 318 Patienten kann wegen inkompletter Aktenlage keine eindeutige Zuordnung in eine der beiden Gruppen erfolgen, so dass insgesamt noch 1724 Patienten in die Auswertung eingehen. 160 dieser Patienten weisen in der Anamnese einen bereits diagnostizierten malignen Tumor auf, bei den verbleibenden 1546 Patienten ist anamnestisch kein Malignom zu eruieren.

Die analysierten Daten stammen aus dem Anamnesebogen des jeweiligen Patienten, den Befunden der klinischen Voruntersuchung, den präoperativen pathologischen Befunden (Stanzbiopsien der Prostata), den Operationsprotokollen sowie insbesondere den histopathologischen Befunden des Operationspräparates. Zusätzlich wurden noch Informationen an Hand ärztlicher Nachuntersuchungen und / oder telefonischer Befragung der Patienten bzw. derer Urologen gewonnen und gehen ebenfalls in die Auswertung mit ein.

3 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung als Grundlage der statistischen Auswertung erfolgte auf einem Apple Macintosh-Computer mit Hilfe der Datenbankanwendung „RRP Master 2005“ (Basierend auf Filemaker Pro 3.0 für Mac), entwickelt von Priv.-Doz. Dr. med. Roger Paul an der Technischen Universität München. Nach der Dateneingabe wurden die Datensätze konvertiert, es erfolgte eine Umkodierung der Daten in Microsoft Excel 2003 und schließlich der Datenexport nach SPSS Version 13.0.

Die statistische Auswertung, welche im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit abgehandelt wird, gliedert sich in einen deskriptiven Teil sowie in den Teil der vergleichenden Statistik.

Die Durchführung der deskriptiven Statistik erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS, Version 13.0 (<http://www.spss.com>), auf einem mit Windows XP Professional betriebenen Computer. Die deskriptive Statistik behandelt den Vergleich der beiden Patientengruppen, insbesondere die Daten der prä- und postoperativen histopathologischen Befunde. Untersucht werden Mittel-, Minimal- und Maximalwerte sowie der Median und die prozentuale Verteilung der einzelnen Befundergebnisse. Die aus der Auswertung gestrichenen 318 Patienten, bei denen der Status eines Zweitumors in der Anamnese nicht eruiert werden konnte, finden hier keine Beachtung.

Die vergleichende Statistik, welche in einem separaten Kapitel abgehandelt wird, wurde ebenfalls ausschließlich mit der schon erwähnten Statistiksoftware SPSS, Version 13.0, durchgeführt. Dieser Teil beinhaltet verschiedene statistische Tests zur Gegenüberstellung der gewonnenen Daten der beiden Patientenkollektive. Auch hier werden die aus der Auswertung gestrichenen 318 Patienten nicht berücksichtigt.

Der Statistikteil wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München erstellt.

C. ERGEBNISTEIL

1 Erfasste Patientendaten (Deskriptive Statistik)

Im Folgenden werden die erfassten Patientendaten in Form einer deskriptiven Statistik mit Hilfe von Tabellen und Diagrammen aufgezeigt. Ermittelt werden dabei die Durchschnittswerte, die Minimal- und Maximalwerte sowie der Median der gewonnenen Daten.

Die nominalen Datenreihen werden in absoluter Anzahl sowie in der prozentualen Verteilung innerhalb der jeweiligen Gruppe angegeben.

Die Abhandlung erfolgt chronologisch, d.h. unterteilt in präoperativ und postoperativ gewonnenen Daten.

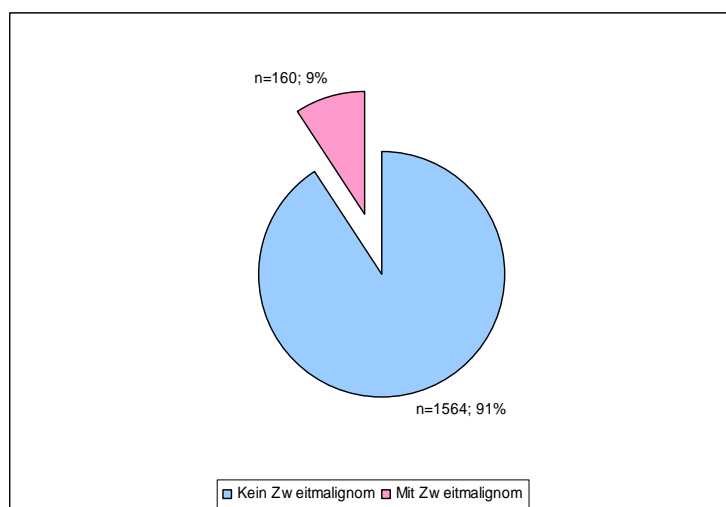
1.1 Präoperativ erfasste Daten

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

1.1.1 Untersuchte Patienten

Bei 1564 (76%) der insgesamt 2042 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, kann in der Vorgeschichte kein Zweitumor festgestellt werden, 160 (8%) Patienten sind bereits früher an einem malignen Tumor erkrankt. 318 (16%) Patienten sind aufgrund mangelnder Aktenlage keiner der beiden Gruppen zuzuordnen, so dass diese in der gesamten Auswertung nicht berücksichtigt werden können.

Abbildung 1: Grafische Darstellung der untersuchten Patientengruppen



Das Gesamtkollektiv umfasst somit 1724 Patienten. 90,72% dieser Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt noch nicht an einem Malignom erkrankt, während bei den anderen 9,28% ein bösartiger Tumor bereits bekannt war.

1.1.2 Übersicht der anamnestisch gewonnenen Liste der Zweittumoren

Tabelle 6: Tabellarische Übersicht aller Zweittumoren und deren Häufigkeitsverteilung

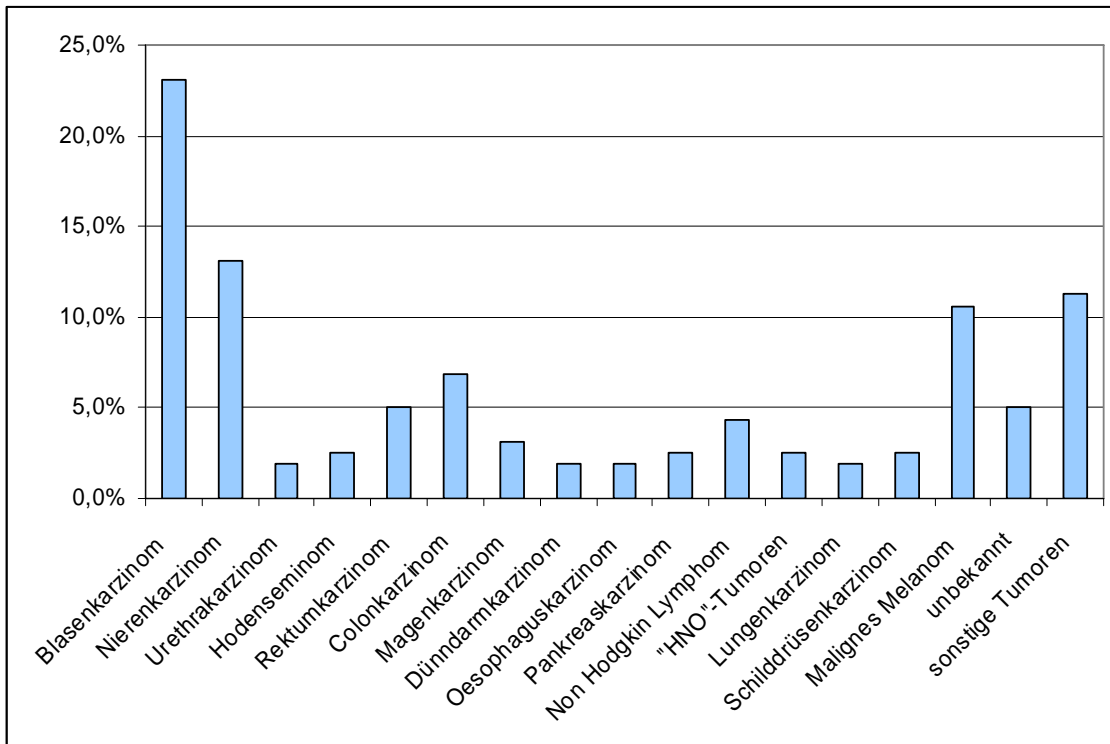
| Art des Tumors | Häufigkeit (n) | Anteil an Zweittumoren (%) |
|--------------------------------|----------------|----------------------------|
| Blasenkarzinom | 37 | 23,1 |
| Nierenkarzinom ^{*)} | 21 | 13,1 |
| Hodenseminom | 4 | 2,5 |
| Urethrakarzinom | 3 | 1,9 |
| Ureterkarzinom | 1 | 0,6 |
| Rektumkarzinom | 8 | 5,0 |
| Colonkarzinom | 11 | 6,3 |
| Magenkarzinom | 5 | 3,1 |
| Dünndarmkarzinom | 3 | 1,9 |
| Oesophaguskarzinom | 3 | 1,9 |
| Gallengangkarzinom | 2 | 1,3 |
| Leberkarzinom | 1 | 0,6 |
| Pankreaskarzinom | 4 | 2,5 |
| Parotistumor | 1 | 0,6 |
| Malignom der kl. Speicheldrüse | 1 | 0,6 |
| Non Hodgkin Lymphom | 7 | 4,4 |
| Plasmocytom | 2 | 1,3 |
| "HNO"-Tumoren | 4 | 2,5 |
| Lungenkarzinom | 3 | 1,9 |
| Schilddrüsenkarzinom | 4 | 2,5 |
| Hypophysenmalignom | 1 | 0,6 |
| Fibrosarkom | 1 | 0,6 |
| Glioblastom | 1 | 0,6 |
| Leiomyosarkom | 1 | 0,6 |
| Leukämie ^{**)} | 1 | 0,6 |
| Mikroprolaktinom | 1 | 0,6 |
| Milztumor | 1 | 0,6 |
| Basaliom ^{***)} | 2 | 1,3 |
| Plattenepithel-CA der Haut | 1 | 0,6 |
| Malignes Melanom | 17 | 10,6 |
| unbekannt | 8 | 5,0 |
| Summe | 160 | 100 |

*) Bei einem Patienten wurden in der Vorgeschichte zwei Nierenkarzinome (beidseitig) festgestellt. Dieser Patient wird in den folgenden Auswertungen nur einfach gewertet.

***) genaue Art der Leukämie ist nicht bekannt.

***) Basaliome sind sog. semi-maligne Tumoren, da sie lokal invasiv wachsen, jedoch nicht zur Metastasierung neigen. Eine Resektion in toto führt somit zur Heilung. Aufgrund des lokalen invasiven Wachstumsmusters wurden Patienten mit einem Basaliom in der Vorgeschichte jedoch in die Auswertung mit einbezogen.

Abbildung 2: Grafische Darstellung der Verteilung der Zweittumoren in der Gruppe der Patienten mit positiver Malignomanamnese



Insgesamt wurden anamnestisch bei 160 Patienten maligne Tumoren in der Vorgeschichte festgestellt. Die Liste wird von den urogenitalen Tumoren Blasenkarzinom (37 Patienten) und Nierenkarzinom (21 Patienten) angeführt, dicht gefolgt vom Malignen Melanom (17 Patienten). Diese drei häufigsten Zweitmalignome besitzen zusammen einen Anteil von 46,8% aller erfassten Zweittumore.

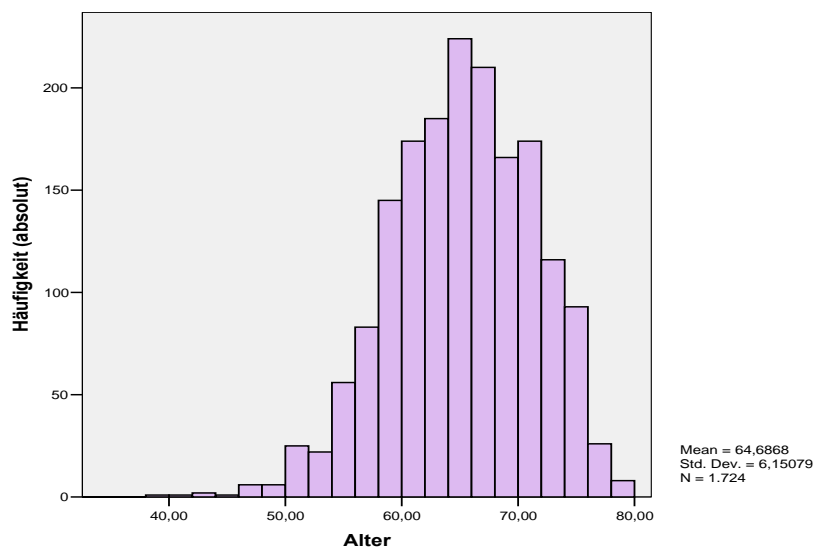
1.1.3 Altersvergleich

Tabelle 7: Altersvergleich der Patientengruppen (Angaben in Jahren)

| | Fallzahl | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum |
|------------------------|----------|------------|--------|---------|---------|
| Gesamtkollektiv | 1754 | 64,69 | 65 | 38 | 79 |
| Ohne Zweittumor | 1564 | 64,52 | 65 | 41 | 79 |
| Mit Zweittumor | 160 | 66,33 | 67 | 38 | 78 |

Das durchschnittliche Alter aller untersuchten Patienten liegt bei 64,69 Jahren, der Median bei 65 Jahren. Der jüngste Patient in dieser Studie war am Tag der Prostatakarzinomdiagnose 38 Jahre alt, der Älteste 79 Jahre. 160 der 1724 untersuchten Patienten litten bereits früher unter einem Malignom und weisen ein mittleres Alter von 66,33 Jahren auf, der Median beträgt 67 Jahre. Die Altersspanne reicht hier von 38 bis 78 Jahren. Die Patientengruppe ohne Zweitmalignom weist ein Durchschnittsalter von 64,52 Jahren sowie einen Median von 65 Jahren auf. Hier war der jüngste Patient bei Diagnosestellung 41 Jahre alt, der älteste Patient 79 Jahre. Patienten der letzteren Gruppe sind im Durchschnitt somit 1,81 Jahre jünger als die Patienten der Vergleichsgruppe.

Abbildung 3: Histogramm Altersverteilung des Gesamtkollektives



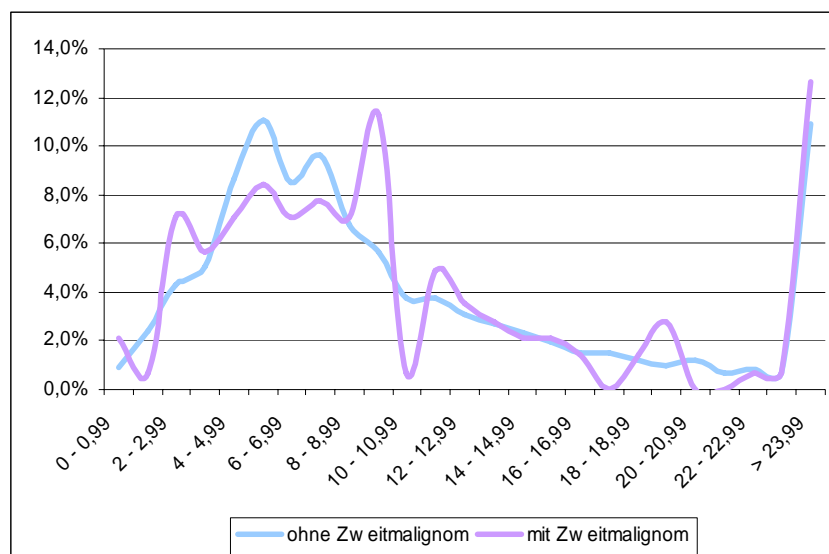
1.1.4 PSA-Werte bei Diagnosestellung und präoperativ

Tabelle 8: Übersicht der PSA-Werte bei Diagnosestellung und präoperativ (Angaben in ng/ml)

| | Fallzahl | | Mittelwert | | Median | | Minimum | | Maximum | |
|------------------------|-------------|-------------|------------|-------|--------|-------|---------|-------|---------|--------|
| | Diagn. | Präop | Diagn. | Präop | Diagn. | Präop | Diagn. | Präop | Diagn. | Präop |
| Gesamtkollektiv | 1599 | 1531 | 13,12 | 10,59 | 7,9 | 7,40 | 0,2 | 0,0 | 626,0 | 172,00 |
| Ohne Zweittumor | 1457 | 1684 | 13,18 | 10,66 | 7,9 | 7,40 | 0,3 | 0,0 | 626,0 | 172,00 |
| Mit Zweittumor | 142 | 153 | 12,50 | 9,87 | 8,6 | 6,89 | 0,2 | 0,1 | 100,0 | 64,60 |

Mit „PSA-Wert bei Diagnosestellung“ ist hier derjenige PSA-Wert gemeint, welcher bei Diagnosestellung – also vor einer eventuell eingeleiteten Vorbehandlung – bestimmt wurde. Der präoperative PSA-Wert wurde unmittelbar vor der Operation im Klinikum rechts der Isar ermittelt. In der Gruppe der Patienten ohne einen Zweittumor waren Informationen über den PSA-Wert bei 1457 Patienten vorhanden, in der anderen Gruppe bei 142 Patienten. Der Mittelwert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt im Kollektiv der Patienten ohne Zweittumor 13,18 ng/ml, der Median 7,9 ng/ml. In der anderen Gruppe beträgt der Mittelwert hier 12,5 ng/ml, der Median 8,6 ng/ml. Die Mittelwerte präoperativ liegen zum einen bei 10,66 ng/ml für die Gruppe ohne Zweittumor, zum anderen bei 9,87 ng/ml für die Gruppe der Patienten mit einem anamnestisch vorhandenen Zweittumor. Der Median beträgt in der ersteren Gruppe 7,4 ng/ml, in der letzteren 6,89 ng/ml. Große Unterschiede sind in den Gruppen somit nicht zu finden.

