

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

**Einfluss benigner Prostatadrüsen am Absetzungsrand der Harnröhre nach  
radikaler Prostatovesiculektomie auf das Überleben von  
Prostatakarzinompatienten.**

Mathias Hoppmann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. R. Hartung
2. Priv.-Doz. Dr. U. R. Treiber

Die Dissertation wurde am 28.04.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die  
Fakultät für Medizin am 15.06.2005 angenommen.

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der  
Technischen Universität München  
Klinikum Rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Hartung)

**Einfluss benigner Prostatadrüsen am  
Absetzungsrand der Harnröhre  
nach radikaler Prostatovesiculektomie auf das  
Überleben von Prostatakarzinompatienten.**

Mathias Hoppmann

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Die Prostata</b>	<b>1</b>
1.1.1. Anatomie.....	1
1.1.2. Aufbau, Histologie und Innervation.....	2
1.1.3. Funktion der Prostata.....	4
1.1.4. Hormonelle Regulation.....	5
1.1.4.1. -Testosteron.....	5
1.1.4.2. -Östrogene.....	5
1.1.4.3. -Prolaktin.....	5
<b>1.2. Das Prostatakarzinom</b>	<b>6</b>
1.2.1. Epidemiologie.....	6
1.2.2. Karzinogenese.....	7
1.2.3. Tumorbiologie.....	8
1.2.4. Pathologie.....	10
1.2.4.1. Klassifikation der Prostatakarzinome.....	10
1.2.4.2. Grading.....	11
1.2.4.3. Formen des Prostatakarzinoms.....	12
1.2.4.3.1. - klinisch manifestes Prostatakarzinom.....	12
1.2.4.3.2. - inzidentielles Prostatakarzinom.....	12
1.2.4.3.3. - okkultes Prostatakarzinom.....	12
1.2.4.3.4. - latentes Prostatakarzinom.....	12
1.2.5. Prostatakarzinomdiagnostik.....	13
1.2.5.1. Digital-rektale Untersuchung (DRE).....	13
1.2.5.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA).....	14
1.2.5.3. PSA-Density.....	15
1.2.5.4. PSA-Velocity.....	15
1.2.5.5. Freies PSA.....	15
1.2.5.6. Sonographie.....	16
1.2.5.7. Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	16
1.2.5.8. Ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata.....	17
1.2.5.9. Computertomographie und Magnetresonanztomographie.....	18
1.2.5.10. Knochenszintigraphie und Röntgenaufnahmen.....	18
1.2.6. Staging.....	19
1.2.7. Therapie des Prostatakarzinoms.....	20
1.2.7.1. Radiotherapie.....	20
1.2.7.1.1. - Teletherapie und Brachytherapie.....	21
1.2.7.2. Operative Verfahren.....	21
1.2.7.2.1. - Radikale Prostatovesiculektomie.....	21

## 2. Material und Methoden 23

<b>2.1.</b>	<b><u>Ziel der Arbeit</u></b>	<b>23</b>
<b>2.2.</b>	<b><u>Patientengut</u></b>	<b>23</b>
<b>2.2.1.</b>	<b>Gruppenunterteilung.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2.1.1.</b>	Gruppe A.....	24
<b>2.2.1.1.1.</b>	- Untergruppe A1.....	24
<b>2.2.1.1.2.</b>	- Untergruppe A2.....	24
<b>2.2.1.1.3.</b>	- Untergruppe A3.....	24
<b>2.2.1.1.4.</b>	- Untergruppe A4.....	24
<b>2.2.1.1.5.</b>	- Untergruppe A5.....	24
<b>2.2.1.1.6.</b>	- Untergruppe A6.....	24
<b>2.2.1.2.</b>	Gruppe B und Untergruppen B1/B2.....	25
<b>2.2.1.3.</b>	Gruppe C und Unterguppen C1/C2.....	25

## 3. Ergebnisteil 26

<b>3.1.</b>	<b><u>Statistische Auswertung</u></b>	<b>26</b>
<b>3.2.</b>	<b><u>Erfasste Patientendaten</u></b>	<b>26</b>
<b>3.3.</b>	<b><u>Kontinuierliche Werte</u></b>	<b>27</b>
<b>3.3.1.</b>	<b>Alter.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.2.</b>	<b>Präoperatives PSA.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.2.1.</b>	Präoperatives PSA für Gruppe B.....	27
<b>3.3.2.2.</b>	Präoperatives PSA für Gruppe C.....	28
<b>3.3.2.3.</b>	Präoperatives PSA für Gruppe A.....	29
<b>3.3.3.</b>	<b>Präoperatives TRUS-Gewicht.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3.3.1.</b>	Präoperatives TRUS-Gewicht für Gruppe B.....	30
<b>3.3.3.2.</b>	Präoperatives TRUS-Gewicht für Gruppe C.....	31
<b>3.3.4.</b>	<b>Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.4.1.</b>	Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe B.....	32
<b>3.3.4.2.</b>	Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe C.....	32
<b>3.3.4.3.</b>	Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe A .....	33
<b>3.3.5</b>	<b>Histologisches Gewicht.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3.5.1.</b>	Histologisches Gewicht der Gruppe B.....	34
<b>3.3.5.2.</b>	Histologisches Gewicht der Gruppe C.....	35

Fortsetzung 3. Ergebnisteil	Seite
<b>3.4.    <u>Kategorische Werte</u></b>	<b>36</b>
3.4.1. <b>Prostatadrüsen am Apex (Gruppe C) in Abhängigkeit..... vom Resektionsstatus (Gruppe B)</b>	<b>36</b>
3.4.2. <b>Tumorstadium nach der pT97 Klassifikation.....</b>	<b>37</b>
3.4.2.1.    Tumorstadium nach der pT97 Klassifikation für Gruppe B.....	37
3.4.2.2.    Tumorstadium nach der pT97 Klassifikation für Gruppe C.....	38
3.4.3. <b>Samenblasenbefall.....</b>	<b>39</b>
3.4.3.1.    Samenblasenbefall der Gruppe B.....	39
3.4.3.2.    Samenblasenbefall der Gruppe C.....	40
3.4.4. <b>Lymphbahnbefall.....</b>	<b>41</b>
3.4.4.1.    Lymphbahnbefall der Gruppe B.....	41
3.4.4.2.    Lymphbahnbefall der Gruppe C.....	42
3.4.5. <b>Perineuralscheidenbefall.....</b>	<b>43</b>
3.4.5.1.    Perineuralscheidenbefall der Gruppe B.....	43
3.4.5.2.    Perineuralscheidenbefall der Gruppe C.....	44
3.4.6. <b>PSA bei Diagnose.....</b>	<b>45</b>
3.4.6.1.    PSA bei Diagnose für Gruppe B.....	45
3.4.6.2.    PSA bei Diagnose für Gruppe C.....	46
3.4.7. <b>Intraoperative Nervschonng.....</b>	<b>47</b>
3.4.7.1.    Intraoperative Nervschonung für Gruppe B.....	47
3.4.7.2.    Intraoperative Nervschonung für Gruppe C.....	48
3.4.8. <b>Grading.....</b>	<b>49</b>
3.4.8.1.    Grading für Gruppe B.....	49
3.4.8.2.    Grading für Gruppe C.....	50
3.4.9. <b>Gleasonscore.....</b>	<b>51</b>
3.4.9.1.    Gleasonscore für Gruppe B.....	51
3.4.9.2.    Gleasonscore für Gruppe C.....	52
3.4.10. <b>Präoperative digital-rektale Untersuchung.....</b>	<b>53</b>
3.4.10.1.   Präoperative digital-rektale Untersuchung für Gruppe B.....	53
3.4.10.2.   Präoperative digital-rektale Untersuchung für Gruppe C.....	54
3.4.11. <b>Methode der Harnröhrenstumpfpräparation.....</b>	<b>55</b>
3.4.11.1.   Methode der Harnröhrenstumpfpräparation für Gruppe B.....	56
3.4.11.2.   Methode der Harnröhrenstumpfpräparation für Gruppe C.....	57
<b>3.5.    <u>Vergleichende Statistik</u></b>	<b>58</b>
3.5.1. <b>Kaplan-Meier-Überlebensraten und Log-Rank-Test.....</b>	<b>58</b>
3.5.2. <b>Eventanalyse für das Ereignis PSA.....</b>	<b>59</b>
3.5.2.1.    Eventanalyse für das Ereignis PSA für die Gruppe B.....	59
3.5.2.2.    Eventanalyse für das Ereignis PSA für die Gruppe C.....	60
3.5.2.2.    Eventanalyse für das Ereignis PSA für die Gruppe A.....	62