Abbildung 4: PSA-Werte bei Diagnosestellung im Vergleich Patienten mit vs. Patienten ohne Zweitmalignom



1.1.5 Digital Rektale Untersuchung (DRU)

Tabelle 9: Übersicht der Anzahl und prozentualen Verteilung der DRU-Befunde

| | Fallzahl | | nicht suspekt | | fraglich suspekt | | suspekt | |
|------------------------|-------------|---------------|---------------|-------|------------------|-------|---------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1682 | 100,0% | 533 | 31,7% | 185 | 11,0% | 964 | 57,3% |
| Ohne Zweittumor | 1525 | 100,0% | 486 | 31,8% | 167 | 11,0% | 872 | 57,2% |
| Mit Zweittumor | 157 | 100,0% | 47 | 29,9% | 18 | 11,5% | 92 | 58,6% |

Von insgesamt 1682 Patienten waren Daten über das Ergebnis der digitalen rektalen Untersuchung verfügbar. Der subjektive Tastbefund wird dabei unterteilt in „nicht suspekt“, „fraglich suspekt“ und „suspekt“. Vom Gesamtkollektiv wurden 964 (57,3%) für suspekt befundet, 185 (11%) haben einen fraglich suspekten Tastbefund, 533 (31,7%) wurden als nicht suspekt befundet. In der 1525 Patienten umfassenden Gruppe der Patienten ohne ein bekanntes Zweitmalignom hatten 872 (57,2%) einen suspekten, 167 (11%) einen fraglich suspekten und schließlich 486 (31,8%) einen nicht suspekten Tastbefund. Das Kollektiv mit einem Zweitmalignom in der Vorgeschichte weist folgende Tastbefunde auf: Bei 92 (58,6%) Patienten suspekter, bei 18 (11,5%) Patienten fraglich suspekter und bei 47 (29,9%) Patienten nicht suspekter Tastbefund.

1.1.6 Transrektale Ultraschall (TRUS)

Auch der vom aufnehmenden Arzt durchgeführte transrektale Ultraschall wird in die Kategorien „nicht suspekt“, „fraglich suspekt“ und „suspekt“ unterteilt.

Tabelle 10: Übersicht der Anzahl und prozentualen Verteilung der TRUS-Befunde

| | Fallzahl | | nicht suspekt | | fraglich suspekt | | suspekt | |
|------------------------|-------------|---------------|---------------|-------|------------------|-------|---------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1494 | 100,0% | 384 | 23,3% | 262 | 15,9% | 1001 | 60,8% |
| Ohne Zweittumor | 153 | 100,0% | 352 | 23,6% | 245 | 16,4% | 897 | 60,0% |
| Mit Zweittumor | 1647 | 100,0% | 32 | 20,9% | 17 | 11,1% | 104 | 68,0% |

Mit 68% suspektem Tastbefund haben Patienten der Gruppe mit Zweittumor 8% häufiger einen suspekten Tastbefund als das Vergleichskollektiv. Dieser Unterschied relativiert sich allerdings dadurch, dass Patienten ohne Zweittumor 5,3% häufiger als fraglich suspekt eingestuft wurden.

1.1.7 Vorbehandlungsstatus der Patienten

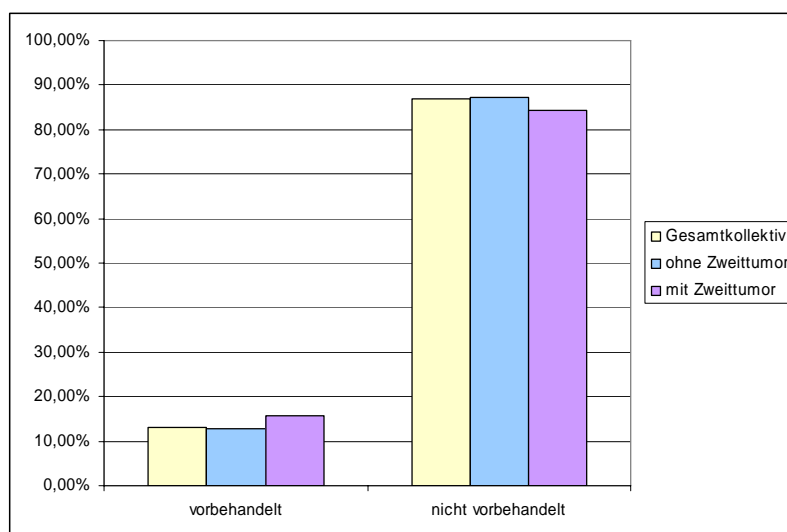
Einige Patienten wurden vor der radikalen Prostatektomie einer neoadjuvanten antiandrogenen Hormontherapie unterzogen, mit dem Ziel, die Größe des Primärtumors zu reduzieren. Es wird hierbei keine Unterscheidung zwischen einer „einfachen“ Androgenblockade und einer „maximalen Androgenblockade“, d.h. mit Ausschaltung der Androgenproduktion der Nebennierenrinde, gemacht.

Tabelle 11: Übersicht und prozentuale Verteilung des Vorbehandlungsstatus der Patienten

| | Fallzahl | | Vorbehandelt | | Nicht vorbehandelt | |
|------------------------|-------------|-------------|--------------|-------|--------------------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1402 | 100% | 184 | 13,1% | 1218 | 86,9% |
| Ohne Zweittumor | 1268 | 100% | 163 | 12,9% | 1105 | 87,1% |
| Mit Zweittumor | 134 | 100% | 21 | 15,7% | 113 | 84,3% |

Mit 86,9% im Gesamtkollektiv sind die meisten Patienten primär operiert worden. Der deutlich geringere Anteil von 13,1% wurde vorbehandelt. Knapp 16% der Patienten mit Zweittumoren wurden einer Vorbehandlung unterzogen, beim Kontrollkollektiv waren es fast 13%.

Abbildung 5: Grafische Darstellung des Vorbehandlungsstatus der Patienten (Angaben in Prozent)



1.2 Histologisches Ergebnis der Prostatabiopsie

1.2.1 Anzahl der entnommenen und der davon mit Tumor befallenen Stenzen

Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse stammen aus den histopathologischen Befunden der Prostatabiopsie. Die Mehrzahl dieser Biopsien wurde außerhalb des Klinikums rechts der Isar entnommen und histologisch begutachtet.

Tabelle 12: Anzahl der entnommenen Stenzen und der davon mit Tumor befallenen Stenzen

| | Fallzahl | | Mittelwert | | Median | | Minimum | | Maximum | |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------------|--------|---|---------|---|---------|----|
| | E | B | E | B | E | B | E | B | E | B |
| Gesamtkollektiv | 1198 | 458 | 6,86 | 2,96 (43,14%) | 6 | 2 | 1 | 0 | 20 | 11 |
| Ohne Zweittumor | 1094 | 410 | 6,86 | 3,02 (44,02%) | 6 | 2 | 1 | 0 | 16 | 11 |
| Mit Zweittumor | 104 | 48 | 6,86 | 2,97 (43,29%) | 6 | 2 | 1 | 0 | 20 | 10 |

Legende: **E** = Entnommene Stenzen / **B** = Befallene Stenzen

Bei der Anzahl der entnommenen Stenzen sind der Mittelwert und der Median in allen Gruppen identisch, nämlich 6,86 beim Mittelwert bzw. 6 beim Median. Der Prozentsatz der davon mit Prostatakarzinomgewebe befallenen Stenzen liegt zwischen 43,14% und 44,02%, und weist somit keine relevanten Gruppenunterschiede auf.

1.2.2 Histologisches Grading der Biopsie

Anhand der entnommenen Biopsie (meist als Stanzbiopsie) kann der Pathologe dem Tumorgewebe, wie in der Einführung beschrieben, unterschiedliche G-Stadien zuordnen. Mit Hilfe des G-Stadiums wird der Differenzierungsgrad der Zellen, d.h. der Malignitätsgrad des Tumors, angegeben.

Abbildung 6: Grafische Darstellung der Verteilung der G-Stadien (Angaben in Prozent)

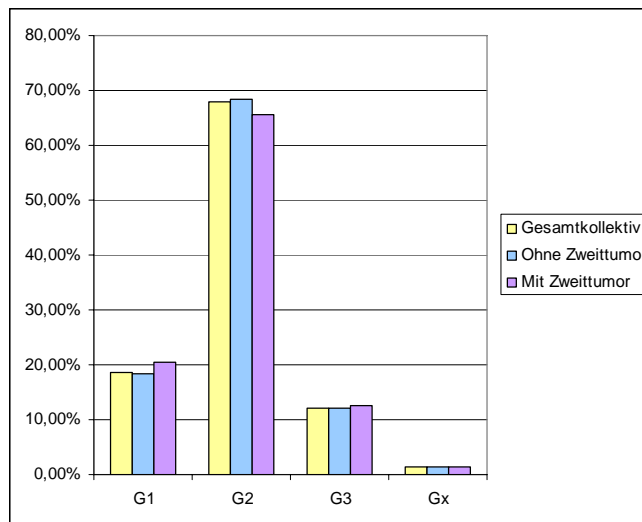


Tabelle 13: Übersicht des histologischen Gradings der Prostatabiopsie

| | Fallzahl | | G1 | | G2 | | G3 | | Gx | |
|------------------------|-------------|---------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1641 | 100,0% | 304 | 18,5% | 1116 | 68,0% | 198 | 12,1% | 23 | 1,4% |
| Ohne Zweittumor | 1490 | 100,0% | 273 | 18,3% | 1017 | 68,3% | 179 | 12,0% | 21 | 1,4% |
| Mit Zweittumor | 151 | 100,0% | 31 | 20,5% | 99 | 65,6% | 19 | 12,6% | 2 | 1,3% |

Der Vergleich der Patientengruppen „Ohne Zweittumor“ und „Mit Zweittumor“ ergibt keine Auffälligkeiten bei der Häufigkeitsverteilung des Gradings. Alle untersuchten Gruppen weisen einen hohen Anteil (65,6% - 68,3%) an G2-Stadien der Prostatabiopsie auf.

1.2.3 Gleason-Score der entnommenen Biopsien

Parallel zum Grading nach Mostofi wird bei der histologischen Begutachtung ebenfalls der Gleason-Score als weiterer wichtiger Indikator für die Abschätzung der Prognose, wie im Kapitel 2.3.4 des Einleitungsteils beschrieben, bestimmt. Der Gleason-Score korreliert ebenso wie das G-Stadium direkt mit der Überlebenszeit des betroffenen Patienten.

Tabelle 14: Übersicht des Gleason-Score der Prostatabiopsie gruppiert nach Kollektiven

| | Fallzahl | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum |
|------------------------|-----------------|-------------------|---------------|----------------|----------------|
| Gesamtkollektiv | 261 | 5,95 | 6,00 | 2,00 | 9,00 |
| Ohne Zweittumor | 236 | 5,98 | 6,00 | 2,00 | 9,00 |
| Mit Zweittumor | 25 | 5,64 | 6,00 | 2,00 | 7,00 |

Es ist mit einem Mittelwert von 5,64 in der Gruppe der Patienten mit Zweitmalignomen und einem Mittelwert von 5,98 in der Kontrollgruppe kein Zusammenhang zwischen Gruppe und dem Gleason-Score zu erkennen. Der Median liegt in beiden Gruppen bei 6.

1.3 Daten der histopathologischen Befunde

1.3.1 Lokales Tumorstadium (pT-Kategorie)

Zur Beurteilung des pT-Stadiums, d.h. der lokalen Tumorausbreitung, wird das Operationspräparat vom Pathologen untersucht und nach dem TNM-System AJCC/UICC 1997, wie im Kapitel 2.4.10. des Einleitungsteils dargestellt, klassifiziert. Die Stadien pT0 und pT1 ergeben sich dadurch, dass in der Prostatabiopsie bzw. nach transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, im endgültigen OP-Präparat allerdings kein Residualtumor mehr nachweisbar ist.

Tabelle 15 zeigt das Ergebnis der Auswertung unseres Kollektivs bezüglich der lokalen Tumorausdehnung.

Tabelle 15: Übersicht über das lokale Tumorstadium gruppiert nach T-Stadien

| | Gesamtkollektiv (n= 1714) | | Ohne Zweittumor (n=1555) | | Mit Zweittumor (n=159) | |
|--------|------------------------------|-------|-----------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| pT0 | 10 | 0,6% | 8 | 0,5% | 2 | 1,3% |
| pT1 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| pT2a | 428 | 25,0% | 388 | 25,0% | 40 | 25,2% |
| pT2b | 747 | 43,6% | 681 | 43,8% | 66 | 41,5% |
| pT3 *) | 1 | 0,1% | 1 | 0,1% | 0 | 0,0% |
| pT3a | 320 | 18,7% | 292 | 18,8% | 28 | 17,6% |
| pT3b | 182 | 10,6% | 164 | 10,5% | 18 | 11,3% |
| pT4 | 26 | 1,5% | 21 | 1,4% | 5 | 3,1% |
| pTx | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |

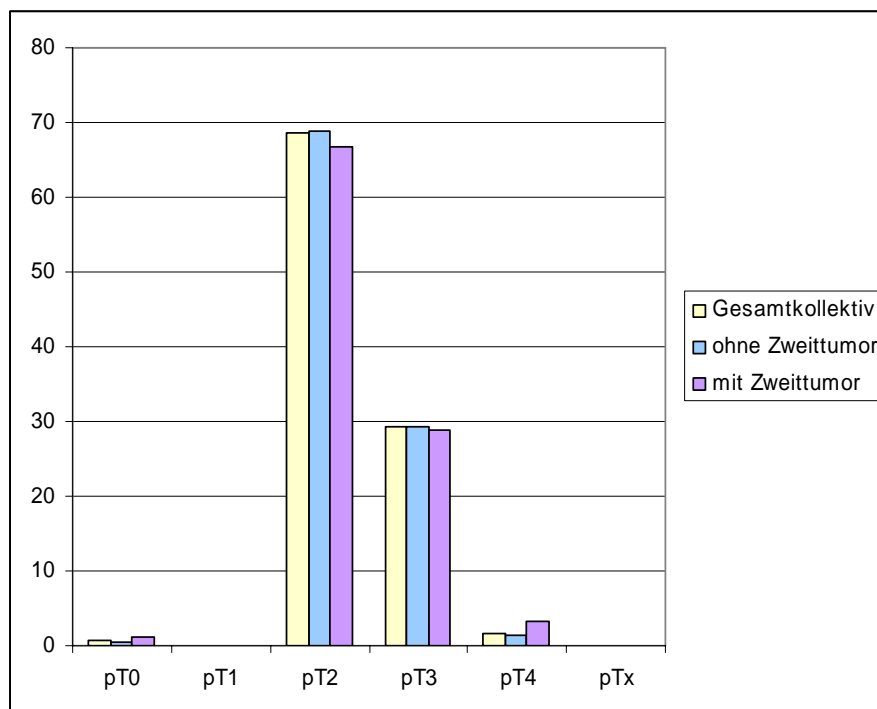
*) Bei diesem Patient wurde keine Einordnung in T3a bzw. T3b vorgenommen.

In der auf der nächsten Seite folgenden Tabelle 16 sind die TNM-Klassifikationen in die Stadien 1,2,3,4 und x gruppiert sowie in Abbildung 7 grafisch dargestellt:

Tabelle 16: Übersicht über das lokale Tumorstadium gruppiert nach Stadien und Gruppen

| | Gesamtkollektiv | | Ohne Zweittumor | | Mit Zweittumor | |
|-----|-----------------|-------|-----------------|-------|----------------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| pT0 | 10 | 0,6% | 8 | 0,5% | 2 | 1,3% |
| pT1 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| pT2 | 1175 | 68,6% | 1069 | 68,7% | 106 | 66,7% |
| pT3 | 503 | 29,3% | 457 | 29,4% | 46 | 28,9% |
| pT4 | 26 | 1,5% | 21 | 1,4% | 5 | 3,1% |
| pTx | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |

Abbildung 7: Grafische Übersicht der lokalen Tumorstadien (Angaben in Prozent)



Bei Betrachtung der Tabelle bzw. der Abbildung zeigt sich, dass bei den Patienten mit Zweitmalignom etwas mehr pT4 Stadien zu verzeichnen sind, wohingegen der Anteil an pT2- und pT3-Stadien bei diesem Patientenkollektiv minimal niedriger ist.

1.3.2 Lymphknotenmanifestation

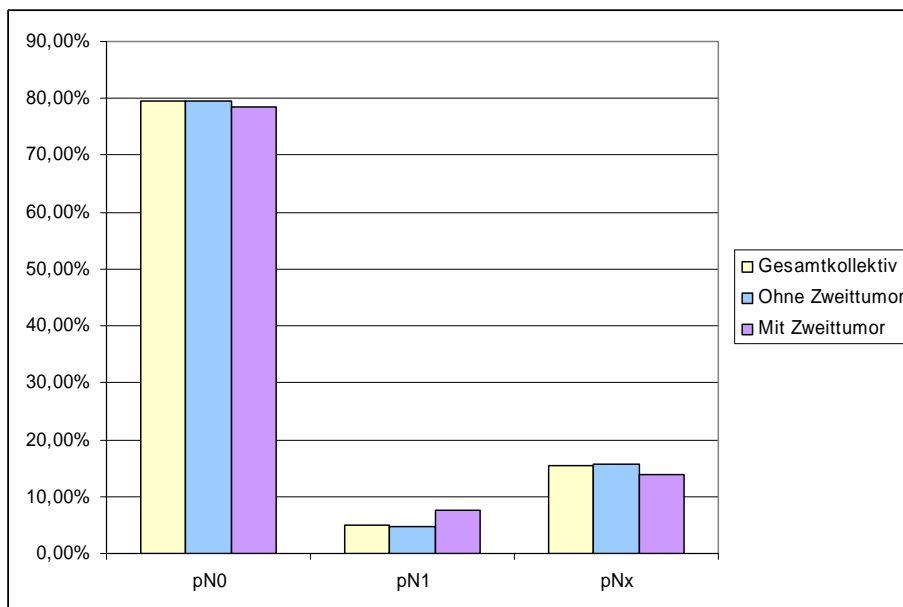
Das pN-Stadium wird ebenfalls nach der TNM-Klassifikation AJCC/UICC 1997 eingeteilt. Es beurteilt, wie im Kapitel 2.4.10 des Einleitungsteils beschrieben, den Befall der Lymphknoten. Die Gegenüberstellung der Patientenkollektive kann Tabelle 17 entnommen sowie grafisch an Hand Abbildung 8 abgelesen werden.

Tabelle 17: Übersicht über den Lymphknotenbefall gruppiert nach dem pN-Stadium

| | Fallzahl | | pN0 | | pN1 | | pNx | |
|------------------------|-------------|---------------|--------|-------|--------|------|--------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1560 | 100,0% | 1367 | 79,5% | 85 | 5,0% | 267 | 15,5% |
| Ohne Zweittumor | 1719 | 100,0% | 1242 | 79,6% | 73 | 4,7% | 245 | 15,7% |
| Mit Zweittumor | 159 | 100,0% | 125 | 78,6% | 12 | 7,6% | 22 | 13,8% |

In der Gruppe der Patienten mit Zweittumor werden etwas vermehrt lymphknotenpositive Stadien beobachtet.

Abbildung 8: Grafische Darstellung der N-Kategorie (Angaben in Prozent)



1.3.3 Histologisches Grading

Das histologische Grading, d.h. der Malignitätsgrad des Operationspräparates, wird vom Pathologen, wie schon beim Grading der Biopsie beschrieben, bestimmt und dokumentiert. Das Ergebnis in unserem Kollektiv ist in Tabelle 18 zusammengefasst:

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung des histologischen Gradings des entfernten Prostatagewebes

| | Fallzahl | | G1 | | G2 | | G3 | | Gx | |
|------------------------|-------------|---------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1691 | 100,0% | 162 | 9,6% | 1031 | 61,0% | 494 | 29,2% | 4 | 0,2% |
| Ohne Zweittumor | 1535 | 100,0% | 141 | 9,2% | 937 | 61,0% | 453 | 29,5% | 4 | 0,3% |
| Mit Zweittumor | 156 | 100,0% | 21 | 13,5% | 94 | 60,3% | 41 | 26,2% | 0 | 0,0% |

Der Tabelle kann entnommen werden, dass im Kollektiv der Patienten mit Zweitmalignom etwas mehr prognostisch günstigere G1-Stadien und etwas weniger prognostisch ungünstigere G3-Stadien dokumentiert wurden. Große Unterschiede kann man allerdings nicht feststellen.

1.3.4 Gleason-Score

Der Gleason-Score wird, wie schon bei der Biopsie beschrieben, in der Pathologie bestimmt. Das Ergebnis der Auswertung unseres Kollektivs kann Tabelle 19 entnommen werden:

Tabelle 19: Übersicht des Gleason-Score des Resektates nach Gruppen sortiert

| | Fallzahl | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum |
|------------------------|-------------|------------|--------|---------|---------|
| Gesamtkollektiv | 1248 | 6,02 | 6,00 | 2,00 | 9,00 |
| Ohne Zweittumor | 1143 | 6,01 | 6,00 | 2,00 | 9,00 |
| Mit Zweittumor | 105 | 6,07 | 6,00 | 3,00 | 9,00 |

Auch beim Gleason-Score können keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven gefunden werden.

1.3.5 Samenblaseninfiltration

Auch die Infiltration der Samenblasen durch die Tumorzellen wird vom Pathologen mikroskopisch untersucht und entsprechend beurteilt. Im Falle einer vorhandenen Infiltration unterscheidet er zwischen einem einseitigen und einem beidseitigen Befall. Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die histopathologischen Ergebnisse von den in die vorliegende Studie aufgenommenen Patienten.

Tabelle 20: Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Samenblaseninfiltration

| | Fallzahl | | Kein Befall | | Einseitiger Befall | | Beidseitiger Befall | |
|------------------------|-------------|---------------|-------------|-------|--------------------|------|---------------------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1703 | 100,0% | 1495 | 87,8% | 101 | 5,9% | 107 | 6,3% |
| Ohne Zweittumor | 1545 | 100,0% | 1358 | 87,9% | 91 | 5,9% | 96 | 6,2% |
| Mit Zweittumor | 158 | 100,0% | 137 | 86,7% | 10 | 6,3% | 11 | 7,0% |

Samenblasenbefall findet sich in etwa gleicher Häufigkeit bei Patienten mit sowie bei Patienten ohne ein bekanntes Zweitmalignom.

1.3.6 Lymphbahneninfiltration

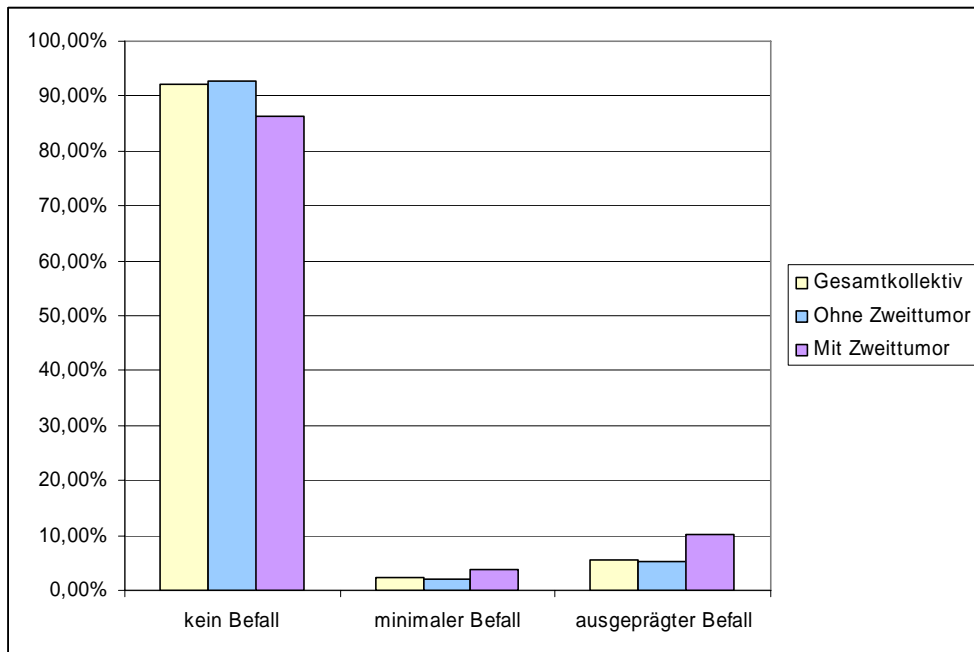
Das Einwachsen des Primärtumors in die umliegenden Lymphbahnen (Lymphangiosis) wird unterteilt in „kein Befall“, „minimaler Befall“ sowie „ausgeprägter Befall“.

Tabelle 21: Übersicht über die Lymphbahneninfiltration nach Patientengruppen sortiert

| | Fallzahl | | kein | | minimal | | ausgeprägt | |
|------------------------|-------------|---------------|--------|-------|---------|------|------------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1278 | 100,0% | 1177 | 92,1% | 29 | 2,3% | 72 | 5,6% |
| Ohne Zweittumor | 1169 | 100,0% | 1083 | 92,6% | 25 | 2,1% | 61 | 5,2% |
| Mit Zweittumor | 109 | 100,0% | 94 | 86,2% | 4 | 3,7% | 11 | 10,1% |

Eine grafische Übersicht der zusammengestellten Daten ist in nachfolgender Abbildung Nr. 9 auf der nächsten Seite zu sehen:

Abbildung 9: Grafische Übersicht der Lymphbahneninfiltration (Angaben in Prozent)



Eine ausgeprägte Infiltration der Lymphbahnen wird bei Patienten der Gruppe mit Zweitmalignomen fast doppelt so häufig beobachtet wie in der Vergleichsgruppe. Auch die minimale Infiltration ist im besagten Kollektiv erhöht.

1.3.7 Tumorinfiltration der Perineuralscheiden

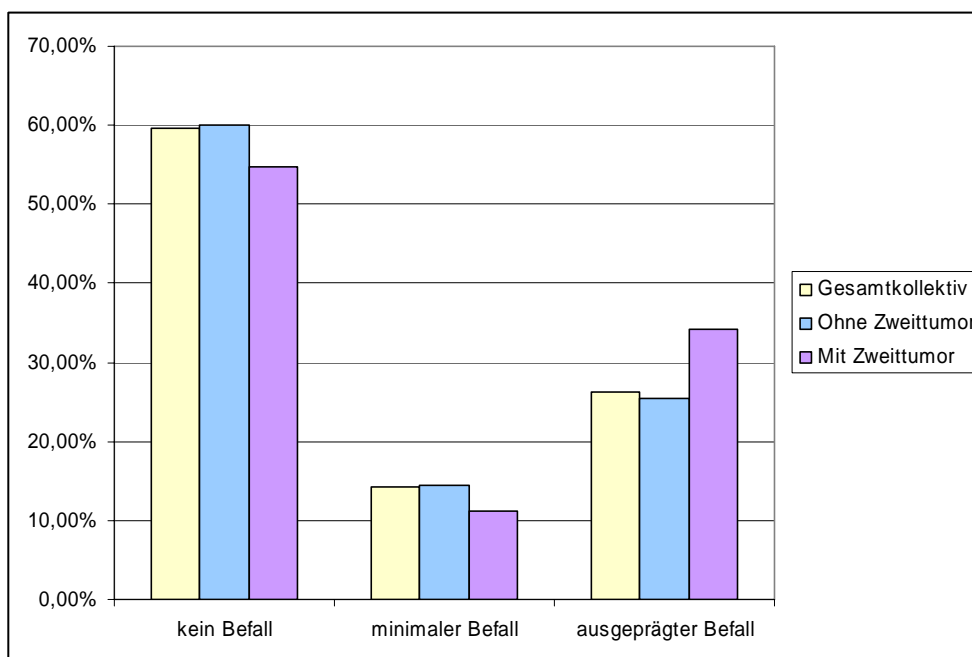
Die Infiltration der Perineuralscheiden wird vom Pathologen unterteilt in „keine“, „minimale“ und „ausgeprägte“. Der Vergleich unseres Patientenkollektives kann Tabelle 22 entnommen werden:

Tabelle 22: Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Perineuralscheideninvasion

| | Fallzahl | | keine | | minimale | | ausgeprägte | |
|------------------------|-------------|---------------|--------|-------|----------|-------|-------------|-------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1332 | 100,0% | 794 | 59,6% | 189 | 14,2% | 349 | 26,2% |
| Ohne Zweittumor | 1215 | 100,0% | 730 | 60,1% | 176 | 14,5% | 309 | 25,4% |
| Mit Zweittumor | 117 | 100,0% | 64 | 54,7% | 13 | 11,1% | 40 | 34,2% |

Ein ausgeprägter Befall der Perineuralscheiden wird in der Patientengruppe mit Zweitumoren häufiger beobachtet als in der Vergleichsgruppe. Ein minimaler Befall ist in ersterer Gruppe etwas seltener dokumentiert worden als im Vergleichskollektiv. Die Grafik hierzu folgt auf der nächsten Seite:

Abbildung 10: Grafische Übersicht der Perineuralscheideninfiltration (Angaben in Prozent)



1.3.8 Histologische Beurteilung der Schnittränder (Resektionsstatus)

Die Schnittränder werden meist getrennt untersucht und histologisch beurteilt. Per definitionem handelt es sich um eine R1-Resektion, wenn am Resektionsrand noch Tumorzellen mikroskopisch nachweisbar sind. Wird die betroffene Prostata „im Gesunden“ entfernt, d.h. sind die Schnittränder tumorfrei, handelt es sich um eine R0-Resektion. Ist eine Beurteilung der Schnittränder nicht möglich, liegt eine so genannte Rx- Situation vor. Die Analyse unserer Patienten bezüglich der Schnittränder bringt folgendes Ergebnis:

Tabelle 23: Übersicht des Resektionsstatus des Primärtumors nach Patientengruppen sortiert

| | Fallzahl | | R0 | | R1 | | Rx | |
|------------------------|-------------|---------------|--------|-------|--------|-------|--------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Gesamtkollektiv | 1712 | 100,0% | 1290 | 75,3% | 373 | 21,8% | 49 | 2,9% |
| Ohne Zweitumor | 1554 | 100,0% | 1170 | 75,2% | 338 | 21,8% | 46 | 3,0% |
| Mit Zweitumor | 158 | 100,0% | 120 | 75,9% | 35 | 22,2% | 3 | 1,9% |

Hinsichtlich des Resektionsstatus unterscheiden sich die Patientengruppen nicht. R2-Resektionen, d.h. makroskopische in situ belassene Tumorreste, sind in unserem Kollektiv übrigens nicht vertreten.

1.3.9 Anzahl der entnommenen und befallenen Lymphknoten

Vom Urologen werden nach der Prostatektomie die regionären Lymphknoten exstirpiert, um deren Befall mit Tumorgewebe zu beurteilen und somit die Wahrscheinlichkeit einer schon stattgefundenen Metastasierung bestimmen zu können. Tabelle 24 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung in unserem Patientenkollektiv. „E“ bezeichnet hier die „entnommenen Lymphknoten“, „B“ steht in der Tabelle für die befallenen Lymphknoten.

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der entnommenen und befallenen Lymphknoten

| | Fallzahl | | Mittelwert | | Median | | Minimum | | Maximum | |
|------------------------|-------------|-------------|------------|------|--------|------|---------|------|---------|-------|
| | E | B | E | B | E | B | E | B | E | B |
| Gesamtkollektiv | 1521 | 1463 | 6,67 | 0,12 | 6,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 41,00 | 15,00 |
| Ohne Zweittumor | 1388 | 1326 | 6,72 | 0,12 | 6,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 41,00 | 15,00 |
| Mit Zweittumor | 133 | 137 | 6,08 | 0,12 | 6,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 22,00 | 3,00 |

Legende: **E** = Entnommene Lymphknoten / **B** = Befallene Lymphknoten

Sowohl die Anzahl der entnommenen Lymphknoten als auch die Anzahl der davon mit Tumorzellen befallenen Lymphknoten scheinen keine Unterschiede bezüglich der beiden Patientengruppen aufzuweisen.

2 Vergleichende Statistik

Wie auch die deskriptive Statistik wurden die Auswertungen in diesem Kapitel mit Hilfe der Software SPSS, Version 13, erstellt. Die Werte stammen aus dem vorangegangenen Kapitel „Erfasste Patientendaten“. Zur besseren Übersicht werden die Daten teilweise in Gruppen zusammengefasst und ausgewertet.