<b>Fortsetzung 3. Ergebnisteil</b>	<b>Seite</b>
<b>3.5.3. Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv.....</b>	<b>64</b>
3.5.3.1. Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe B.....	64
3.5.3.2. Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe C.....	65
<b>3.5.4. Eventanalyse für das Ereignis Metastasen.....</b>	<b>67</b>
3.5.4.1. Eventanalyse für das Ereignis Metastasen für Gruppe B.....	67
3.5.4.2. Eventanalyse für das Ereignis Metastasen für Gruppe C.....	68
<b>3.5.5. Überlebensanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches Überleben</b>	<b>70</b>
3.5.5.1. Überlebensanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches.....	70
Überleben für Gruppe B	
3.5.5.2. Überlebensanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches.....	71
Überleben für Gruppe C	
<b>3.5.6. Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben.....</b>	<b>73</b>
3.5.6.1. Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben der Gruppe B.....	73
3.5.6.2. Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben der Gruppe C.....	74
<b>3.6. <u>Coxregressionen</u></b>	<b>76</b>
3.6.1. Coxmodell für das Gesamtüberleben.....	77
3.6.2. Coxmodell für das Lokalrezidiv.....	79
3.6.3. Coxmodell für den PSA-Anstieg.....	80
<b><u>4. Diskussion</u></b>	<b>83</b>
4.1. <u>Kontinuierliche und kategoriale Werte</u>	83
4.2. <u>Kaplan-Meier-Kurven</u>	88
4.3. <u>Coxmodell</u>	89
<b><u>5. Zusammenfassung</u></b>	<b>92</b>
<b><u>6. Literaturverzeichnis</u></b>	<b>94</b>
<b><u>7. Anhang</u></b>	<b>100</b>
7.1. <u>Tabellenverzeichnis</u>	100
7.2. <u>Abbildungsverzeichnis</u>	102

8. Danksagung 103

---

9. Lebenslauf 104

---

Meiner Familie in voller Dankbarkeit

# 1. Einleitung

---

Mit zunehmendem Alter der Bevölkerung hat sich das Prostatakarzinom inzwischen zum zweithäufigsten malignen Tumorleiden des Mannes entwickelt (26). Das Prostatakarzinom ist in Amerika sogar der häufigste diagnostizierte Tumor und übertrifft damit bereits das Bronchialkarzinom, das lange an der Spitze der Tumorleiden stand.

In den Industrieländern stellt das Karzinom der Prostata die zweithäufigste Todesursache dar. Weltweit gerechnet ist das Prostatakarzinom die fünfthäufigste Todesursache. Es wurde hinsichtlich Morbidität als auch Mortalität des Prostatakarzinoms in den vergangenen Jahren eine steigende Tendenz beobachtet.

Eine Therapieoption des lokalisierten Prostatakarzinoms ist nach verschiedenen Studien die radikale Prostatektomie (30; 31).

In der Literatur finden sich Quellen, deren Autoren anhand ihrer Untersuchungen die Meinung vertreten, einen frühen postoperativen PSA-Anstieg bei Patienten, die sich einer radikalen retropubischen Prostatektomie wegen eines Prostatakarzinoms unterziehen mussten, dadurch erklären zu können, dass zurückgelassene benigne Prostatadrüsen die Ursache sein könnten.

Bob Djavan et al. geht noch weiter und behauptet, dieser, durch benignes Prostatagewebe verursachte PSA-Anstieg könne bei vielen Patienten mit pT2-Tumoren letztlich zu falschen Nachbehandlungen führen. Deren Durchführung sei demnach unnötig, da bei ihnen fälschlicher Weise ein biochemisches Rezidiv resultiere (12).

Ravery V. beschreibt in seiner Publikation, dass, wenn Biopsien an der Anastomose tumorfrei sind und es zu einem PSA-Anstieg kommt, dieser üblicherweise von einem residualen Tumor ausgeht (33). Er beschreibt aber auch Fälle, in denen der Tumor in toto entnommen wurde, bei denen die Schnittkanten am Präparat unversehrt geblieben sind und ein PSA-Anstieg nur durch benignes Prostatagewebe zu erklären ist. Demnach, so Ravery, müsste nach der Mehrheit der Veröffentlichungen, die einen PSA-Anstieg nur einem Rezidiv oder Tumorresiduen zuordnen, die gemessenen PSA-Werte bei ausreichend therapierten Patienten ein biochemischer Irrtum sein.

Das Ziel dieser Arbeit soll sein, anhand eigener Untersuchungen einen möglichen Aufschluss über die Frage zu geben, ob Patienten mit benignen Prostatadrüsen am Absetzungsrand eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten ohne Prostatadrüsen am Absetzungsrand haben. Ferner soll diese Arbeit anhand der Daten Zusammenhänge aufweisen, die eine Vorhersagbarkeit von Prostatadrüsen am Apex erlauben.

## **1.1 Die Prostata**

Zur Verdeutlichung und zum besseren Verständnis dieser Arbeit wird zunächst auf die Anatomie der Prostata und ihrer Feinstruktur eingegangen, um im Anschluss daran zusätzlich die Funktion und die hormonelle Regulation zu erläutern.

### **1.1.1 Anatomie**

Die Prostata, auch als Vorsteherdrüse bekannt (nach Prostates = gr. Vorsteher), ist Teil der männlichen Geschlechtsorgane. Sie bildet zusammen mit den Hoden (Testes), den Nebenhoden (Epididymidis), den Samenleitern (Ductus deferentes), den Bläschendrüsen (Glandulae seminales) und den Bulbourethraldrüsen (Glandulae bulbourethrales) eine funktionelle Einheit. Die Prostata erreicht bis zur Geschlechtsreife die Größe einer Kastanie und kann bis zu 20 Gramm schwer werden.

Topographisch grenzt die Prostata mit ihrer Basis an den Blasengrund. Die Spitze liegt dem Diaphragma urogenitale an. Ventral wird die Prostata durch die Symphyse begrenzt. Die dorsalen Anteile der Prostata sind dem Rektum zugewandt, von dem sie nur durch eine dünne Bindegewebeschicht, die so genannte Denonvilliersche Faszie, getrennt wird (28). Diese Faszie stellt eine natürliche Barriere gegen das Ausbreiten eines Prostatakarzioms per continuitatem in das Rektum dar.

### **1.1.2. Aufbau, Histologie und Innervation**

Die Prostatadrüse umgibt auf einer Länge von nahezu 3,5 cm ringförmig die Urethra (Pars prostatica). Der Drüsenkörper der Prostata besteht aus 30-40 tubuloalveolären Drüsen. Diese sind in ein Stroma aus Bindegewebe und glatter, spiralförmig angeordneter Muskulatur

eingelagert. Die traubenförmigen Einzeldrüsen münden jeweils in der Nähe des Samenhügels in die Harnröhre ein, nachdem sie sich zuvor mit den Ausführungsgängen der Bläschendrüsen vereinigt haben. In der Nähe dieser beidseitigen Einmündungsstellen enden auch die beiden Samenleiter (Ductus deferentes).

Das Bindegewebe ist an der Drüsenoberfläche verstärkt, wodurch die Drüse ihre kompakte Beschaffenheit erhält.

Die Prostata besitzt eine ausgeprägte Gefäßversorgung. Sie ist durch weite, muskelarme Venen in der äußeren Schicht gekennzeichnet, die auch bestimmte organspezifische Stauungszustände (Kongestionen) verursachen können.

Die Lymphgefäße leiten die Gewebeflüssigkeit aus der Prostata in die regionären Beckenlymphknoten (Nll. iliaci externi et interni) ab.