Die vergleichende Statistik gibt durch verschiedene Tests Aufschluss über:

1. Wahrscheinlichkeiten, unter bestimmten Voraussetzungen in den Progress zu kommen
2. Signifikante Unterschiede und Abhängigkeiten in den Daten der Patientengruppen

2.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log-Rank-Test (Tumor-Outcome)

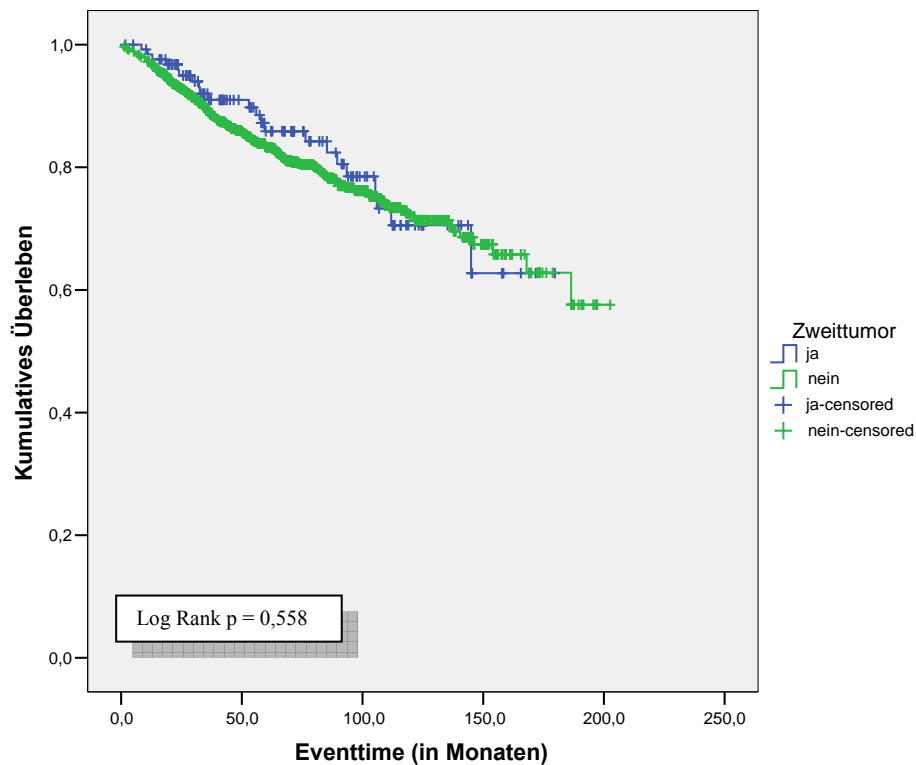
Die Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den Progress zu geraten, wird in Form einer Survival-Analyse nach Kaplan-Meier dargestellt. Die x-Achse trägt die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“ und stellt den Zeitraum zwischen Operationsdatum und Eintritt eines Ereignisses dar. Dieses Ereignis kann entweder » zensiert « sein, d.h. der Patient ist zu diesem Zeitpunkt » progressfrei «, oder es kann » nicht zensiert « sein, was bedeutet, dass der Patient zu dieser Zeit einen Progress erlitten hat. Auf der y-Achse ist der Teil der Patienten in Prozent aufgetragen, welche zu diesem Zeitpunkt progressfrei sind.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests können die gewonnenen Werte der beiden Patientengruppen miteinander verglichen werden. Ein p-Wert von $<0,05$ gibt dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichskollektiven an, bei einem p-Wert von $<0,01$ wird auch von einem hoch signifikanten Unterschied gesprochen.

2.1.1 PSA-freies Überleben

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve stellt das „PSA-freie“ Überleben für die beiden Patientenkollektive gegenüber. Das kumulative Überleben wird dabei in Prozent des Ausgangswertes (1,0 = 100%) angegeben. Ein PSA-Progress ist dabei definiert als ein PSA-Wert $\geq 0,5$ ng/ml.

Abbildung 11: Progresswahrscheinlichkeit für PSA (Angaben in Prozent)



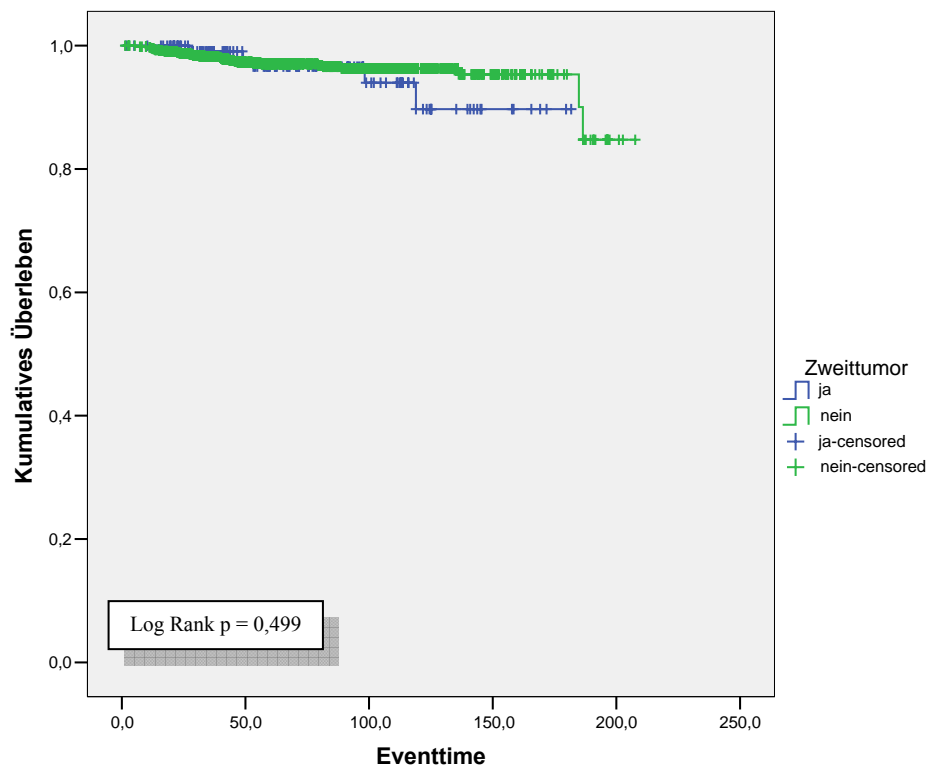
| Zweitumor | Fallzahl (n) | Progress (n) | Progressfrei (n) | Progress (%) |
|-----------|--------------|--------------|------------------|--------------|
| JA | 127 | 22 | 105 | 17,3 |
| NEIN | 1150 | 214 | 936 | 18,6 |

Mit einem Log Rank p-Wert von 0,558 besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven. Das heißt, sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne ein früher diagnostiziertes Malignom weisen dieselben PSA-freie Überlebenszeiten auf. Nach 175 Monaten, also ca. 14½ Jahren, liegt der PSA-Wert bei ca. 60% der Patienten in beiden Kollektiven unter 0,5 ng/ml.

2.1.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Folgende Abbildung zeigt die Überlebenskurve der beiden Patientengruppen für das lokalrezidivfreie Überleben.

Abbildung 12: Grafische Darstellung des lokalrezidivfreien Überlebens



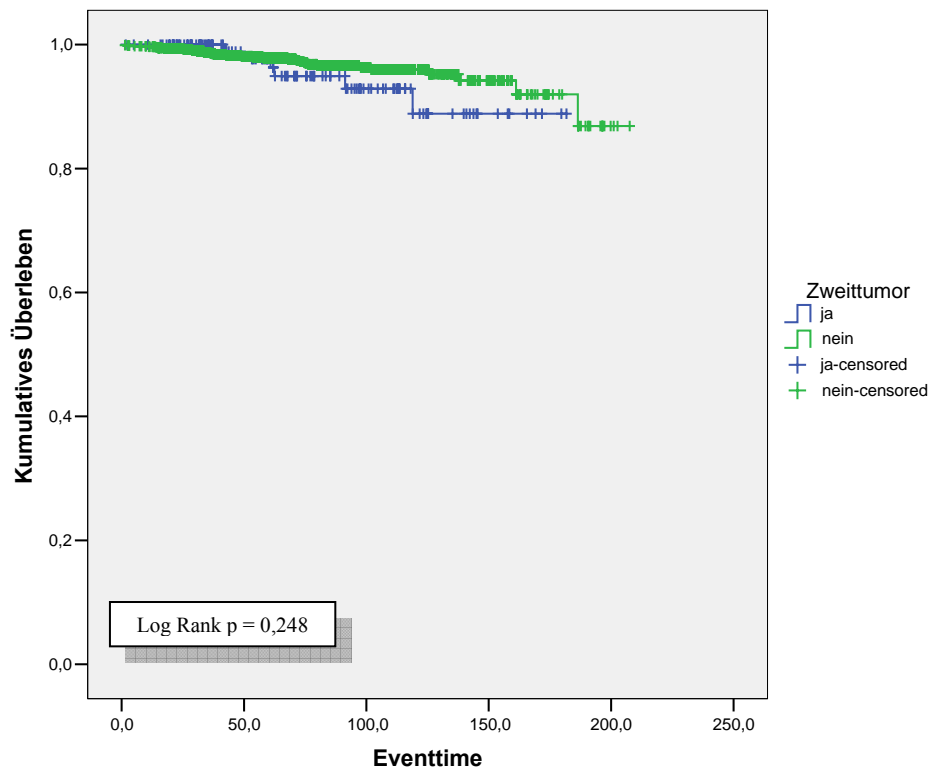
| Zweittumor | Fallzahl (n) | mit Lokalrezidiv (n) | ohne Lokalrezidiv (n) | mit Lokalrezidiv (%) |
|------------|--------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| JA | 126 | 5 | 121 | 4,0 |
| NEIN | 1147 | 34 | 1113 | 3,0 |

Bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens sind bei diesen beiden Patientengruppen mit einem p-Wert von 0,499 keine statistisch signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Nach 150 Monaten sind über 80% der Patienten in beiden Kollektiven frei von einem lokalen Rezidiv.

2.1.3 Metastatenfreies Überleben

Die Ergebnisse des Vergleiches des metastatenfreien Überlebens der beiden Gruppen kann der folgenden Kaplan-Meier-Kurve entnommen werden.

Abbildung 13: Grafische Darstellung des metastatenfreien Überlebens



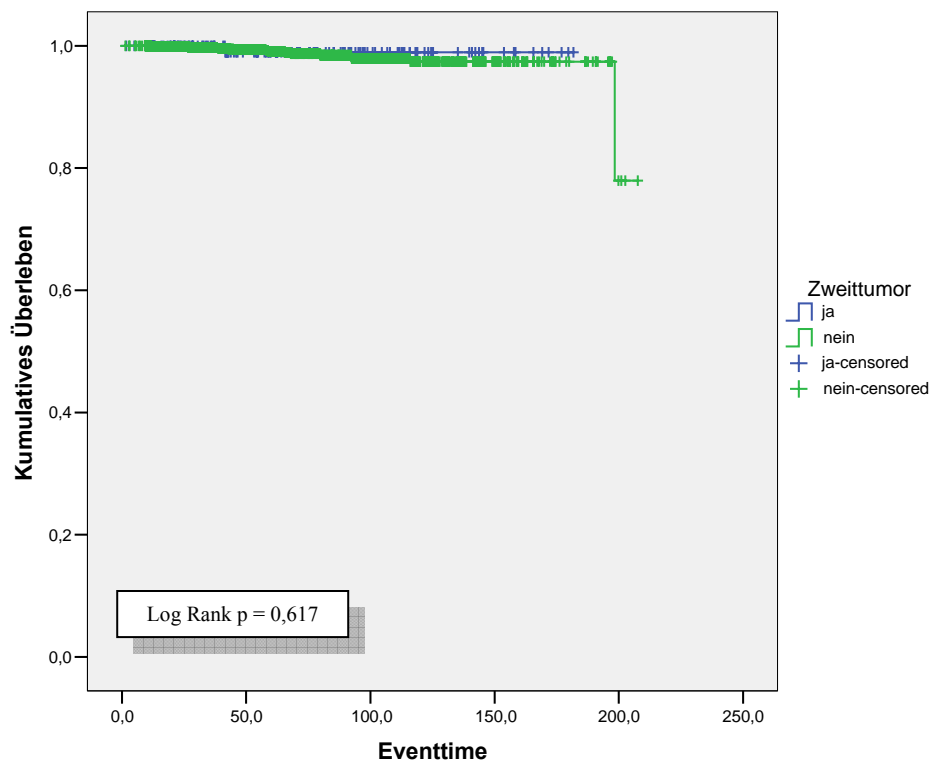
| Zweitumor | Fallzahl (n) | mit Metastase(n) (n) | ohne Metastase(n) (n) | mit Metastase(n) (%) |
|-----------|--------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| JA | 126 | 5 | 121 | 4,13 |
| NEIN | 1147 | 34 | 1113 | 3,05 |

Es besteht kein Zusammenhang zwischen einem früher diagnostizierten Zweitmalignom und der metastatenfreien Überlebenszeit. Der Log Rank- Test ermittelt einen p-Wert von 0,248.

2.1.4 Prostatakarzinomspezifische Mortalität

Folgende Grafik gibt Auskunft über die prostatakarzinomspezifische Mortalität.

Abbildung 14: Grafische Darstellung der prostataspezifischen Mortalität in Form einer Kaplan-Meier-Kurve

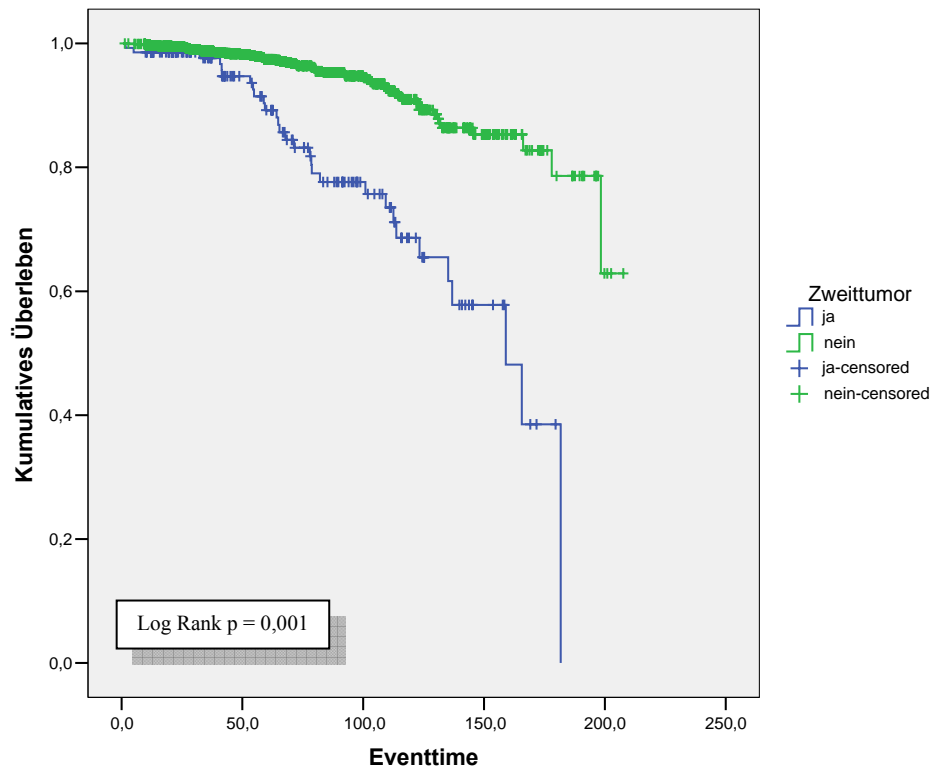


| Zweitumor | Fallzahl (n) | gestorben (n) | nicht gestorben (n) | gestorben (%) |
|-----------|--------------|---------------|---------------------|---------------|
| JA | 139 | 1 | 138 | 0,3 |
| NEIN | 1241 | 15 | 1226 | 1,2 |

Die prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit ist mit einem p-Wert von 0,617 in beiden Gruppen identisch. Somit besteht kein Zusammenhang zwischen Zweitmalignom und der prostatakarzinomspezifischen Mortalität.