Die nervöse Versorgung vermitteln sympathische und parasympathische Nervenfasern des Plexus prostaticus, ein Ausläufer des Plexus hypogastricus inferior. Die parasympathischen Fasern entstammen den Segmenten S 2-4 (-5), die über die Nn. pelvici splanchnici zur Prostata gelangen. Die Fasern des Sympathikus stammen aus den Segmenten L 1-3 und verlaufen über die Nn. splanchnici lumbales zur Prostata. Das Nervengeflecht innerviert gleichzeitig auch Blase, hintere Harnröhre und Bläschendrüse.

Die Unterteilung der Prostata in Zonen unterliegt topographischen, embryologischen und pathologischen Aspekten. Obwohl histologische Unterschiede vorherrschen, sind die Zonen nicht streng voneinander getrennt. Die Zonenunterteilung erfolgt nach Mc Neal und ist in der folgenden Tabelle zusammen gefasst.

**Tabelle 1: Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal**

<u>Anteriore Zone</u>	- fibromuskuläres Gewebe ohne glanduläre Strukturen
<u>Zentrale Zone</u>	- 25% des Prostatavolumens - enthält die Ductus ejaculatorii - Entstehungsort von entzündlichen Prozessen
<u>Übergangszone</u> = Transitionalzone = T-Zone	- 5-10% des Prostatavolumens - bestehend aus zwei Seitenlappen - Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie (BPH) (zusammen mit den periurethralen Drüsen)
<u>Periphere Zone</u> = P-Zone	- 70% des Prostatavolumens - posteroinferiorer Anteil der Prostata

Die Zellen des Drüsenepithels zeigen die charakteristischen Merkmale sezernierender Drüsenzellen. Sie können je nach Funktionszustand hochprismatisch, isoprismatisch oder flach sein. Die funktionsaktive Zelle weist eine polare Gliederung mit einer basalen Kernregion auf. Darüber liegt „rauhes endoplasmatisches Retikulum“ (rER) für die Proteinsynthese und die Golgi-Zone, in der im Wesentlichen die Sekretproduktion stattfindet. Das Sekret wird in Form meist zahlreicher Granula durch Sekretvakuolen im oberen Zellteil abgegeben. Die Ausstoßung der Granula erfolgt durch merokrine Sekretion, d.h. Freisetzung des Inhalts der Sekretvakuolen durch Vereinigung mit der Plasmamembran. Ein weiterer Teil des Sekrets wird durch apokrine Sekretion abgestoßen, bei der es zu Abschnürungen von Zytoplasmaanteilen kommt.

Neben den funktionsaktiven Zellen unterscheidet man noch verschiedene Reifungs- und Funktionsformen der Drüsenepithelien. Das Sekret sammelt sich in den Drüsenlichtungen und wird bei der Ejakulation durch die Prostatamuskulatur über die Drüsenausführungsgänge ausgepresst. In den Drüsenlichtungen kann das Sekret teilweise auch eingedickt werden, wo es dann typische, konzentrisch geschichtete Konkremente bildet, die bei älteren Männern gelegentlich verkalken und als Prostatasteine bezeichnet werden (28; 38).

### **1.1.3. Funktion der Prostata**

Die Prostata produziert ein dünnflüssiges milchiges Sekret, welches 30-40% des Ejakulatvolumens ausmacht. Das Prostatasekret hat einen pH-Wert von 6,4 bis 6,8. Es enthält neben einer großen Menge von Spermin und Spermidin (zur Erhöhung der Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen) auch Prostaglandine, welche insbesondere die glatte Muskulatur des Uterus stimulieren. Ziträt und Zinkbestandteile sind für die Pufferwirkung mit dem Seminalplasma, sowie die Beeinflussung des Testosteronmetabolismus verantwortlich. Zusätzlich im Sekret enthaltene Proteasen verflüssigen das Prostatasekret (19).

## **1.1.4. Hormonelle Regulation**

### **1.1.4.1. Testosteron**

Die Prostata ist ein hormonsensitives Organ, welches das im Blut zirkulierende Testosteron in seine aktive Form, das so genannte Dihydrotestosteron (DHT), umwandelt. Die Androgene werden zu 92-95% im Hoden (=Testes) und zu 3-7% in der Nebenniere (Gll. suprarenales) gebildet. Zu den im Hoden gebildeten Androgenen gehören hauptsächlich Testosteron, Androstenoide und in geringen Mengen auch Dihydrotestosteron. Die Nebennieren produzieren vornehmlich Androstenoide, Dehydroepiandrosterone (DHEA) und DHEA-Sulphate, deren gemeinsamer Vorläufer das Cholesterol ist. Die Vorstufenhormone können dann in Zielzellen, z.B. des Fettgewebes, der Prostata etc., in Testosteron umgewandelt werden. Testosteron und seine Metabolite zählen zu den natürlichen Wachstumsfaktoren der Prostata.

Der Plasma-Testosteron-Spiegel bewegt sich beim 20-60 jährigen Mann um die 500 +/- 270 ng/100ml und fällt dann im weiteren Verlauf des Lebens allmählich ab. Der Östrogenspiegel hingegen nimmt im Alter zu, so dass der Östradiol-Testosteron-Quotient ansteigt (19).

### **1.1.4.2. Östrogene**

Östrogene erreichen beim Mann nur niedrige Serumspiegel von ca. 100 ng/l. Diese Östrogene entstammen der testikulären Sekretion und der peripheren Testosteron-Aromatisierung im Fettgewebe. Ihr Wirkmechanismus beim Mann ist nicht genau geklärt, doch man vermutet einen synergistischen Effekt zu den Androgenen der Prostata (19).

### **1.1.4.3. Prolaktin**

Prolaktin ist ein Hypophysen-Hormon. Es steigert zum einen die Androgensynthese in den Hoden und in den Nebennieren. Zum anderen steigert es die Testosteronwirkung auf das Prostatagewebe und zum anderen erhöht es die Testosteronaufnahme in das Prostatagewebe.

In Bezug auf die Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder eines Prostatakarzinoms scheint es nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (19).

## **1.2. Das Prostatakarzinom**

### **1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie**

Das Prostatakarzinom ist der zweithäufigste Tumor des Mannes über 40 Jahre und übertrifft in Amerika bereits das Bronchialkarzinom als den häufigsten diagnostizierten Tumor (26). Das Prostatakarzinom stellt in den Industrieländern die zweithäufigste Todesursache dar und ist bezogen auf die gesamte männliche Weltbevölkerung die fünfthäufigste Todesursache.

Zwischen dem 45. und 89. Lebensjahr werden beim Mann 95% der Prostatakarzinome entdeckt. 1995 lag die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei 244.000 Fällen mit einer Mortalität von 44.000 (9; 39).

In den Jahren von 1973-1989 stieg die Inzidenzrate um 2,7/100 000 Fälle jährlich. Hingegen wurde in den Jahren von 1989-1991 eine Zunahme von 23,5/100 000 Fällen jährlich beobachtet (10). Diese starke Zunahme der Inzidenzrate kann am wahrscheinlichsten durch die Entwicklung neuer Früherkennungsmethoden erklärt werden. Sowohl das gestiegene Durchschnittsalter der männlichen Bevölkerung als auch die im Vergleich zu früheren Jahren geringere Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle, begründen die Zunahme der Mortalität des Prostatakarzinoms.

Auch konnten für die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Studien sowohl ethische als auch geographische Unterschiede nachgewiesen werden. So war 1989 die Häufigkeit neu an einem Prostatakarzinom erkrankter Männer in Asien (China 28/100.000 Personen/Jahr; Japan 39/100.000 Personen/Jahr) wesentlich geringer als die der weißen Männer in den USA. Bei den weißen Männern betrug die Häufigkeit 107/100.000 Personen/Jahr. Unter schwarzen Männern war die Häufigkeit mit 149/100.000 Personen/Jahr im Vergleich zu weißen Männern noch höher (35; 21).

Geographisch gesehen herrscht in der Schweiz eine höhere Inzidenzrate für das Prostatakarzinom als in Kanada oder den USA. So nimmt die Inzidenzrate über Italien, Griechenland bis hin zu Japan und den asiatischen Ländern ab (8).

Es werden verschiedene Faktoren für die Entstehung des Prostatakarzinoms verantwortlich gemacht. Bekannte Risikofaktoren aus der Umwelt sind Kanzerogene, wie z.B. Chemikalien,

Viren, Schwermetalle und Strahlenexposition. Neben einer genetischen Disposition spielen weitere Faktoren wie Alter, Rasse und hormonelle Einflüsse eine ätiologische Rolle (5).

### **1.2.2. Karzinogenese**

Die Karzinogenese ist aus heutiger Sicht die Summe von Einzelvorgängen, die, nach den klassischen Theorien der Karzinogenese, eine stufenweise vonstatten gehende Umwandlung der normalen Prostatazelle in eine Tumorzelle bewirken.

Stufen dieser Umwandlung sind demnach:

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

Voraussetzung für die Tumorentstehung ist eine definitive Änderung der Chromosomenstruktur durch eine Mutation der DNS. Dieses Ereignis findet auf zellulärer Ebene statt. Das Ereignis, das diese Mutation initiiert, kann sowohl durch Umweltfaktoren als auch durch Erbfaktoren modifiziert werden.

Auch auf der Stufe der Tumorpromotion können Umweltfaktoren oder Erbfaktoren das Ereignis initiieren.

Für den Vorgang der Transformation sind wahrscheinlich Onkogene von entscheidender Bedeutung. Onkogene beeinflussen den Zellzyklus der Zelle und können die zelluläre Signalübertragung verändern. Durch die Onkogene erlangen Tumorzellen die Fähigkeit zu unbegrenztem Wachstum in der Gewebekultur und werden durch diese unabhängig von zellulären Kontrollmechanismen. Wahrscheinlich sind viele verschiedene Onkogene an einer Tumorentstehung beteiligt.

Der transformierten Zelle wird es so ermöglicht, einen Selektionsvorteil vor den umgebenden Zellen zu erlangen. Es wird daher vermutet, dass alle Tumoren klonaler Herkunft sind, d.h. dass sie sich von einer einzigen Zelle herleiten lassen.

Die Analyse der Karyotypen von Krebsgeschwülsten lässt eine große Anzahl von Untergruppen oder Klone von Tumorzellen identifizieren. Dieses Phänomen spiegelt sich in

der Aberration der chromosomalen Replikation und der Mitose wieder. So kann es zum Überschuss oder Verlust bestimmter Chromosomen kommen. Auch ist dadurch der Verlust von Chromosomenanteilen möglich. Die Aberration der chromosomalen Replikation ermöglicht auch die so genannten chromosomalen Rearrangements (25).

Diese Fehlentwicklungen erklären die Variabilität der Karyotypen und Markerchromosomen, die in verschiedenen Klonen derselben Krebsgeschwulst beobachtet werden. Dieser Mechanismus der klonalen Evolution oder „Gendrift“ führt zu weiteren Veränderungen der Physiologie der Tumorzelle und demzufolge zu einer weiteren Selektion der Zellen.

Bestimmte Selektionsmerkmale der Zellklone führen jeweils zur Herausbildung unterschiedlich dominierender Zellpopulationen innerhalb eines bestimmten Tumors. Demnach bestehen Tumore ursprünglich meistens aus einem Konglomerat von Zellklonen, die, jedes für sich genommen, relative Wachstumsvorteile besitzen können.

Auch für die Zellen einer Metastase gelten in ihrer neuen Umgebung die Bedingungen der klonalen Evolution und Selektion. Sie können also Fähigkeiten erwerben, die der Tumor nicht besaß (5).

### **1.2.3. Tumorbiologie**

Ca. 95% der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Die einzelnen Adenokarzinome können in unterschiedlichem Masse vom normalen Prostatagewebe abweichen. Dies bedeutet, dass diese Karzinome unterschiedlich differenzierte Zellen aufweisen können.

Man findet in einem Prostatakarzinom mit guter Differenzierung deutlich ausgebildete Drüsenstrukturen des Prostatagewebes. Weist ein Karzinomgewebe eine schlechte Differenzierung auf, sind möglicherweise nur wenige bis überhaupt keine Drüsenstrukturen der Prostata nachweisbar.

Die Differenzierung der Tumorzellen ist eine Messgröße für die Therapierbarkeit eines Karzinoms und erlaubt es, eine Aussage über die Ansprechbarkeit einer Therapie machen zu können.

Hochdifferenzierte Tumore haben in der Regel eine bessere Prognose als niedrig differenzierte Tumore. Bei der Mehrzahl der Prostatakarzinome handelt es sich um niedrig differenzierte Adenokarzinome von holzartiger Konsistenz.

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

Bei ca. 75% der Patienten beginnt das Tumorwachstum im hinteren oder seitlichen Anteil der Prostata, bei ca. 10% in den Drüsen der vorderen Kommissur. Bei 10-20% ist der Ursprung des Tumors nicht mehr feststellbar.

Die Ausbreitung des Prostatakarzinoms erfolgt durch infiltrierendes Wachstum. Das Wachstum findet zunächst innerhalb der Prostata statt, doch kommt es später zur Infiltration der Samenblasen und des Beckenbindegewebes. Relativ selten wird auch das Rektum, die Harnblase und/oder die Urethra infiltriert.

Die Prostata weist drei epitheliale Zelltypen auf, die anhand ihrer Funktion unterschieden werden. Im Einzelnen sind dies:

- sekretorische Drüsenzellen
- Basalzellen und
- endokrine Zellen.

Sie sind auf unterschiedlichste Weise von der Karzinogenese betroffen. Das gewöhnliche Prostatakarzinom weist Eigenschaften des sekretorischen Epithels auf. Es verhält sich immunhistochemisch durch saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen (PSA) wie dieses Epithel. Karzinome mit Androgenrezeptoren haben die Eigenschaften von Zellen, die nur im sekretorischen Epithel vorkommen. Tumorzellen mit Östrogenrezeptoren weisen Eigenschaften der Basal- und Stromazellen auf, während diese Eigenschaft das sekretorische Epithel nicht besitzt (11).

Neuere Befunde zur Pathogenese der benignen Prostatahyperplasie (BPH) bestätigen dieses dualistisch angelegte Rezeptorsystem und erklären auch den Erfolg der Therapie des Prostatakarzinoms bei Östrogeneinsatz. Das sekretorische Epithel atrophiert unter der Blockade der Testosteronsekretion, die östrogenabhängigen Basalzellen dagegen proliferieren und entwickeln eine Plattenepithelmetaplasie.

Auch die Zellen des neuro-endokrinen Typs sind regelmäßig im gewöhnlichen Prostatakarzinom enthalten. Ihr Anteil steigt mit zunehmender Entdifferenzierung des Karzinoms, jedoch gehören sie selbst nicht zur Wachstumsfraktion.

Untersuchungen mit dem Proliferationsmarker KI 67 lassen vermuten, dass die neurokin differenzierten Tumorzellen des Prostatakarzinoms eine parakrine wachstumsfördernde Funktion auf die Tumorzelle ausüben.

Eine Besonderheit des Prostatakarzinoms ist die Ausbildung von Basalmembranen. Überall dort, wo Tumorzellverbände mit dem Stroma in Kontakt kommen, werden diese ausgebildet. Auch einzelne Zellen oder kleine Zellgruppen werden von solchen tumorassoziierten Basalmembranen eingeschlossen. Diese ausgeprägte Fähigkeit des Prostatakarzinoms scheint auch eine reaktiv-entzündliche Infiltration der Tumorumgebung zu verhindern. Obwohl beim infiltrativen Tumorwachstum ständig Basalmembranen zerstört werden, dominiert in diesem fortlaufenden Prozess von Abbau und Aufbau die Fähigkeit zur Neubildung der Basalmembranen.

## **1.2.4. Pathologie**

### **1.2.4.1. Klassifikation der Prostatakarzinome**

Vergleicht man die Histopathologie der Prostatakarzinome, so stellen die Adenokarzinome mit ca. 95% den größten Anteil der Prostatakarzinome dar.

Seltener werden Transitionalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome beschrieben.

Ferner können uniforme von pluriformen Prostatakarzinomen abgegrenzt werden. Die Häufigkeitsverteilung zwischen den uniformen und pluriformen Prostatakarzinomen ist ausgeglichen. Sie kommen nahezu gleich oft vor.

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der einzelnen histologischen Typen gibt die Tabelle 2 auf Seite 11 wieder.