2.1.5 Vergleich des Gesamtüberlebens der beiden Patientenkollektive

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens beider Kollektive



| Zweitumor | Fallzahl (n) | gestorben (n) | nicht gestorben (n) | gestorben (%) |
|-----------|--------------|---------------|---------------------|---------------|
| JA | 140 | 30 | 110 | 4,6 |
| NEIN | 1243 | 57 | 1186 | 6,3 |

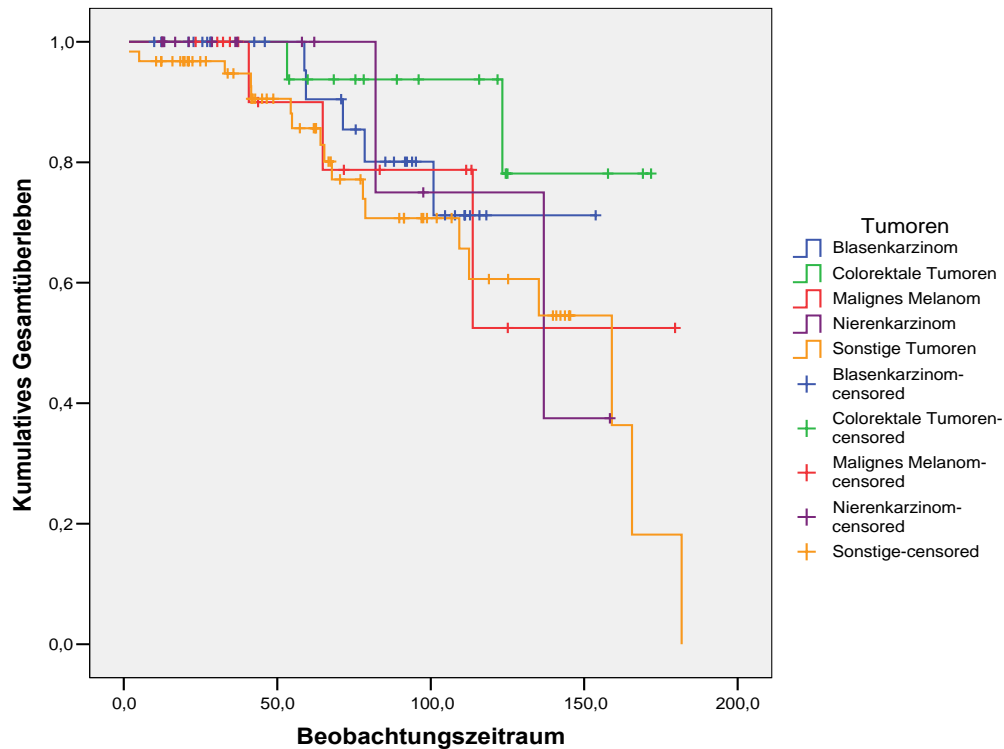
Im Gegensatz zum prostatakarzinomspezifischen Überleben besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe ohne einen Zweitumor und der Patientengruppe mit einem anamnestisch eruierten Zweitumor. Der ermittelte p-Wert beträgt 0,001.

Nach 150 Monaten leben im Kollektiv der Patienten ohne Zweitmalignom noch über 80%, während es im Vergleichskollektiv bereits weniger als 60% sind.

2.2 Vergleich des Gesamtüberlebens der Zweittumorpatienten

Um nachzuprüfen, ob der Unterschied des Gesamtüberlebens der beiden Kollektive durch bestimmte Zweittumoren in besonderem Maße beeinflusst wird, erfolgt noch eine Analyse innerhalb dieses Kollektivs.

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Zweittumorpatienten, kategorisiert nach Tumoren



| Tumoren | Patienten (n) | verstorben (n) | nicht verstorben | |
|---------------------|---------------|----------------|------------------|--------------|
| | | | (n) | Prozent |
| Blasenkarzinom | 32 | 5 | 27 | 84,4% |
| Nierenkarzinom | 14 | 2 | 12 | 85,7% |
| Colorektale Tumoren | 16 | 2 | 14 | 87,5% |
| Malignes Melanom | 16 | 3 | 13 | 81,3% |
| Sonstige Tumoren | 32 | 18 | 44 | 71,0% |
| Gesamt | 140 | 30 | 110 | 78,6% |

FAZIT

Es zeigen sich keine Unterschiede in den Überlebenskurven der Tumoren. Somit wird das kürzere Gesamtüberleben von allen untersuchten Tumoren etwa in gleichem Maße beeinflusst. Im Durchschnitt versterben im Beobachtungszeitraum ca. 21,4% der Patienten mit Zweitmalignomen.

2.3 Boxplot und Mann Whitney U Test

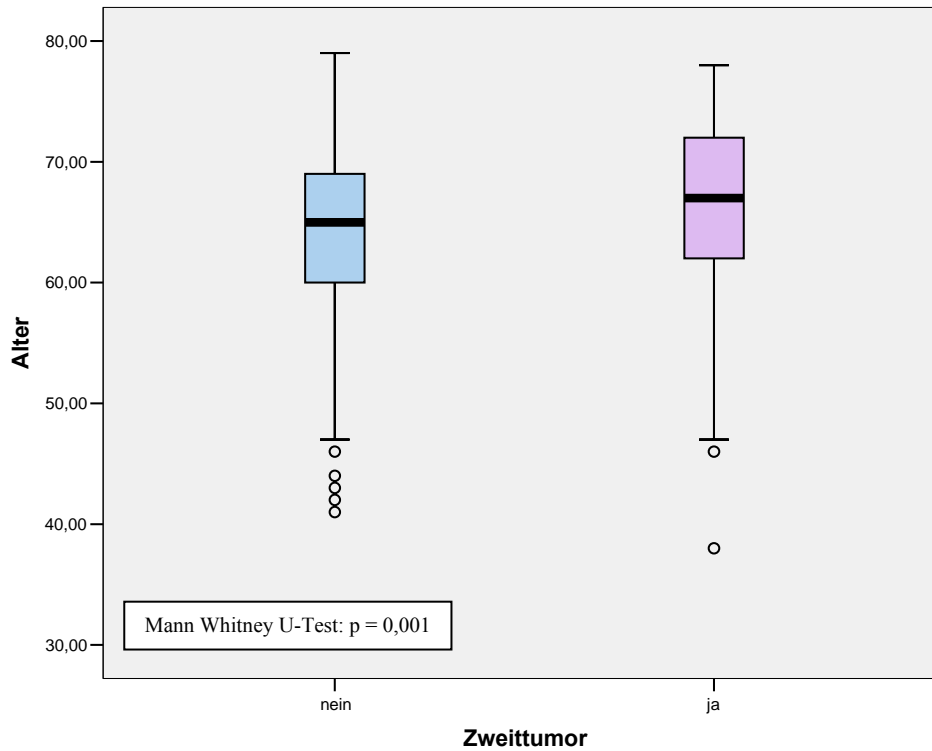
Einige stetige Variablen aus dem Kapitel „Erfasste Patientendaten“ werden in Form von so genannten Boxplots grafisch dargestellt. Die y-Achse stellt dabei die entsprechende Variable mit ihrem Wertebereich dar, auf der x-Achse sind die zu vergleichenden Kollektive aufgetragen.

Der Boxplot beinhaltet folgende statistischen Daten: Der Median (horizontale Linie in der farbigen „Box“), das 25. und 75. Perzentil (untere bzw. obere Begrenzung der „Box“) sowie die Spannweite der Verteilung (höchstens 1½-facher Interquartilabstand). In einigen Grafiken sind so genannte Ausreißer zu sehen (Werte außerhalb der oben genannten Spannweite). Solche Ausreißer kommen in den meisten Statistiken vor. Auf diese wird nicht näher eingegangen.

Um die Ergebnisse der beiden Kollektive auf statistische Differenzen zu überprüfen, kommt in den folgenden Auswertungen der Mann Whitney U-Test zum Einsatz. Es handelt sich hierbei um den geläufigsten Test zum nicht-parametrischen Vergleich zweier unverbundener Stichproben. Bei einem p-Wert von <0.05 wird ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen angenommen.

2.3.1 Altersvergleich der beiden Patientenkollektive

Abbildung 17: Altersvergleich nach Patientengruppen



Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung der beiden Patientengruppen. Patienten mit einem Zweitmalignom sind im Durchschnitt ungefähr 2 Jahre älter als Patienten im Vergleichskollektiv. Der p-Wert beträgt 0,001.

2.3.2 PSA-Werte bei Diagnosestellung und präoperativ

Abbildung 18: PSA-Werte bei Diagnosestellung nach Patientengruppen

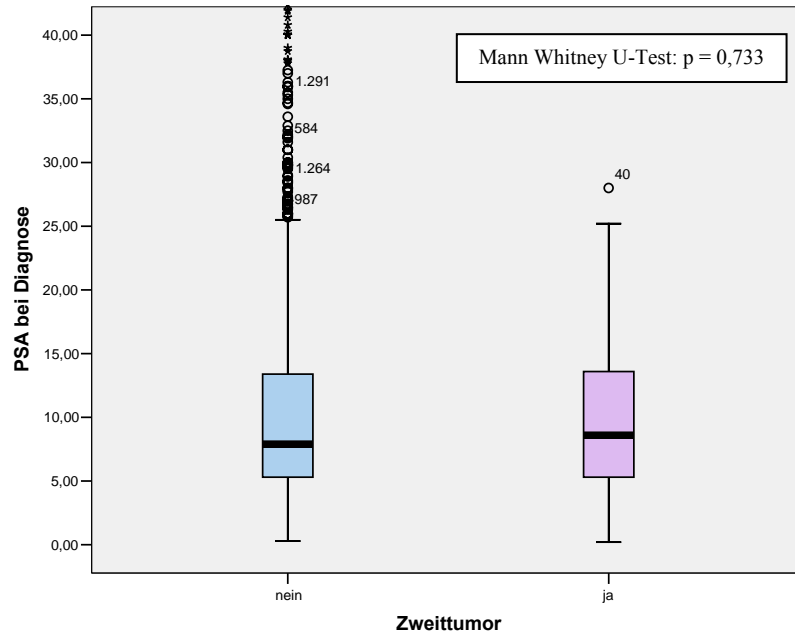
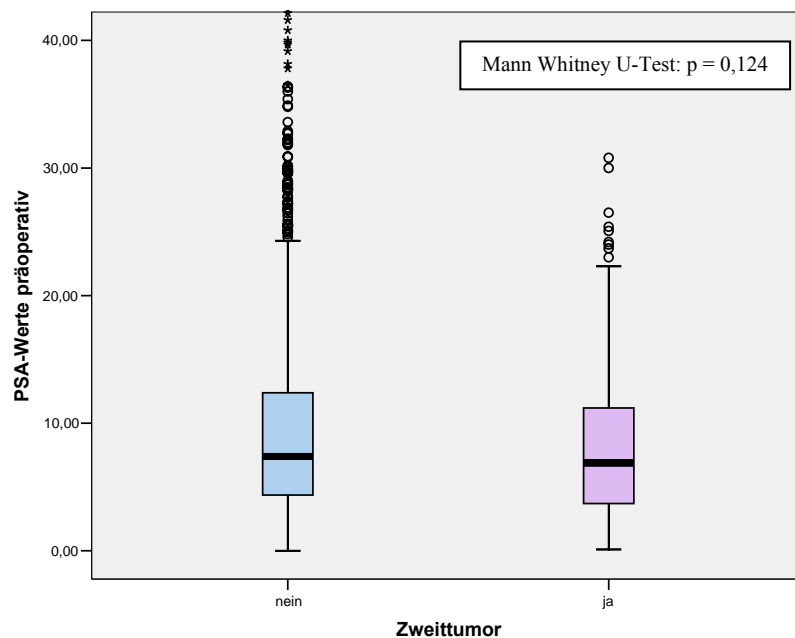


Abbildung 19: PSA-Werte präoperativ nach Patientengruppen



Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den PSA-Werten bei Diagnosestellung und den präoperativen PSA-Werten der untersuchten Gruppen. Der Mann Whitney U-Test liefert einen p-Wert von 0,733 bzw. 0,124.

2.3.3 Gleason-Score der entnommenen Stanzen und des OP-Präparates

Abbildung 20: Gleason-Score der entnommenen Stanzen nach Patientengruppen

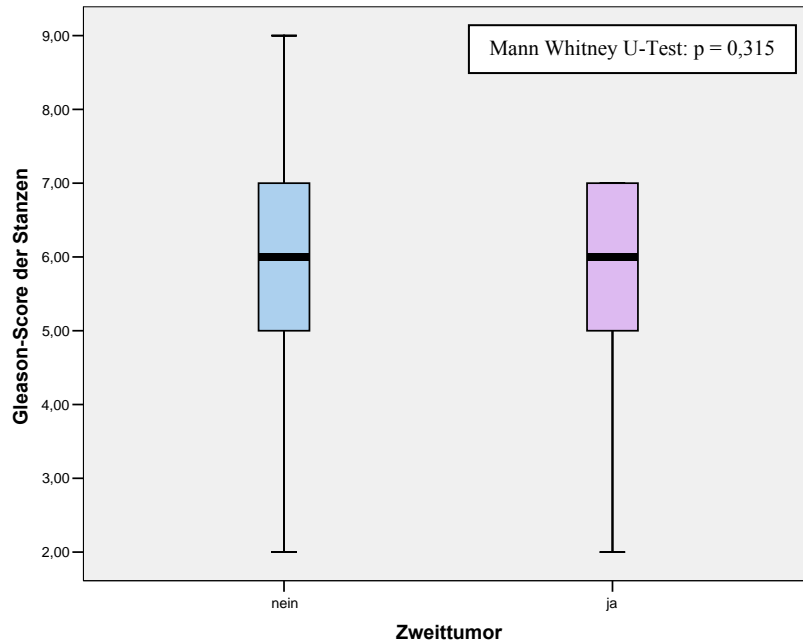
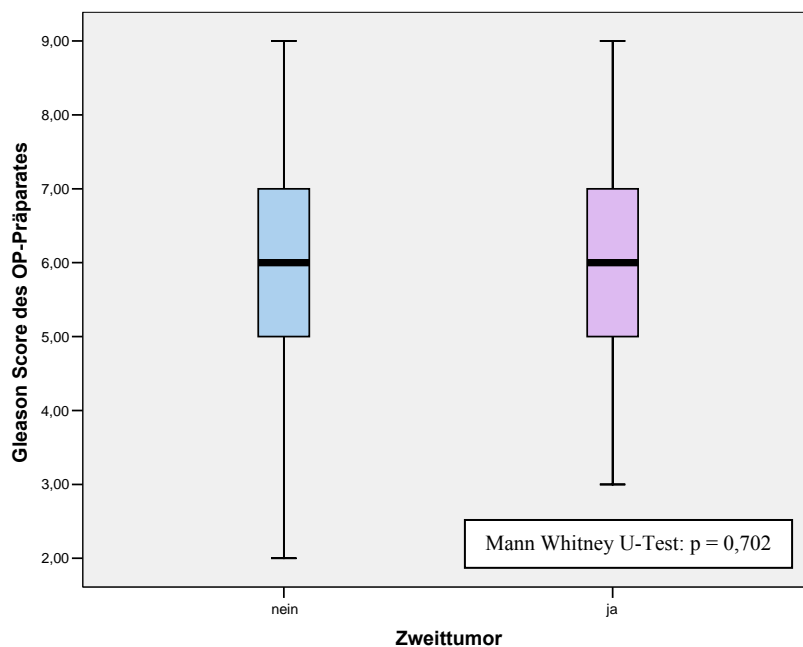


Abbildung 21: Gleason-Score des Operationspräparates nach Patientengruppen



Sowohl der Gleason-Score der entnommenen Stanzen als auch der Gleason-Score des Operationspräparates weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven auf. Der p-Wert beträgt 0,315 bzw. 0,702.

2.4 Kreuztabellen und Chi-Quadrat Test

Die Variablen aus dem Kapitel „Erfasste Patientendaten“ werden in einer so genannten Kreuztabelle gegenübergestellt. Mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat Tests können kategorisierte Variablen miteinander verglichen und auf Unabhängigkeit überprüft werden. Unabhängigkeit bedeutet für unsere Kreuztabellen, dass die Ausgangslagen „Mit Zweittumor“ und „Ohne Zweittumor“ keinerlei Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben. Hierzu berechnet man die „erwartete Zellbelegung“, welche sich aus der Häufigkeit einer bestimmten Ausprägung multipliziert mit der Anzahl der Zweittumorpatienten bzw. mit der Anzahl der Patienten ohne Zweitmalignom ergibt. Die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Zellbelegung wird mittels des Chi-Quadrat Tests errechnet. Je größer die Differenz dieser beiden Werte ist, desto höher ist die Abhängigkeit der untersuchten Variablen.

Die Tests werden alle mit einem 5%-Signifikanzniveau durchgeführt, d.h. ein Ergebnis $p < 0,05$ spricht für eine signifikante Abhängigkeit der gegenübergestellten Variablen.

2.4.1 Digitale Rektale Untersuchung (DRU)

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweittumor | | | | Total | |
|------------|---------------|------------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| DRU | nicht suspekt | 486 | 31,9% | 47 | 29,9% | 533 | 31,7% |
| | suspekt | 1039 | 68,1% | 110 | 70,1% | 1149 | 68,3% |
| | Total | 1525 | 100,0% | 157 | 100,0% | 1682 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 0,246 |
| Sig. | 0,620 |

Die präoperativen Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung „suspekt“ bzw. „nicht suspekt“ sind nicht signifikant abhängig von der untersuchten Patientengruppe. Die Häufigkeiten der Ergebnisse sind in beiden Gruppen etwa gleich verteilt. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von 0,62.