**Tabelle 2: Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeitsverteilung nach Helpap et al. (17)**

<b>1. Uniformes Prostatakarzinom</b>	<b>44%</b>
hochdifferenziertes Adenokarzinom	<b>14%</b>
wenig differenziertes Adenokarzinom	<b>15%</b>
kribiformes Karzinom	<b>7%</b>
solides, undifferenziertes Karzinom	<b>8%</b>
<b>2. Pluriformes Prostatakarzinom</b>	<b>53%</b>
hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom	<b>7%</b>
kribiformes und solides Karzinom	<b>6%</b>
kribiformes Muster in anderen Typen	<b>25%</b>
andere Kombinationen	<b>15%</b>
<b>3. Seltene Formen</b>	<b>3%</b>
endometroides Karzinom	<b>0,2%</b>
urotheliales Übergangsepithelzellkarzinom	<b>2%</b>
Plattenepithelkarzinom	<b>0,3%</b>
verschleimendes Karzinom	<b>0,2%</b>
Adenoidzystisches Karzinom	<b>0,1%</b>
Karzinom Sarkom	<b>0,1%</b>

#### **1.2.4.2. Grading**

Unter Grading versteht man ein Maß für den Malignitätsgrad. Das Grading, oder die Bestimmung des Malignitätsgrades, hat die Funktion, zu klinischen Verläufen Korrelationen aufzuzeigen und somit eine Beurteilung der Prognose zu ermöglichen. Ferner dient das Grading als Entscheidungshilfe für oder gegen eine bestimmte Therapieform.

Heute sind drei Grading-Klassifikationssysteme von Bedeutung:

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

Im Falle einer nicht bekannten Histologie bzw. fehlender Möglichkeit zur Nachklassifikation, wird der Malignitätsgrad des Präparates mit „Gx“ gekennzeichnet.

Die entsprechenden Äquivalenzen zwischen den verschiedenen Grading-Chemata sind in der folgenden Tabelle 3 auf Seite 12 aufgezeigt.

**Tabelle 3: Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Chemata nach Helpap (18)**

<b>Gleason</b>	<b>Pathol.-urolog. Arbeitskreis</b>	<b>Mostofi /WHO</b>	<b>Prognose</b>
Sehr gut differenziertes Adenokarzinom	G1a	Grad 1	<i><b>Günstig</b></i>
Gut differenziertes Adenokarzinom	G1b		
Mäßig differenziertes Adenokarzinom (glandulär)	G2a	Grad 2	
Mäßig differenziertes Adenokarzinom (kribiform)	G2b	Grad 3	<i><b>Ungünstig</b></i>
Schlecht differenziertes Adenokarzinom	G3a		
Undifferenziertes Adenokarzinom			

### **1.2.4.3. Formen des Prostatakarzinoms**

#### **1.2.4.3.1. Klinisch manifestes Prostatakarzinom**

Unter einem „klinisch manifesten“ Prostatakarzinom versteht man ein durch rektale Palpation entdecktes Karzinom, das durch Biopsie, transurethrale Resektion (TUR), Prostatektomie oder durch eine Obduktion bestätigt wurde.

#### **1.2.4.3.2. Inzidentielles Prostatakarzinom**

Von einem „inzidentiellen“ Karzinom spricht man, wenn es durch den Pathologen histologisch im transurethralen Prostataresektat oder Prostatektomiepräparat (z.B. im Rahmen einer Zystoprostatektomie) festgestellt wurde, ohne klinisch zuvor vermutet worden zu sein.

#### **1.2.4.3.3. Okkultes Prostatakarzinom**

Ein „okkultes“ Karzinom wird erst durch Metastasen auffällig, nachdem der Primärtumor klinisch unentdeckt geblieben war.

#### **1.2.4.3.4. Latentes Prostatakarzinom**

Das asymptomatische „latente“ Karzinom kommt erst nach dem Tod des Patienten im Rahmen einer Obduktion zum Vorschein (17).

### **1.2.5. Prostatakarzinomdiagnostik**

Im Gegensatz zu anderen Tumoren ist das Prostatakarzinom im Allgemeinen ein langsam wachsender Tumor. Aufgrund seines Ausbreitungsverhaltens kann er gerade in den Frühstadien symptomlos bleiben. Sehr oft treten erst bei fortgeschrittenem Tumorwachstum Symptome auf. Diese sind im Allgemeinen Miktionsstörungen, Hämaturie sowie Symptome einer Ureterobstruktion (23). Da sich andere Symptome wie Dysurie oder Blasenentleerungsstörungen erst in späteren Erkrankungsstadien bemerkbar machen, empfiehlt sich eine spezielle Diagnostik zur Früherkennung. Dies bedingt das typische kapselnahe Wachstum des Prostatakarzinoms, bei dem sich 95% der Tumoren in der Peripherie entwickeln (1).

#### **1.2.5.1. Digital rektale Untersuchung (DRE)**

Die DRE ist obligatorisch bei jeder klinischen Untersuchung und wichtiger Bestandteil bei der klinischen Prostatakarzinom-Diagnostik. Sie kann in Steinschnittlage, Seitenlage oder beim vorgebeugten Patienten erfolgen und ist beim bettlägerigen Patienten in Seitenlage bei angezogenen Beinen möglich. Nach Inspektion des Anoderms wird der mit Gleitmittel versehene Zeigefinger in den Anus eingeführt, mit dem Hinweis an den Patienten, gleichzeitig zu pressen, um den M. sphinkter ani zu relaxieren. Beurteilt werden müssen:

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

Die Bläschendrüsen können bei normaler Größe nicht ertastet werden (16).

Verhärtungen der Prostata gelten als karzinomsuspekt, erst recht, wenn diese Verhärtungen knotige Bezirke aufweisen. Ein harter, knotiger Tastbefund ist jedoch keineswegs spezifisch für ein Prostatakarzinom. Deswegen ist nach positivem Palpationsbefund eine biopsische Probeentnahme obligatorisch (2). Mittels Biopsie ist eine Abgrenzung zu differentialdiagnostisch gutartigen Erkrankungen wie granulomatöser Prostatitis, Prostatatuberkulose, Prostatasteine und anderer, seltener Pathologien möglich.

Die Sensitivität der digital rektalen Palpation für die Diagnose eines Prostatakarzinoms beträgt in verschiedenen prospektiven Studien 69-92%, die Spezifität liegt zwischen 48% und 89% (1).

Durch die digital rektale Palpation kann ein Prostatakarzinom erst ab einem Volumen von ca. 0,5 ml klinisch diagnostiziert werden (6). Latente und inzidentielle Prostatakarzinome hingegen entziehen sich der digital rektalen Untersuchung.

Die rektale Palpation ist jedoch als einfache Screeningmethode anerkannt (5).

### **1.2.5.2. Prostataspezifisches Antigen (PSA)**

Das als prostataspezifisches Antigen oder auch PSA bezeichnete Glykoprotein der sekretorischen Prostatadrüsenzellen ist ein Bestandteil des Seminalplasmas und somit ein Organ- bzw. gewebespezifischer Bestandteil. PSA ist nicht tumorspezifisch!

Anhand der altersentsprechenden Normwerte für PSA und aus der Kenntnis der PSA-Wertveränderungen bei Prostataerkrankungen heraus, ist man dennoch in der Lage, PSA als Marker für ein Tumorleiden der Prostata zu verwenden.

Studien zeigen, dass der PSA-Wert im Alter aufgrund der altersbedingten Vergrößerung der Prostata zunimmt. Mit Hilfe von Reihenuntersuchungen versucht man PSA-Grenzwertbereiche für die entsprechenden Altersstufen festzulegen.

Zur Bestimmung des PSA stehen verschiedene Assays zur Verfügung, deren Werte jedoch nicht vergleichbar sind. Deshalb sollte korrekterweise die PSA-Bestimmung eines Patienten mit ein- und demselben Assay durchgeführt werden (3). Die Tabelle 4 zeigt altersentsprechende Normwerte für das PSA.

**Tabelle 4: Altersspezifische Normwerte für das Serum-PSA (13)**

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

### **1.2.5.3. PSA-Density**

Ein erhöhter PSA-Wert kann ein Hinweis auf einen entzündlichen Prozess, ein Adenom oder ein Karzinom der Prostata sein. Die einzelne Tumorzelle produziert im Vergleich zur Prostataepithelzelle etwa die 10-fache Menge an PSA. Daher nimmt der PSA-Wert proportional zum Tumolvolumen zu. Bei einem tumorbedingten PSA-Anstieg muss jedoch beachtet werden, dass der gemessene PSA-Wert auch durch das Prostatavolumen und den dadurch gebildeten PSA-Anteil beeinflusst wird.

Um die Beeinflussung des Prostatavolumens zu berücksichtigen, wurde die PSAD (=PSA-Density) eingeführt, bei welcher der PSA-Wert, der in ng/ml angegeben wird, durch das Volumen der Prostata in ml geteilt wird. Mit der PSAD können so PSA-Erhöhungen, die durch ein Adenom (BPH) verursacht wurden, von denen eines Karzinoms besser unterschieden werden.

### **1.2.5.4. PSA-Velocity**

Zur Abgrenzung von Adenomen, entzündlichen Prozessen und Karzinomen hilft die Bestimmung der PSA-Velocity. Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 20% oder >0,8 ng/ml innerhalb eines Jahres spricht für einen malignen Vorgang.

### **1.2.5.5. Freies PSA**

Ebenfalls kann die Messung des freien PSA durch einen unterschiedlichen Verteilungsquotienten Aufschluss über das Vorliegen eines Adenoms oder eines Karzinoms geben (13). Das PSA-Molekül liegt im Serum zu etwa 80% gebunden und zu 20% als freies PSA vor.

Die Halbwertszeit (HWZ) des PSA beträgt  $2,2 \pm 0,8$  Tage. Die Clearance, die das Plasmavolumen beschreibt, das pro Zeiteinheit vom PSA gänzlich befreit wird, folgt einer Eliminationskinetik 1. Ordnung. Dies bedeutet, dass die PSA-Konzentration mit abnehmender Konzentration immer langsamer abfällt und PSA länger zirkuliert (24).

Durch diese HWZ und die Eliminationskinetik erklärt sich die Tatsache, dass z.B. im Rahmen einer digital rektalen Untersuchung oder nach einer Kathetereinlage, nach zwei bis drei Wochen noch ein leicht erhöhter PSA-Wert gemessen werden kann bzw. sich erst dann der

Laborparameter PSA normalisiert hat. Man darf somit nach einer Manipulation an der Prostata die erhöhten PSA-Werte nicht im Sinne eines Karzinoms oder fraglichen Metastasen falsch interpretieren.

Das PSA gilt derzeit als effektivster Tumormarker des Prostatakarzinoms. Es muss jedoch immer beachtet werden, dass etwa 30% der Tumorpatienten keinen Anstieg des PSA-Wertes haben. Durch die kombinierte Durchführung einer „diagnostischen Trias“ (DRE, PSA und Sonographie) können die Chancen zur frühzeitigen Entdeckung dieses Tumors und damit die Heilungsaussicht und Überlebenszeit erhöht werden (5).

#### **1.2.5.6. Sonographie**

Für die Primärdiagnose des Prostatakarzinoms kommt im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren nur der Sonographie eine gewisse Bedeutung zu. Die suprapubische Sonographie ist für die Prostatauntersuchung jedoch weniger von Bedeutung. Sie wird durch die transrektale Ultraschalldiagnostik ergänzt, die eine deutlich verbesserte diagnostische Aussagekraft bezüglich der Prostata besitzt. Der transrektale Ultraschall (TRUS) ist ferner zur Bestimmung der PSA-Density notwendig, da mit seiner Hilfe unter anderem das Volumen der Prostata bestimmt werden kann. Ein weiterer Vorteil des TRUS liegt in der Möglichkeit, über den lokalisierten tumorsuspekten, echoarmen Arealen zielgenau zu biopsieren. Als alleiniges diagnostisches Verfahren bietet sie gegenüber der Palpation keine wesentlichen Vorteile.

#### **1.2.5.7. Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Für den TRUS stehen speziell der Anatomie angepasste Ultraschallsonden zur rektalen Applikation zur Verfügung. Die Sonde wird, nachdem sie zuvor mit Gel bestrichen wurde, dem Patienten in Seitenlage in das Rektum eingeführt. Für die Durchmusterung stehen bei sehr großen Drüsen 5 und 6 MHz, für den Regelfall 7,5 MHz zur Verfügung (2).

Ein Beispiel ist die Endo-P-Sonde; das „P“ steht für Polyebene. Mit Hilfe der Endo-P-Sonde ist es möglich, Prostata und Samenblasen von der Basis bis zum Apex transversal zu schallen. Außerdem ist es möglich, die Prostata von der rechten Außenkontur über die Mitte zur linken Außenkontur rasterartig und ohne jeden toten Winkel zu untersuchen (22). So lässt sich aus der Summe der planimetrisch erfassten Querschnitte das exakte Volumen der Prostata ermitteln.

Die Prostata hat im gesunden Zustand ein Organvolumen von ungefähr  $24 \pm 5$  ml und zeigt im Ultraschall eine homogene Struktur von mittlerer Echodichte. Die Samenblasen befinden sich craniolateral auf beiden Seiten der Vorsteherdrüse. Im Schall stellen sie sich als echoarme, keulenförmige Strukturen da. Sie haben eine Organlänge von ca. 3,5 cm.

Die meisten Prostatakarzinome treten in der Ultraschalldiagnostik als echoärmere und unregelmäßig konturierte Aussparungen zum Vorschein. Bis zu 85% aller Prostatakarzinome geben sich in dieser Art zu erkennen. Zur Diagnosestellung sollten diese echoärmeren Areale immer biopsiert werden, da echoärmere Areale nicht karzinomspezifisch sind.

Ob sich ein Prostatakarzinom echoarm oder echoreich darstellt, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Auch eine malignomfreie Prostata kann sehr unterschiedliche sonographische Bezirke aufweisen. Diese unterschiedlichen Schallmuster kommen z.B. durch Steine, regressive Veränderungen, Gewebsinfarkte, Adenomwucherungen, Sekretreichtum bzw. Sekretverhalten, chronisch, subakute und akute Entzündungen usw. zustande.

Mit dem TRUS kann eine wichtige Unterscheidung zwischen intrakapsulärem und extrakapsulärem Tumorwachstum vorgenommen werden, die eine Stadienzuordnung ermöglicht. Nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen ist dies nur mit einer Sensitivität von 59-86% und einer Spezifität von 78-100% möglich. Im Einzelfall sollte man sich also bei der Therapieentscheidung nicht ausschließlich auf den TRUS verlassen (1).

#### **1.2.5.8. Ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata**

Bei einer TRUS-Untersuchung mit einer Endo-P-Sonde kann neben der Ultraschalldiagnostik gleichzeitig eine Biopsie entnommen werden. Die Entnahme einer ca. 1,5 cm langen Biopsieprobe (Stanzbiopsie) erfolgt mit Hilfe des Biopty-Sprungfedergerätes, nachdem eine elektronisch eingeblendete Punktionslinie mit der suspekten Läsion in Deckung gebracht wurde. Denkbare Infektionen durch die Rektumflora lassen sich in der Regel durch eine gezielte Antibiotikagabe verhindern (2).

Als Methode der Wahl gilt die „Sextanten-Biopsie“, die auch „Mapping-Biopsie“ genannt wird. Bei dieser Methode werden aus sechs bis acht Regionen der Prostata Biopsiezylinder entnommen. Vornehmlich wird beidseitig an der Prostatabasis, der Mitte und am Apex Gewebe gewonnen.

Andere Techniken wie die Markbiopsie und Aspirationsbiopsie können auch zur Biopsie benutzt werden, kommen aber heute seltener zum Einsatz (29).

### **1.2.5.9. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)**

Während die beiden bildgebenden Verfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik ihren Stellenwert haben, eignen sich diese Verfahren nicht zur Erfassung in der Prostata gelegener früher Tumorstadien. Gerade bei frühen Stadien sind CT und MRI ungeeignet (20). Auch sind diese bildgebenden Verfahren nicht in der Lage, eine sichere Abgrenzung des Karzinoms gegenüber der benignen Prostatahyperplasie zu liefern (27).