2.4.2 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Ergebnisse der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweittumor | | | | Total | |
|-------------|---------------|------------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| TRUS | nicht suspekt | 352 | 23,6% | 32 | 20,9% | 384 | 23,3% |
| | suspekt | 1142 | 76,4% | 121 | 79,1% | 1263 | 76,7% |
| | Total | 1494 | 100,0% | 153 | 100,0% | 1647 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 0,543 |
| Sig. | 0,461 |

Es besteht kein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen der transrektalen Ultraschalluntersuchung zwischen den beiden Patientenkollektiven. Der p-Wert beträgt 0,461.

2.4.3 Anzahl positiver Stanzzyylinder

Tabelle 27: Anzahl und prozentuale Verteilung positiver Stanzzyylinder bei der systematischen Prostatabiopsie nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweittumor | | | | Total | |
|------------------|-----|------------|--------|----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| Positive Stenzen | ≤ 3 | 286 | 70,3% | 32 | 68,1% | 318 | 70,0% |
| | ≥ 4 | 121 | 29,7% | 15 | 31,9% | 136 | 30,0% |
| Total | | 407 | 100,0% | 47 | 100,0% | 454 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|-------|
| Value | 0,096 |
| Sig. | 0,757 |

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Tumorlast, d.h. der Anzahl der befallenen Stenzen, und der untersuchten Patientengruppe. Mit 70,3% zu 68,1% weniger als 4 befallener Stenzen und 29,7% zu 31,9% ≥4 befallener Stenzen ist die Verteilung in etwa gleich.

2.4.4 Grading der Stanzbiopsie

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung des Grading der Stanzbiopsien nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweittumor | | | | Total | |
|----------------|-------|------------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| Grading Stanze | G1 | 273 | 18,6% | 31 | 20,8% | 304 | 18,8% |
| | G2 | 1017 | 69,2% | 99 | 66,4% | 1116 | 69,0% |
| | G3 | 179 | 12,2% | 19 | 12,8% | 198 | 12,2% |
| | Total | 1469 | 100,0% | 149 | 100,0% | 1618 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|-------|
| Value | 0,543 |
| Sig. | 0,762 |

Das histologische Grading der gewonnenen Stenzen weist mit einem p-Wert von 0,762 in beiden Kollektiven in etwa die gleiche Häufigkeitsverteilung auf. Somit besteht statistisch kein signifikanter Zusammenhang.

2.4.5 pT-Stadium des Operationspräparats

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen pT-Stadien nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweitumor | | | | Total | |
|----|-------|-----------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| pT | ≤ pT2 | 1077 | 69,3% | 108 | 67,9% | 1185 | 69,1% |
| | ≥ pT3 | 478 | 30,7% | 51 | 32,1% | 529 | 30,9% |
| | Total | 1555 | 100,0% | 159 | 100,0% | 1714 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 0,121 |
| Sig. | 0,728 |

Das Ergebnis der Auswertung der Kreuztabelle für das pT-Stadium des Primärtumors zeigt keine Abhängigkeit des pT-Stadiums von der Gruppenzugehörigkeit. Der p-Wert beträgt 0,728.

2.4.6 pN-Stadium des Operationspräparates

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des pN-Stadiums nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweitumor | | | | Total | |
|----|-------|-----------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| pN | pN0 | 1242 | 94,4% | 125 | 91,2% | 1367 | 94,1% |
| | pN1 | 73 | 5,6% | 12 | 8,8% | 85 | 5,9% |
| | Total | 1315 | 100,0% | 137 | 100,0% | 1452 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 2,317 |
| Sig. | 0,128 |

Der Chi-Quadrat Test nach Pearson liefert einen p-Wert von 0,128. Das bedeutet, dass statistisch kein Zusammenhang zwischen Lymphknotenbefall und Patientengruppe besteht.

2.4.7 Resektionsstatus

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweittumor | | | | Total | |
|-----------------|--------------|------------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| R-Status | R0 | 1170 | 77,6% | 120 | 77,4% | 1290 | 77,6% |
| | R1 | 338 | 22,4% | 35 | 22,6% | 373 | 22,4% |
| | Total | 1508 | 100,0% | 155 | 100,0% | 1663 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 0,002 |
| Sig. | 0,962 |

Der p-Wert des Pearson Chi-Quadrat Tests beträgt 0,962. Dies bedeutet, dass statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientengruppe und Resektionsstatus besteht.

2.4.8 Perineuralscheideninvasion

Tabelle 32: Häufigkeitsverteilung der Perineuralscheideninvasion nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweittumor | | | | Total | |
|-------------------------|------------------------|------------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| PSI^{*)} | nicht vorhanden | 730 | 60,1% | 64 | 54,7% | 794 | 59,6% |
| | minimal | 176 | 14,5% | 13 | 11,1% | 189 | 14,2% |
| | ausgeprägt | 309 | 25,4% | 40 | 34,2% | 349 | 26,2% |
| | Total | 1215 | 100,0% | 117 | 100,0% | 1332 | 100,0% |

*) Perineuralscheideninvasion

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 4,498 |
| Sig. | 0,106 |

Die statistische Auswertung mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat Tests besagt mit einem p-Wert von 0,106, dass zwischen der Patientengruppe und der Perineuralscheideninvasion kein signifikanter Zusammenhang besteht.

2.4.9 Lymphbahneninfiltration

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Lymphbahneninfiltration nach Patientengruppen und Prozent

| | Zweittumor | | | | Total | |
|-----------------|-------------|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | nein | | ja | | | |
| nicht vorhanden | 1083 | 92,6% | 94 | 86,2% | 1177 | 92,1% |
| vorhanden | 86 | 7,4% | 15 | 13,8% | 101 | 7,9% |
| Total | 1169 | 100,0% | 109 | 100,0% | 1278 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 5,619 |
| Sig. | 0,018 |

Die statistische Auswertung der Daten ergibt mit einem p-Wert von 0,018 einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Patientengruppe und Lymphbahneninfiltration. Patienten mit Zweittumor weisen deutlich häufiger (13,8% zu 7,4%) Tumorzellen in den Lymphbahnen auf als Patienten des Vergleichskollektives.

2.4.10 Befall der Samenblasen

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung des Samenblasenbefalls nach Patientengruppen und Prozent

| | Zweittumor | | | | Total | |
|--------------|-------------|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | nein | | ja | | | |
| kein | 1358 | 87,9% | 137 | 86,7% | 1495 | 87,8% |
| einseitig | 91 | 5,9% | 10 | 6,3% | 101 | 5,9% |
| beidseitig | 96 | 6,2% | 11 | 7,0% | 107 | 6,3% |
| Total | 1545 | 100,0% | 158 | 100,0% | 1703 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 0,197 |
| Sig. | 0,906 |

Beim Samenblasenbefall ist kein statistischer Zusammenhang mit einem Zweittumor in der Anamnese festzustellen. Der Pearson Chi-Quadrat Test ergibt einen p-Wert von 0,906.

2.4.11 Grading des OP-Präparates

Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung des Gradings des Operationspräparats nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweitumor | | | | Total | |
|----------------|--------------|-----------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| Grading | G1 | 141 | 9,2% | 21 | 13,5% | 162 | 9,6% |
| | G2 | 937 | 61,2% | 94 | 60,3% | 1031 | 61,1% |
| | G3 | 453 | 29,6% | 41 | 26,2% | 494 | 29,3% |
| | Total | 1531 | 100,0% | 156 | 100,0% | 1687 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 3,215 |
| Sig. | 0,200 |

Das histologische Grading des Operationspräparats steht in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Patientengruppe. Der p-Wert beträgt 0,2.

2.4.12 Vorbehandlungsstatus der Patientenkollektive

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nach Patientengruppen und Prozent

| | | Zweitumor | | | | Total | |
|---------------------------|---------------------|-----------|--------|-----|--------|-------|--------|
| | | nein | | ja | | | |
| nicht vorbehandelt | | 1105 | 87,1% | 113 | 84,3% | 1218 | 86,9% |
| | vorbehandelt | 163 | 12,9% | 21 | 15,7% | 184 | 13,1% |
| | Total | 1268 | 100,0% | 134 | 100,0% | 1402 | 100,0% |

| Pearson Chi-Quadrat Test | |
|--------------------------|--------------|
| Value | 0,843 |
| Sig. | 0,358 |

Es besteht statistisch kein Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit und Vorbehandlungsstatus. Das bedeutet, dass sich in beiden Patientengruppen der gleiche Anteil an Patienten einer neoadjuvanten Therapie unterzogen hat. Der p-Wert des Pearson Chi-Quadrat Tests beträgt 0,358.

D. DISKUSSION

Das Syndrom der multiplen malignen Tumoren wurde erstmals 1874 von Bergmann – damals noch als Seltenheit – beschrieben. Billroth lieferte 1889 hierzu erste konkrete Fallbeschreibungen [4]. Warren und Gates berichteten 1932 schon von über 1.259 in der Literatur dokumentierten Fällen multipler Tumoren [41], was zu einer Änderung der damaligen Sichtweise, es handle sich um eine Seltenheit, führte. Mittlerweile sind unzählige Studien in allen Fachbereichen zu diesem Thema durchgeführt und veröffentlicht worden.

In unserer Untersuchung wurden 1724 Patienten retrospektiv untersucht. Bei 160 Patienten (9,28%) war bis zum Aufnahmeterrain zur radikalen Prostatektomie bereits zuvor ein maligner Tumor diagnostiziert worden.

Tabelle 37: Literaturübersicht der durchgeführten Studien zum Thema Prostatakarzinom und Zweitmalignom (Kollektivgrößen und Anteil von Patienten mit Zweitmalignom)

| Autor | Jahr | Patienten (n) | Patienten mit Zweitmalignom (n / %) |
|------------------------|-------------|--------------------------|--|
| Greenberg et al [9] | 1988 | 3.675 | 220 (6,0%) |
| Kleinermann et al [18] | 1985 | 18.135 | 1.053 (5,8%) |
| Kavakani et al [17] | 1999 | 326 | 60 (18,4%) |
| Levi et al [21] | 1999 | 4.503 | 380 (5,4%) |
| Liskow et al [22] | 1984 | 146 | 24 (16,4%) |
| Lynch et al [23] | 1966 | 109 | 22 (20%) |
| McCredie et al [25] | 1996 | 23.067 | 1.096 (4,8%) |
| Muela et al [28] | 2005 | 1.202 | 67 (5,6%) |
| Osterlind et al [31] | 1985 | 19.886 | 594 (3%) |
| Pawlish et al [34] | 1997 | 9.794 | 1.151 (11,75%) |
| Teppo et al [39] | 1985 | 13.014 | 241 (1,9%) |
| <i>Eigene Daten</i> | 2005 | 1.724 | 160 (9,28%) |

In den oben aufgeführten Studien zum Thema Prostatakarzinom und Zweitmalignom wurde durchschnittlich bei 9% (1,9% - 20%) der Prostatakarzinompatienten ein Zweitmalignom festgestellt. Diese Zahl deckt sich mit dem Ergebnis unserer Untersuchung. Es scheint der Anteil der Patienten, welche an einem Zweitmalignom leiden, mit zunehmender Größe des Gesamtkollektivs kleiner zu werden. Einzige Ausnahme bildet die Studie von Pawlish et al, die trotz einer hohen Fallzahl (9794 Patienten) eine relativ hohe Inzidenz an Zweitmalignomen nachgewiesen haben.

Dabei interessierten uns insbesondere folgende Punkte:

1. Um welche Zweittumoren handelt es sich hierbei, und werden bestimmte Zweittumoren besonders häufig beobachtet?
2. Besteht zwischen den beiden Patientenkollektiven ein Unterschied in den Ausgangsbefunden zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. zwischen den präoperativen Befunden?
3. Unterscheiden sich die Befunde der Pathohistologie der Operationspräparate zwischen den beiden Kollektiven, vor allem hinsichtlich der prognostischen Parameter Tumorstadium, Differenzierungsgrad sowie hinsichtlich des Lymphknotenbefalls?
4. Haben die anamnestisch bekannten Zweittumoren einen Einfluss auf die Progression des Prostatakarzinoms bzw. auf die Überlebenszeit der betroffenen Patienten?

In unserer Untersuchung wurden unter den Zweittumoren vor allem die urogenitalen Tumoren Blasenkarzinom (23,1%) und Nierenkarzinom (13,1%), sowie colorektale Tumoren (11,3%) und das maligne Melanom (10,6%) beobachtet. Zusammen haben diese somit einen Anteil von 58,1% an allen beobachteten Zweittumoren.

Kurokawa et al konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit einem Blasenkarzinom später auch signifikant häufiger an einem Prostatakarzinom erkrankten, als in der Bevölkerung zu erwarten gewesen wäre [19].

Zum selben Ergebnis kamen auch Thellenberg et al. Sie konnten ebenfalls zeigen, dass das Risiko, nach einem Blasenkarzinom ein Prostatakarzinom zu entwickeln, signifikant erhöht ist. Außerdem stellten sie eine höhere Inzidenz des Prostatakarzinoms nach Nierenkarzinomen sowie malignen Melanomen fest [40]. Die von ihnen beschriebene erhöhte Rate an Brusttumoren konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Keiner unserer untersuchten Patienten war bisher an jenem Tumor erkrankt.

Eine erhöhte Inzidenz an Prostatakarzinomen nach bekanntem colorektalen Tumor konnten Chiang et al in ihrer Studie nachweisen. Als häufigster Zweittumor nach colorektalen Tumoren wurden in dieser Studie Lebertumoren, dicht gefolgt vom Prostatakarzinom, nachgewiesen [6].

Eine in Australien durchgeführte Studie kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, nach Blasen- und Nierenkarzinomen, colorektalen Tumoren sowie nach einem malignen Melanom signifikant erhöht ist [11].

Ursache für die hohe Koinzidenzrate der urogenitalen Tumoren könnte die Aussetzung gegenüber denselben karzinogenen Substanzen sein, welche durch glomeruläre Filtration oder tubuläre Sekretion erhöhte Konzentrationen in den ableitenden Harnwegen aufweisen [25]. Zu nennen sind hier in erster Linie Tabakrauch sowie phenazetinhaltige Schmerzmittel [13, 14, 36, 26]. Der Stellenwert des Tabakrauches bezüglich der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Adami et al [1] sowie Coughlin et al [7] konnten einen Zusammenhang nachweisen, während nach Meinung von Talami et al [38] sowie Boyle et al [5] kein Zusammenhang zwischen Tabakrauch und der Entstehung eines Prostatakarzinoms besteht. An Hand der uns vorliegenden Daten konnte diese Hypothese nicht überprüft werden.

Einige Autoren sind der Meinung, die erhöhte Rate an Prostatakarzinomen bei Patienten mit einem zuvor diagnostizierten malignen Tumor ist darauf zurückzuführen, dass während der intensiv betriebenen Diagnostik des Ersttumors bzw. im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen das Prostatakarzinom zufällig festgestellt wird [28, 11, 35]. Diese Annahme wird von ihnen mit der hohen Prävalenz des Prostatakarzinoms erklärt [35].

Sollte das Prostatakarzinom bei Patienten mit einem Zweittumor tatsächlich zufällig im Rahmen dieser Diagnostik oder der Nachsorgeuntersuchungen entdeckt werden, dann wäre zu erwarten, dass sich das Prostatakarzinom in einem weniger fortgeschrittenen Stadium als im Vergleichskollektiv befindet [17].

Auf der anderen Seite könnten Patienten mit multiplen malignen Tumoren einen Gendefekt aufweisen, welcher für deren Entstehung verantwortlich ist. Damit könnten die verschieden differenzierten Zellen generell einen ungünstigeren Differenzierungsgrad und somit eine raschere Tumorprogredienz aufweisen, was letztendlich zu einer Detektion des Prostatakarzinoms in einem fortgeschrittenerem Stadium führen müsste. Es wurden im Zusammenhang mit dem Syndrom der multiplen malignen Neoplasien schon einige Gendefekte identifiziert, allerdings schließt keines dieser Syndrome das Prostatakarzinom mit ein [32].

Um diesen Sachverhalt zu untersuchen, betrachten wir die Ergebnisse der klinischen Untersuchung sowie die Befunde der systematischen Sextantenbiopsie.

Bei der digitalen rektalen Untersuchung ist kein Unterschied in den beiden Patientengruppen festzustellen. 31,9% der Patienten ohne einen Zweittumor wurden als „nicht suspekt“, 68,1% hingegen als „suspekt“ befundet. Im Kollektiv der Patienten mit Zweittumor waren es 29,9% bzw. 70,1%. Der Pearson Chi-Quadrat Test untermauert die Annahme eines nicht signifikanten Unterschieds mit einem p-Wert von 0,620.

Auch beim transrektalen Ultraschall konnte kein Unterschied in den beiden Patientengruppen gefunden werden. Hier wurden 23,6% der Patienten ohne einen Zweittumor als „nicht suspekt“ befundet, 76,4% hatten einen „suspekten“ Befund. In der anderen Gruppe wurden 20,9% der Patienten als „nicht suspekt“, 79,1% hingegen als „suspekt“ befundet. Der Pearson Chi-Quadrat Test errechnet einen p-Wert von 0,461.