Dennoch kommt beiden Verfahren eine gewisse Bedeutung in der Diagnostik des Ausmaßes einer Infiltration der Nachbarorgane durch das Prostatakarzinoms zu. So kann in vielen Fällen weder klinisch noch durch transrektalen Ultraschall (TRUS) entschieden werden, ob eine Infiltration in die Nachbarorgane (Stadien T3, T4, C) vorliegt.

Auch kann via CT oder MRI ein metastatischer Befall der Lymphknoten der Iliaca interna- oder externa- Gruppen (Stadium D) diagnostiziert werden. Sonographisch sind Lymphknoten nur bei erheblicher Vergrößerung sichtbar. Um diese fraglichen Befunde klären zu können, müssen bei der Beurteilung der Tomogramme allerdings bestimmte Kriterien beachtet werden, da Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit beider Verfahren sehr unterschiedlich beurteilt werden. Die Sensitivität zur Erfassung metastatisch befallener Lymphknoten wird für die CT zwischen 17% und 100% angegeben (36; 37). Mit der diagnostischen Genauigkeit, wird die Infiltration der Nachbarorgane angegeben; sie liegt bei der CT zwischen 47% und 73% (14). Bei der MRT variieren die Angaben zur diagnostischen Genauigkeit bei der Erfassung der Stadien C und D zwischen 60% und 85% (4).

### **1.2.5.10 Knochenszintigraphie und Röntgenaufnahmen**

Die Bedeutung der Knochenszintigraphie liegt in der Diagnostik von Fernmetastasen. Durch Anreicherung applizierter knochenaffiner Radionukleotide, insbesondere <sup>99m</sup>Tc-Technetium-Phosphat-Verbindungen, an Stellen lokal gesteigerten Mineralstoffwechsels, werden heute Skelettmetastasen des Prostatakarzinoms mit einer nahezu 100% Sensitivität erfasst. Die Spezifität ist jedoch geringer, da auch degenerative und entzündliche Prozesse erfasst werden (26).

Alle Umbau- und Abbauprozesse deren Ursache in Frakturen oder inflammatorischen Prozessen liegt, können differentialdiagnostisch zu den osteoblastischen Knochenmetastasen

durch gezielte konventionelle Röntgenaufnahmen ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für arthritische Prozesse und insbesondere M. Paget (15).

### **1.2.6. Staging**

Neben den Einteilungen für die Differenzierungsstufen des Tumors (Grading) entwickelten sich Klassifikationssysteme, die neben der Tumorausbreitung innerhalb der Prostata auch Infiltrationen über die Prostatakapsel hinaus, den metastatischen Befall der Lymphknoten und die Fernmetastasen berücksichtigen, da jeder Befall außerhalb des Organs zusätzlich therapiebestimmend ist. Zusätzlich kann über das so genannte „Staging“ eine Aussage über die Prognose eines Tumorpatienten gemacht werden.

**Tabelle 5: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997)**

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

Fortsetzung der Tabelle 5 auf Seite 20.

**Fortsetzung der Tabelle 5: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997)**

N- Regionäre Lymphknoten (im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes)	
-Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
-N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
-N1	Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar
M-Fernmetastasen	
-Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
-M0	Keine Fernmetastasen
-M1	Fernmetastasen vorhanden
-M1a	Metastase(n) in nicht regionären Lymphknoten
-M1b	Knochenmetastase(n)
-M1c	Andere Lokalisation(en)

Es haben sich zwei Klassifikationssysteme für das Staging durchsetzen können:

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

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

## **1.2.7. Therapie des Prostatakarzinoms**

### **1.2.7.1. Radiotherapie**

Die Prostatakarzinomzelle ist strahlensensibel. Aus diesem Grund wird die Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom in unterschiedlichen Tumorstadien eingesetzt. Primär in kurativer Absicht, sekundär als adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie, oder als

palliative Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

In dieser Arbeit sollen nur die kurative Verfahren erläutert werden.

### **1.2.7.1.1. Teletherapie und Brachytherapie**

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

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

Trotz der guten Überlebensraten ist bekannt, dass bei ca. 20% der bestrahlten Patienten nach der Therapie bioptisch Tumorzellen nachgewiesen werden können. Welche Bedeutung diese Zellen für die Erkrankung des Patienten darstellen ist noch nicht geklärt. Daher ist die radikale Prostatektomesektomie nach wie vor die Therapie der ersten Wahl.

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

### **1.2.7.2. Operative Verfahren**

#### **1.2.7.2.1. Radikale Prostatektomie**

Die radikale Prostatektomie oder einfach die radikale Prostatektomie ist heute bei dem Prostatakarzinom die Therapie der Wahl. Diese Operation beinhaltet die radikale Entfernung der gesamten Prostata mit den beiden Samenblasen, die Durchtrennung der retrotrigonalen

Samenstränge mit anschließender Reanastomosierung der Blase und des distal am Absetzungsrand gelegenen Harnröhrenstumpfes.

Die Komplikationen sind neben der intraoperativen Blutung (Verletzung der A./V. iliaca communes bzw. des Plexus Santorinii), die Rektumperforation mit der Gefahr der durch die Darmflora bedingten Abszedierung im kleinen Becken mit septischem Erscheinungsbild.

Die Harninkontinenz stellt mit 3-10% die subjektiv schwerwiegendste Frühkomplikation dar. Ebenfalls können aufgrund von verletzten Lymphgefäßen postoperativ Lymphocelen resultieren.

Als eine typische Spätkomplikation gilt die Anastomosenstriktur in bis zu 10% der Fälle. Die erektile Dysfunktion bis hin zur Impotenz stellt eine weitere wichtige Spätkomplikation dar. Durch neuerer Operationsverfahren (Rändelung des Plexus Santorinii und deszendierende Präparation des neurovasculären Bündels) gelingt es in ca. 60-80% der Fälle, die Potenz zu erhalten.

## **2. Material und Methoden**

---

### **2.1. Ziel der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss benigner Prostatadrüsen am distalen Harnröhrenabsetzungsrand der Prostata auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten zu untersuchen. Diese Arbeit ist retrospektiv und bedient sich der Patientendaten der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München.

Für 1500 Patienten konnten Daten ermittelt werden, von denen nach Auswahl durch die Beobachtungsmerkmale nur 802 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden konnten.

### **2.2. Patientengut**

Ausgewertet wurden die in den Patientenakten festgehaltenen Daten von 802 Männern, mit manifestem Prostatakarzinom, die sich in den Jahren von 1986 bis April 2003 einer Prostatovesikuloektomie unterzogen haben.

Die Informationen für diese Untersuchung wurden zum einen aus den histologischen Befundberichten, den präoperativen Untersuchungsbefunden und zum anderen aus den Patientenakten über den Verlauf des stationären Aufenthalts vor und nach der Operation gewonnen. Zusätzlich wurden diese Informationen durch Nachuntersuchungsprotokolle und/oder telefonische Befragungen der Patienten bzw. ihrer Hausärzte/Urologen komplettiert.

#### **2.2.1. Gruppenunterteilung**

Für die Untersuchung werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt, die mit A, B und C benannt wurden. Die einzelnen Gruppen werden in Untergruppen unterteilt. Die Gruppe A wird in 6 Untergruppen gegliedert. Die Untergruppen B und C werden lediglich in 2 Untergruppen unterteilt. Im Folgenden wird auf die Untergruppenunterteilung der einzelnen Gruppen gesondert eingegangen.

### **2.2.1.1. Gruppe A**

Die Gruppe A besteht aus 802 Patienten, die in sechs Untergruppen (Untergruppe A1 bis A6) unterteilt wurden. Diese unterscheiden sich sowohl durch den Resektionsstatus der Prostata, der nur R0 und R1 resezierte Patienten berücksichtigt. Sowie durch den histologischen Nachweis von benignen Prostatadrüsen, der durch „keine“, „vereinzelte“ oder „viele“ Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand der Harnröhre gekennzeichnet ist.

#### **2.2.1.1.1. Untergruppe A1**

Diese Gruppe ist laut histologischem Bericht R0 reseziert. Ferner waren histologisch am Absetzungsrand der Harnröhre keine benignen Prostatadrüsen mehr nachweisbar.

#### **2.2.1.1.2. Untergruppe A2**

Diese Gruppe ist laut histologischem Bericht auch R0 reseziert. Am Absetzungsrand der Harnröhre konnten histologisch vereinzelte benigne Prostatadrüsen nachgewiesen werden.