Einen besonderen Stellenwert unter den präoperativ gewonnenen Daten nimmt der PSA-Wert ein, da er direkt mit dem Tumorstadium, der Samenblaseninfiltration, dem Lymphknotenbefall, dem Gleason-Score, dem Grading, dem Resektionsstatus sowie der Kapselpenetration in Beziehung steht [8], Entitäten, die wiederum einen ungünstigeren Krankheitsverlauf erwarten lassen.

Schaut man sich die PSA-Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an, so sind mit einem Mittelwert von 13,81 (Median 7,9) im Kollektiv der Patienten ohne einen Zweittumor und einem Mittelwert von 12,50 (Median 8,6) im Kollektiv der Patienten mit einem Zweittumor keine Unterschiede festzustellen. Der durchgeführte Mann Whitney U-Test ergibt einen p-Wert von 0,733.

Ebenso verhält es sich mit den PSA-Werten, welche unmittelbar präoperativ ermittelt wurden. Hier stehen sich der Mittelwert von 10,66 (Median 7,4) beim Kollektiv ohne einen Zweittumor und der Mittelwert von 9,87 (Median 6,89) beim Kollektiv mit einem Zweitmalignom gegenüber. Der p-Wert liegt bei 0,124. Der Abfall des PSA-Wertes vom Datum der Diagnosestellung bis zum Termin der radikalen Prostatektomie ist auf eine ggf. eingeleitete Hormonvorbehandlung zurückzuführen, und beträgt in beiden Kollektiven etwa 30%.

Der gleich hohe Abfall des PSA-Wertes in beiden Gruppen kann damit erklärt werden, dass der Anteil an vorbehandelten Patienten in beiden Patientenkollektiven ebenfalls in etwa gleich hoch ist (12,9% in der Gruppe der Patienten ohne einen Zweittumor gegenüber 15,7% in der Gruppe der Patienten mit einem Zweitmalignom; p-Wert = 0,358). Patienten mit einem Zweitmalignom sprechen in unserer Untersuchung auf eine Hormontherapie also in gleichem Maße an, wie Patienten ohne ein bekanntes Zweitmalignom.

Die Anzahl der entnommenen und davon mit Tumorgewebe befallenen Stanzbiopsiezylinder ergab ebenfalls eine homogene Verteilung. In beiden Gruppen wurden im Durchschnitt 6,86 Stanzen entnommen (Median jeweils 6). In der Patientengruppe ohne einen Zweittumor waren davon durchschnittlich 3,02 Stanzen (44,02%) mit Tumorgewebe befallen, in der anderen Gruppe waren es durchschnittlich 2,97 Stanzen (43,29%). Bildet man aus der Anzahl der positiven Stanzen die Kategorien ≤ 3 bzw. ≥ 4 befallene Stanzen, beobachtet man folgende Verteilung: Im Kollektiv der Patienten ohne einen Zweittumor sind in 29,7% der Fälle mehr als

drei Stenzen befallen, im Patientenkollektiv mit einem Zweitmalignom waren es 31,9%. Ein p-Wert von 0,757 weist auch hier auf keinen statistisch signifikanten Unterschied hin.

Als nächstes möchten wir das Ergebnis der Stanzbiopsie, d.h. das vorläufige histopathologische Grading sowie den Gleason-Score, betrachten.

Alle untersuchten Patienten weisen einen hohen Anteil an G2-Tumoren in der Stanzbiopsie auf. 68,3% der Patienten ohne einen Zweittumor wurden für G2-Tumoren befundet, im Vergleichskollektiv waren es 65,6%. Auch der Anteil prognostisch ungünstiger G3-Tumoren ist in beiden Kollektiven in etwa gleich hoch. Mit 12,6% für G3 befundete Biopsien im Patientenkollektiv mit einem Zweitmalignom bzw. 12,0% im Vergleichskollektiv sind hier keine nennenswerten Unterschiede festzustellen. Der Chi-Quadrat Test errechnet einen p-Wert von 0,762.

Zu ähnlichem Ergebnis kamen die Pathologen bei der Beurteilung des Gleason-Score des Operationspräparates. Der Mittelwert beträgt in der Gruppe der Patienten mit Zweitmalignom 5,64 (Median 6), während er in der Patientengruppe ohne Zweitmalignom 5,98 (Median ebenfalls 6) beträgt. Der Mann Whitney U-Test liefert einen Wert von 0,315. Somit ist auch hier kein Unterschied zwischen den Kollektiven festzustellen.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Unter den Zweittumoren dominieren die urogenitalen Tumoren, gefolgt von colorektalen Karzinomen sowie vom malignen Melanom.

Alle Befunde der klinischen Untersuchung sowie die PSA-Werte weisen keine Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven auf. Auch die Befunde der systematischen Sextantenbiopsie waren in beiden Kollektiven gleich.

Somit ist die tumorbezogene Ausgangslage in beiden Patientengruppen als gleich einzustufen. Das heißt auch, dass Prostatakarzinome bei Patienten mit einem Zweittumor – zumindest in unserer Untersuchung – nicht in einem früheren oder späteren Stadium entdeckt werden, wie von einigen Autoren angenommen wird. Ursache hierfür könnte die heutzutage etablierte PSA-Wert Bestimmung sein, welche bei Feststellung eines erhöhten Wertes rasch zur weiteren Diagnostik Anlass gibt, und somit Prostatakarzinome heutzutage schon in einem relativ frühen Stadium entdeckt werden können. Die PSA-Wert Bestimmung führte dadurch zu einem erheblichen Anstieg der Prostatakarzinominzidenz, aber zu einem starken Rückgang ungünstiger Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt [8].

Nachdem wir die tumorspezifische Ausgangslage diskutiert haben, betrachten wir nun im Folgenden die Ergebnisse der histopathologischen Befunde.

Bei Betrachtung der aus den histopathologischen Befunden gewonnenen Informationen über das lokale Tumorstadium fällt der hohe Anteil an pT2-Stadien in beiden Kollektiven auf (68,7% in der Gruppe der Patienten ohne ein Zweitmalignom, sowie 66,7% in der Patientengruppe mit einem Zweitmalignom). Auch die Verteilung der pT3-Stadien weist mit 29,4% in ersterer Gruppe bzw. 28,9% in letzterer Gruppe keine wesentlichen Unterschiede auf. Fortgeschrittene pT4-Stadien hingegen werden unter den Patienten mit einem Zweitmalignom in 3,1% (n=5) der Fälle diagnostiziert, während es bei den Patienten der Kontrollgruppe nur 1,4% (n=21) sind. Somit werden fortgeschrittene pT4-Stadien bei Patienten mit einem Zweitmalignom mehr als doppelt so häufig diagnostiziert. Mögliche Ursache hierfür könnte die relativ geringe Fallzahl des Kollektivs der Patienten mit Zweittumor, gepaart mit einer Fehleinschätzung des pT-Stadiums durch den Pathologen, darstellen. Denn Letzteres führt somit schnell zu einer großen Änderung des Anteiles in der entsprechenden Gruppe.

Daher erfolgte noch eine Stratifizierung in die Kategorien \leq pT2 und \geq pT3, was innerhalb der Kategorien zu höheren Fallzahlen, und somit auch zur besseren Vergleichbarkeit führt. Im Kollektiv mit einem Zweittumor wurde in 67,9% der Fälle ein intrakapsuläres Karzinom (\leq pT2) festgestellt, bei 32,1% hingegen ein die Kapsel bereits penetrierendes Karzinom (\geq pT3). Im Vergleichskollektiv waren es 69,3% bzw. 30,7%. Der Chi-Quadrat Test liefert einen p-Wert von 0,728 und deutet somit auf einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Patientengruppe und Tumorstadium hin.

Kawakami et al hingegen kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Zweittumoren signifikant häufiger günstigere Stadien zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen als Patienten, die vorher noch nicht an einem Malignom erkrankt waren [17].

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Progressionswahrscheinlichkeit ist der Lymphknotenbefall. Patienten mit positivem Lymphknotenbefall haben eine deutlich erhöhte Progressionswahrscheinlichkeit [8]. Ein positiver Lymphknotenbefall wurde bei 7,6% der Patienten mit Zweitmalignom festgestellt, während es in der Vergleichsgruppe 4,7% waren. Somit weisen Patienten mit einem Zweitmalignom etwas häufiger mit Tumorgewebe befallene Lymphknoten auf. PNx-Stadien, d.h. Patienten, bei denen auf Grund der präoperativen Ausgangswerte keine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, waren hingegen in der Patientengruppe ohne einen Zweittumor etwas häufiger zu finden, so dass dies eine mögliche Erklärung der leicht unterschiedlichen Verteilung ist. Mit einem p-Wert von 0,128 beim Chi-Quadrat Test ist die unterschiedliche Verteilung jedenfalls als nicht signifikant einzustufen.

Als nächstes betrachten wir die pathologische Beurteilung des Differenzierungsgrades, also das Grading sowie den Gleason-Score.

Wie schon beim Grading der Stanzbiopsie wiesen in beiden Patientengruppen die meisten Patienten auch im endgültigen Operationspräparat ein G2-Tumor auf. In der Gruppe der Patienten mit Zweitumor sind dies 60,3% der Patienten, in der anderen Gruppe 61,0%. Auch die Verteilung der ungünstigeren G3-Tumoren ist in beiden Kollektiven homogen. Mit 26,2% in der Gruppe der Zweitmalignompatienten gegenüber 29,5% in der Vergleichsgruppe sind hier nur kleine Unterschiede festzustellen, welche sich mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests ($p=0,2$) als nicht signifikant herausstellen.

Ähnlich verhält es sich auch beim Gleason-Score. Mit einem Mittelwert von 6,01 in der Patientengruppe ohne einen Zweitumor sowie einem Mittelwert von 6,07 in der Patientengruppe mit einem Zweitumor sind auch hier nur minimale Unterschiede zu verzeichnen. Der Median liegt in beiden Gruppen bei 6. Auch hier kann mit Hilfe des Mann Whitney U- Tests kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p= 0,702$). Liskow et al konnten in einer Studie nebenbefundlich feststellen, dass Patienten mit multiplen Tumoren auch signifikant häufiger ungünstigere Gleason-Scores (≥ 8) aufzuweisen scheinen. Allerdings war in dieser Studie die Fallzahl der Patienten, bei denen der Gleason-Score bekannt war, sehr gering [22]. In unserer Untersuchung hingegen kamen wir zum selben Ergebnis wie Kawakami et al [17], die diesbezüglich keine Unterschiede in den beiden Patientengruppen nachweisen konnten.

Zusammengefasst kann man sagen, dass der Differenzierungsgrad keine signifikanten Unterschiede in den beiden Patientengruppen aufweist.

Sowohl der einseitige als auch der beidseitige Befall der Samenblasen fällt in beiden Patientengruppen ebenfalls ähnlich aus. Ein einseitiger Samenblasenbefall war bei 6,3% der Patienten mit Zweitmalignom nachzuweisen, in der Vergleichsgruppe waren es 5,9%. Ein beidseitiger Samenblasenbefall wurde bei 7,0% der Patienten in ersterer Gruppe dokumentiert, in der Kontrollgruppe waren es 6,2%. Dabei handelt es sich jeweils um nicht-signifikante Unterschiede. Der Chi-Quadrat Test errechnet einen p-Wert von 0,906.

Schauen wir uns nun den Grad der Lymphbahneninfiltration an. Bei 86,2% der Patienten mit einem Zweitumor konnte keine Lymphbahneninfiltration festgestellt werden, in der Vergleichsgruppe waren es 92,6%. Eine minimale Infiltration der Lymphbahnen konnte bei 3,7% der Patienten mit Zweitmalignom gefunden werden, in der anderen Gruppe waren es 2,1%. Eine ausgeprägte Lymphbahneninfiltration wurde bei 10,1% der Patienten mit Zweitumor dokumentiert, fast doppelt so viel wie im Vergleichskollektiv – hier waren es nur 5,2%. Bildet man nun die Kategorien „kein Befall“ und „Befall“, so lässt sich ein Befall der

Lymphbahnen im Kollektiv der Zweitmalignompatienten in 13,8% der Fälle finden, in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne einen Zweittumor sind es hingegen nur 7,3%. Der Chi-Quadrat Test weist mit einem p-Wert von 0,018 auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen hin. Da ein stärkerer Befall der Lymphbahnen mit Tumorzellen ebenfalls mit einem höheren Anteil an positiven Lymphknoten einhergehen müsste, was in unserer Auswertung aber nicht festgestellt werden konnte, handelt es sich hierbei höchst wahrscheinlich jedoch nur um einen scheinbaren Zusammenhang zwischen Patientengruppe und Lymphbahneninfiltration.

Nach Kategoriebildung bei der Perineuralscheideninvasion in „kein Befall“ und „Befall“ konnte im Kollektiv der Zweitmalignompatienten bei 45,3% der Patienten ein Perineuralscheidenbefall festgestellt werden, im Vergleichskollektiv waren es mit 39,9% etwas weniger. In ersterer Gruppe war dieser Befall bei 34,2% der Patienten ausgeprägt, im Vergleichskollektiv der Patienten ohne einen Zweittumor waren es hingegen nur 25,4%. Der durchgeführte Chi-Quadrat Test errechnete einen p-Wert von 0,106 und konnte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen.

Letzter Parameter, welcher bei positivem Ergebnis mit einer deutlich höheren Progressionsrate, und vor allem mit einer deutlich höheren Lokalrezidivrate einhergeht, ist der Resektionsstatus. In unserer Untersuchung konnte bei 75,9% der Patienten mit einem Zweitmalignom eine R0-Resektion durchgeführt werden, d.h. die Schnittländer waren tumorfrei. Im Vergleichskollektiv waren es mit 75,2% nur unwesentlich weniger. 22,2% R1-Resektionen in der Patientengruppe mit Zweitmalignom stehen den 21,8% R1-Resektionen in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne ein Zweitmalignom gegenüber – der Unterschied ist also auch nur minimal. Der Chi-Quadrat Test stützt die Annahme eines nicht signifikanten Unterschiedes mit einem p-Wert von 0,962.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Nach ausführlicher Diskussion aller histopathologischen Befunde des Operationspräparats lässt sich feststellen, dass es mit Ausnahme der Lymphbahneninfiltration keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven gibt. Der Lymphknotenbefall, ein wichtiger Marker für eine mit hoher Sicherheit bereits stattgefundene Metastasierung, war in beiden Gruppen gleich stark ausgeprägt, so dass dem unterschiedlichen Befall der Lymphbahnen zumindest keine klinische Relevanz zuzurechnen ist.

Letzter Punkt, den es noch zu diskutieren gilt, sind die Progressionsraten sowie die Überlebensraten der beiden Kollektive.

Das PSA-freie Überleben wurde definiert als ein Anstieg des PSA-Wertes über 0,5 ng/ml, und weist zwischen den beiden Kollektiven keine Unterschiede auf. Nach 10 Jahren sind in beiden Gruppen noch ca. 70% der Patienten progressionsfrei.

Auch das lokalrezidivfreie Überleben unterscheidet sich, wie der gleiche Anteil an R0 bzw. R1-Resektionen in beiden Gruppen erwarten lässt, in beiden Patientengruppen nicht. Nach 10 Jahren waren bei über 90% der Patienten beider Kollektive keine Lokalrezidive festzustellen.

Ebenso verhält es sich beim metastasenfrem Überleben der Patienten. In beiden Patientengruppen war kein Unterschied im Lymphknotenbefall festzustellen, so dass auch das metastasenfrem Überleben in beiden Patientengruppen gleiche Ergebnisse liefern sollte. Diese Annahme konnte durch die Kaplan-Meier-Analyse bestätigt werden. Ungefähr 90% der Patienten in beiden Kollektiven waren nach 10 Jahren frei von Tumormetastasen.

Vorletzter Diskussionspunkt ist die prostatakarzinomspezifische Mortalität. An Hand der Kaplan-Meier-Analyse kann gezeigt werden, dass mit 0,3% im Kollektiv der Patienten mit Zweittumor sowie 1,2% der Patienten ohne Zweittumor nur ein sehr kleiner Anteil der Patienten tatsächlich am Prostatakarzinom verstirbt. Der Log Rank Test ergibt einen p-Wert von 0,617 , und weist somit auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen hin.

Zuletzt haben wir noch das Gesamtüberleben der beiden Patientenkollektive untersucht. Im Gegensatz zu allen anderen Überlebenskurven konnte hier ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Der p-Wert des Log Rank Tests ist $< 0,001$. Nach 10 Jahren leben noch ca. 65% der Patienten mit einem Zweittumor, während es im Vergleichskollektiv der Patienten ohne einen Zweittumor noch über 90% sind. Zwar sind die Patienten mit Zweittumor im Durchschnitt um 2 Jahre älter, dies alleine kann jedoch nicht als Erklärung für die starke Abweichung der Überlebenskurven herangezogen werden. Daher haben wir die Überlebenskurve der Patienten mit Zweitmalignom nach den verschiedenen Tumoren aufgeschlüsselt, um zu untersuchen, ob die ungünstigere Kurve dieser Patientengruppe eventuell durch bestimmte Tumoren in besonderem Maße hervorgerufen wird. Hier konnten wir allerdings keine großen Unterschiede der Überlebenskurven feststellen, so dass davon auszugehen ist, dass alle Zweittumoren die Überlebenskurve der betroffenen Patienten etwa im selben Maße beeinflussen.

Kawakami et al konnten in ihrem Patientenkollektiv hingegen keinen Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen feststellen. Allerdings war hier die Ausgangssituation der

beiden Kollektive nicht identisch, da Patienten mit einem Zweittumor wesentlich günstigere Tumorstadien aufwiesen.

Die letztendliche Todesursache wurde in den Patientenakten nicht dokumentiert, so dass hier keine Aussage darüber getroffen werden kann.

Ebenso konnten Kawakami et al in ihrer Studie zeigen, dass bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem Zweittumor das Überleben in hohem Maße von der Prognose des Zweittumors und nicht von der des Prostatakarzinoms abhängt [17]. Dies ist zwar auch in unserem Patientenkollektiv wahrscheinlich, kann allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Die geringe prostataspezifische Sterblichkeit in unserem Kollektiv stützt jedoch diese Hypothese.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Ein Zweittumor hat keinen Einfluss auf die Progressionsrate des Prostatakarzinoms. Auch das rezidiv- und metastasenfreie Überleben ist unabhängig vom Vorhandensein eines Zweittumors.

Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs mit einem Zweitmalignom ist signifikant geringer als das der Kontrollgruppe. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist die Prognose des Zweitmalignoms lebenslimitierend. Diese Hypothese kann allerdings im Rahmen dieser Arbeit auf Grund von fehlender Aktenlage nicht endgültig geklärt werden. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität jedenfalls hat sich in beiden Kollektiven als sehr gering herausgestellt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden Akten von Patienten mit Prostatakarzinom, welche sich zwischen 1986 - 2005 an der Urologischen Klinik der Technischen Universität München einer radikalen Prostatektomie unterzogen, untersucht. Das in die Auswertung aufgenommene Gesamtkollektiv umfasst 1724 Patienten. Bei 160 (9,28%) dieser Patienten konnte anamnestisch bei der Patientenaufnahme bereits ein anderer maligner Tumor eruiert werden. Bei den übrigen 1564 Patienten handelt es sich bei dem diagnostizierten Prostatakarzinom um den ersten malignen Tumor.

Untersucht wurde in dieser retrospektiven Arbeit, in wie fern sich ein bereits vorhandenes Malignom auf die präoperativen Befunde, auf die Histopathologie des resezierten Prostatakarzinoms, auf dessen Progression sowie auf das Überleben des betroffenen Patienten auswirkt.

Bei den klinischen Befunden sowie den präoperativ untersuchten Daten konnten zwischen den Patientengruppen keine Unterschiede festgestellt werden. Das bedeutet, dass sich die Tumorstadien am Diagnosedatum beider Patientenkollektive nicht unterscheiden.

Auch die Pathohistologie der Operationspräparate weisen keine Unterschiede auf. Ein Zweitmalignom geht also nicht mit ungünstigeren Parametern wie fortgeschrittenem Tumorstadium, Lymphknotenbefall und schlechteren Differenzierungsgrad einher.

In den untersuchten Überlebenskurven konnte ein Unterschied der beiden Kollektive im Bezug auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Lebenslimitierend scheint das Zweitmalignom zu sein. Diese Hypothese kann aber an Hand der vorliegenden Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität jedenfalls ist in beiden Kollektiven mit weniger als 2% als gleich und gering einzustufen. Nach Betrachtung der Überlebenskurve der Patientengruppe mit Zweitmalignom konnten wir nach Gruppierung in Zweittumoren feststellen, dass alle Zweitmalignome die ungünstigere Überlebenskurve dieser Patienten in etwa gleichem Maße beeinflussen.

F. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: WHO-Grading nach Mostofi

Tabelle 2: Natürlicher Krankheitsverlauf bei unbehandelten Prostatakarzinompatienten [3]

Tabelle 3: Übersicht der lokalen Tumorstadien des Prostatakarzinoms

Tabelle 4: Übersicht der N-Kategorie (Lymphknotenbefall)

Tabelle 5: Übersicht der M-Kategorie (Metastasierung)

Tabelle 6: Tabellarische Übersicht aller Zweittumoren und deren Häufigkeitsverteilung

Tabelle 7: Altersvergleich der Patientengruppen (Angaben in Jahren)

Tabelle 8: Übersicht der PSA-Werte bei Diagnosestellung und präoperativ (Angaben in ng/ml)

Tabelle 9: Übersicht der Anzahl und prozentualen Verteilung der DRU-Befunde

Tabelle 10: Übersicht der Anzahl und prozentualen Verteilung der TRUS-Befunde

Tabelle 11: Übersicht und prozentuale Verteilung des Vorbehandlungsstatus der Patienten

Tabelle 12: Anzahl der entnommenen Stenzen und der davon mit Tumor befallenen Stenzen

Tabelle 13: Übersicht des histologischen Gradings der Prostatabiopsie

Tabelle 14: Übersicht des Gleason-Score der Prostatabiopsie gruppiert nach Kollektiven

Tabelle 15: Übersicht über das lokale Tumorstadium gruppiert nach T-Stadien

Tabelle 16: Übersicht über das lokale Tumorstadium gruppiert nach Stadien und Gruppen

Tabelle 17: Übersicht über den Lymphknotenbefall gruppiert nach dem pN-Stadium

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung des histologischen Gradings des entfernten Prostatagewebes

Tabelle 19: Übersicht des Gleason-Score des Resektates nach Gruppen sortiert

Tabelle 20: Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Samenblaseninfiltration

Tabelle 21: Übersicht über die Lymphbahneninfiltration nach Patientengruppen sortiert

Tabelle 22: Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Perineuralscheideninvasion

Tabelle 23: Übersicht des Resektionsstatus des Primärtumors nach Patientengruppen sortiert

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der entnommenen und befallenen Lymphknoten

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Ergebnisse der digital rektalen Untersuchung (DRU) nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Ergebnisse der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 27: Anzahl und prozentuale Verteilung positiver Stanzzyylinder bei der systematischen Prostatabiopsie nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung des Grading der Stanzbiopsien nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen pT-Stadien nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des pN-Stadiums nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 32: Häufigkeitsverteilung der Perineuralscheideninvasion nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Lymphbahneninfiltration nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung des Samenblasenbefalls nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung des Gradings des Operationspräparats nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nach Patientengruppen und Prozent

Tabelle 37: Literaturübersicht der durchgeführten Studien zum Thema Prostatakarzinom und Zweitmalignom (Kollektivgrößen und Anteil von Patienten mit Zweitmalignom)

G. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Grafische Darstellung der untersuchten Patientengruppen

Abbildung 2: Grafische Darstellung der Verteilung der Zweittumoren in der Gruppe der Patienten mit positiver Malignomanamnese

Abbildung 3: Histogramm Altersverteilung des Gesamtkollektives

Abbildung 4: PSA-Werte bei Diagnosestellung im Vergleich Patienten mit vs. Patienten ohne Zweitmalignom

Abbildung 5: Grafische Darstellung des Vorbehandlungsstatus der Patienten (Angaben in Prozent)

Abbildung 6: Grafische Darstellung der Verteilung der G-Stadien (Angaben in Prozent)

Abbildung 7: Grafische Übersicht der lokalen Tumorstadien (Angaben in Prozent)

Abbildung 8: Grafische Darstellung der N-Kategorie (Angaben in Prozent)

Abbildung 9: Grafische Übersicht der Lymphbahneninfiltration (Angaben in Prozent)

Abbildung 10: Grafische Übersicht der Perineuralscheideninfiltration (Angaben in Prozent)

Abbildung 11: Progresswahrscheinlichkeit für PSA (Angaben in Prozent)

Abbildung 12: Grafische Darstellung des lokalrezidivfreien Überlebens

Abbildung 13: Grafische Darstellung des metastasenfrem Überlebens

Abbildung 14: Grafische Darstellung der prostataspezifischen Mortalität in Form einer Kaplan-Meier-Kurve

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens beider Kollektive

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens des Zweittumorkollektivs, kategorisiert nach Tumoren

Abbildung 17: Altersvergleich nach Patientengruppen

Abbildung 18: PSA-Werte bei Diagnosestellung nach Patientengruppen

Abbildung 19: PSA-Werte präoperativ nach Patientengruppen

Abbildung 20: Gleason-Score der entnommenen Stanzen nach Patientengruppen

Abbildung 21: Gleason-Score des Operationspräparates nach Patientengruppen

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Adami HO**, Bergstrom R, Engholm G, Nyren O, Wolk A, Ekborn A
A prospective study of smoking and risk of prostate cancer
Int J Cancer 67 (1996); 764-768
2. **Adolphs HD**
Screening- Diagnostik und Ausschlußdiagnostik urologischer Tumoren.
Prostatakarzinom – rektale Palpation mit hoher Sensitivität
Therapiewoche 41, 12 (1991); 735-740
3. **Altwein JE**
Prostatakarzinom
In: Uroonkologie
Rübben H / Springer-Verlag 3. Auflage; 169-220
4. **Billroth CT**
Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie, in 51 Vorlesungen:
Ein Handbuch für Studierende und Ärzte
1889 / Reimer-Verlag; 908
5. **Boyle P**, Maissonneuve P, Napalkov P
Urological cancers: an epidemiological overview of a neglected problem
J Epidemiol Biostat 2 (1997); 125-145
6. **Chiang JM**, Yeh CY, Changhien CR, Chen JS, Tang WS, Fan CW
Clinical features of second other-site primary cancers following sporadic colorectal
cancer patients — a hospital-based study of 3.722 cases
Hepato-gastroenterology 51 (2004); 1341-1344
7. **Coughlin SS**, Neaton J, Sengupta A
Cigarette smoking as a predictor of death from prostate cancer in 348.874 men screened
for the Multiple Risk Factor Intervention Trial
Am J Epidemiol 143 (1996); 1002-1006
8. **Freeland SJ**, Mangold LA, Walsh P, Partin AW
The prostatica specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and
biochemical progression following radical prostatectomy
J Urol 174 (2005); 1276-1281

- 9. Greenberg RS, Rustin ED, Scott W**
Risk of genitourinary malignancies after cancer of the prostate
Cancer 66 (1988); 396-401
- 10. Haukas S, Roervik J, Halvorsen OJ**
When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnoses, untreated prostate cancer?
Br J Urol 79; 770-776
- 11. Heard A, Roder D, Luke C**
Multiple primary cancers of separate organ sites: implications for research and cancer control (Australia)
Cancer Causes & Control Volume 16; 475-481
- 12. Hugland H**
Das Prostatakarzinom
In: Urologie
Hautmann R, Hugland H / Springerverlag 2. Auflage; 237-253
- 13. Jensen OM, Knudsen JB, McLaughin JK, Sorensen BL**
The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposure
Int J Cancer 41 (1988); 557-561
- 14. Jensen OM, Knudsen JB, Tomasson H, Sorensen BL**
The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of analgetics
Int J Cancer 44 (1989), 965-968
- 15. Jurincic-Winkler CD, Klippel KF**
Das Prostatakarzinom – eine Übersicht
Uroscop 7,1 (1991); 5-12
- 16. Kaplan ID, Bagshaw MA, Cox CA**
Radiotherapy for incidental adenocarcinoma of the prostate
In: Incidental carcinoma of the prostate
Altwein JE, Faul P, Schneider W / Springer-Verlag; 167-168

- 17. Kawakami S**, Fukui I, Yonese J, Ueda T, Ohno Y, Tsuzuki M, Kawai T
Multiple Primary Malignant Neoplasms Associated with Prostate Cancer in 312
Consecutive Cases
Urol Int (59) 1997; 243-247
- 18. Kleinermann RA**, Liebermann JV, Li FP
Second cancer following cancer of the male genital system in Connecticut
J Natl Cancer Inst Monogr (1985); 139-147
- 19. Kurokawa K**, Ito K, Yamamoto T, Takechi H, Miyamoto S, Suzuki K, Yamanaka H
Comparative study on the prevalence of clinically detectable prostate cancer in patients
with and without bladder cancer
Urology 63; 268-272
- 20. Landis SH**, Murray T, Bolden S
Cancer Statistics
CA Cancer J Clin 48; 6-29
- 21. Levi F**, Randimbison L, Te VC, Erler G, Vecchia C
Second Primary Tumors after Prostate Carcinoma
Cancer 86 (1999); 1567-1570
- 22. Liskow AS**, Romas N, Ozello L, Suarez R, Veenema R, Chang CH
Multiple Primary Tumors in Association With Prostatic Cancer
Cancer 54 (1984); 2549-2555
- 23. Lynch HT**, Harris RE, Organ CH
The surgeon, genetics and cancer control: The cancer family 1967 syndrome
Ann Surg 185 (1977); 435-440
- 24. Mark DH**
Mortality of patients after radical prostatectomy: Analysis of recent medicare claims
J Urol 152 (1994); 896-898
- 25. McCredie M**, MacFariane GJ, Stewart J, Coates M
Second primary cancers following cancers of the kidney and prostate in New South
Wales (Australia)
Cancer Causes Control (1996); 337-344

- 26. McCredie M; Stewart JH**
Risk factors for kidney cancer in New South Wales I. Cigarette smoking
Eur J Cancer 52 (1999); 254-257
- 27. Mersdorf A, Kramer W, Jonas D**
Anatomie der Prostata
In: Urologie
Hautmann R, Huland H / Springer-Verlag 2. Auflage; 18-19
- 28. Muela MA, Jorquera PF, Malagón RR, Ribas Arino MT, Muñoz RM:**
Multiple malignant neoplasms in patients with prostate tumours in the health district of Leon
Anales de medicina interna Volume 22; 9-14
- 29. Myers RB, Srivastava S, Oelschläger DK, Grizzle WE**
Expression of p160 erb B-3 and p185 erb B-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma
J Natl Cancer Inst 86; 1140-1145
- 30. Olsson CA, Babayan R, De-Vere WR**
Surgical management of stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs. radiotherapy
Urology 25 (1985); 30-35
- 31. Osterlind A, Rorth M, Prener A**
Second Cancer following cancer of the male genital system in Denmark
J Natl Cancer Inst Monogr (1985); 341-347
- 32. Pandha HS, Waxman J**
Multiple Primary Cancers in Association with Prostate Cancer
Cancer Surveys 23 (1995); 235-246
- 33. 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

- 34. Pawlish** KS, Schottenfeld D, Severson R, Montie JE
Risk of multiple primary cancers in prostate cancer patients in the Detroit Metropolitan Area: A retrospective cohort study.
Prostate 33 (1997);
- 35. Ray** P, Guinan P, Sharifi R, Moull K, Shaw M
Prostate Cancer and the Multiple Primary Malignant Neoplasm Syndrome
The Prostate 4 (1983); 513-522
- 36. Ross** RK, Paganini-Hill A, Landolph J, Gerking V, Henderson BE
Analgetics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter
Cancer Res 49 (1989); 1045-1048
- 37. Smith** JR, Freije D, Carpten JD
Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search
Science 274; 1371-1374
- 38. Talamini** R, Franceschi S, La Vecchia C, Guarneri S, Negri E
Smoking habits and prostate cancer: a case-control study in Northern Italy
Prev Med 22 (1993); 400-408
- 39. Teppo** L, Pukkala E, Saxen E
Multiple Cancer – an epidemiological exercise in Finland
J Natl Cancer Inst (1985); 207-217
- 40. Thellenberg** C, Malmer B, Tavelin B, Grönberg H
Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer.
J Urol 169; 1345-1348
- 41. Warren** S, Gates O
Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study
Am J Cancer 16; 1358-1414

I. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hartung, ehemaliger Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, für die schnelle und reibungslose Vermittlung der vorliegenden Dissertation.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Roger Paul, ehemaliger leitender Oberarzt in der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, für die Überlassung des überaus interessanten Themas bedanken. Seine vorbildliche Betreuung und Erreichbarkeit während der gesamten Zeit der Fertigstellung war eine unerlässliche Hilfe.

Des Weiteren bedanke ich mich beim Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München, insbesondere bei Frau Regina Hollweck, für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bischoff, Facharzt für Urologie in Backnang, für seine Hilfe bei der Vermittlung der vorliegenden Arbeit sowie für seine ausführliche Einführung in das Schreiben wissenschaftlicher Arbeiten.

Natürlich bedanke ich mich auch bei meinem Großvater Studiendirektor Fritz Kübler für die Korrekturlektüre und für die grammatikalischen sowie stilistischen Verbesserungsvorschläge.

München, im Juli 2007

Michael Kübler