#### **2.2.1.1.3. Untergruppe A3**

Wie die Untergruppen A1 und A2 ist auch diese laut histologischem Bericht R0 reseziert. Am Absetzungsrand waren im Unterschied zu den Untergruppen A1 und A2 viele benigne Prostatadrüsen am Absetzungsrand nachweisbar.

#### **2.2.1.1.4. Untergruppe A4**

Diese Gruppe ist laut histologischem Befundbericht R1 reseziert worden. Jedoch konnten am Absetzungsrand der Harnröhre keine benignen Prostatadrüsen nachgewiesen werden.

#### **2.2.1.1.5. Untergruppe A5**

Diese Gruppe ist laut histologischem Bericht R1 reseziert worden. Am Absetzungsrand der Harnröhre konnten jedoch vereinzelt benigne Prostatadrüsen nachgewiesen werden.

#### **2.2.1.1.6. Untergruppe A6**

Wie die Untergruppen A4 und A5 ist auch diese Untergruppe laut histologischem Bericht R1 reseziert. Es konnten aber zudem am Absetzungsrand der Harnröhre viele benigne

Prostatastrüden festgestellt werden. Die Untergruppen der Gruppe A erhielten darauf folgende Kennungen:

- Untergruppe A1: A1 R0/ohne PD
- Untergruppe A2: A2 R0/vereinzelt PD
- Untergruppe A3: A3 R0/viele PD
- Untergruppe A4: A4 R1/ohne PD
- Untergruppe A5: A5 R1/vereinzelt PD
- Untergruppe A6: A6 R1/viele PD

#### **2.2.1.2. Gruppe B und Untergruppen B1/B2**

In der Gruppe B werden die 802 Patienten, ungeachtet des histologischen Befundes bezüglich der Prostatastrüden am distalen Absetzungsrand, anhand des Resektionsstatus in 2 Untergruppen unterteilt. Untergruppe B1 wird aus Patienten gebildet, die R0 reseziert wurden. Die Patienten der Untergruppe B2 sind R1 reseziert worden. Alle Patienten mit Rx-Status wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Einteilung in die 2 Untergruppen erfolgte mit den Kennungen:

- Untergruppe B1: B1 R0 reseziert
- Untergruppe B2: B2 R1 reseziert

#### **2.2.1.3. Gruppe C und Untergruppen C1/C2**

In der Gruppe C werden die 802 erfassten Patienten, ungeachtet des Resektionsstatus, anhand des histologischen Befundes bezüglich der benignen Prostatastrüden am distalen Absetzungsrand der Harnröhre in 2 Untergruppen unterteilt.

Die Einteilung in die 2 Untergruppen erfolgte mit den Kennungen:

- Untergruppe C1: C1 PD positiv
- Untergruppe C2: C2 PD negativ

## **3. Ergebnisteil**

---

### **3.1. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung stellt den Ergebnisteil dieser Arbeit dar. In diesem Abschnitt werden die erfassten Daten erläutert und die drei Gruppen A, B und C betrachtet. Es werden die kontinuierlichen und kategorischen Werte, die untersucht wurden, beschrieben. Zusätzlich werden in diesem Teil die Daten für die einzelnen Parameter gegenübergestellt, nachdem diese mit dem Software Programm SPSS 12.0.1 ermittelt wurden.

Außerdem werden Rückschlüsse gezogen, die auf den ermittelten Ergebnissen und den statistischen Tests basieren, welche für die einzelnen Parameter durchgeführt wurden. Für Ereignisse und deren Eventtime wurden Kaplan Meier Kurven erstellt, die eine Aussage über die Progressrate und das Überleben des Patientenguts ermöglichen.

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

### **3.2. Erfasste Patientendaten**

Die Daten stammen alle aus den Unterlagen der Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München.

Im Folgenden werden die Daten deskriptiv behandelt und insbesondere, bei den kontinuierlichen Werten Mittelwerte, Median-, Minimal- und Maximalwerte fokussiert und zusätzlich mit den Häufigkeiten verglichen.

Bei den kategorischen Werten werden die Werte der einzelnen Untergruppen in den einzelnen Kategorien verglichen und anhand der Vergleiche der Gruppen B und C, dort wo es sinnvoll erscheint auch der Gruppe A, Rückschlüsse auf Zusammenhänge gezogen. Zusätzlich sollen statistische Tests Unterschiede oder Abhängigkeiten der Untergruppen kenntlich machen.

### **3.3. Kontinuierliche Werte**

#### **3.3.1. Alter**

Betrachtet man das Gesamtkollektiv von 802 Patienten, so beträgt das Durchschnittsalter für das gesamte Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Operation 64,48 Jahre. Der Median liegt bei 65,00 Jahren. Der jüngste Patient ist 42 Jahre, der älteste Patient ist 79 Jahre alt.

Für die einzelnen Untergruppen ergibt sich die in Tabelle 6 dargestellte Altersverteilung.

**Tabelle 6: Altersverteilung in der Gruppe A nach Untergruppen A1-A6 (in Jahren)**

<b>Untergruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
A1 R0/ohne PD	148 (18,45%)	65,18	66	43	79
A2 R0/vereinzelt PD	460 (56,10%)	64,47	65	42	79
A3 R0/viele PD	35 ( 4,36%)	64,34	63	55	77
A4 R1/ohne PD	64 ( 7,98%)	63,95	64	49	76
A5 R1/vereinzelt PD	83 (10,35%)	63,64	64	44	75
A6 R1/viele PD	12 ( 1,50%)	64,75	64	55	72
<b>Summe</b>	<b>802 (100%)</b>				

#### **3.3.2. Präoperatives PSA**

Das präoperative PSA wurde bei den Patienten zum Zeitpunkt des Klinikeintritts gemessen. Die Werte sind von dem Labor der urologischen Klinik des Rechts der Isar bestimmt worden. Für den Parameter „präoperatives PSA“ konnten die Werte für 753 der 802 Patienten evaluiert werden, bei 49 Patienten konnten keine Daten zu diesem Wert erfasst werden.

##### **3.3.2.1. Präoperatives PSA für Gruppe B**

In der Gruppe B sind 608 Patienten (80,74 %) R0 reseziert (Untergruppe B1) worden, für die das präoperative PSA ein Mittelwert von 9,08 ng/ml aufweist. Der Median für Untergruppe B1 liegt bei 7,20 ng/ml. In der Untergruppe B2 wurden 145 Patienten (19,26 %) erfasst, die R1 reseziert wurden. Der Mittelwert für das PSA ist mit 16,84 ng/ml deutlich größer als in der Untergruppe B1. Dieses Ergebnis wird durch den Median 11,80 ng/ml gestützt.

Die Tabelle 7 auf Seite 28 zeigt die Daten der Gruppe B für das präoperative PSA.

**Tabelle 7: Präoperative PSA-Werte der Gruppe B (in ng/ml)**

<b>Gruppe B</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
B1 R0 reseziert	608 (80,74%)	9,08	7,20	0,00	110,00
B2 R1 reseziert	145 (19,26%)	16,84	11,80	0,00	172,00
<b>Summe</b>	<b>753 (100%)</b>				

Bei der Testung dieser beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde eine Signifikanz von  $p < 0,001$  bestimmt, so dass die Untergruppen B1 und B2 hinsichtlich der Verteilung des Resektionsstatus statistisch hoch signifikant unterschiedlich sind. Das bestätigt erwartungsgemäß einen Zusammenhang zwischen dem präoperativen PSA und dem Resektionsstatus. Für den Parameter präoperatives PSA resultiert aus einem höheren PSA-Wert eine erhöhte Tumorlast, die im schlimmsten Fall eine vollständige Resektion nicht möglich macht.

### **3.3.2.2. Präoperatives PSA für Gruppe C**

In der Untergruppe C2 (PD negativ) ist der PSA-Mittelwert mit 12,83ng/ml deutlich höher als in der Untergruppe C1 (PD positiv). In der Untergruppe C1 beträgt der Mittelwert 9,77 ng/ml. Dies bedeutet, dass mit deutlich höherem PSA der Nachweis der Prostata Drüsen immer seltener wird.

**Tabelle 8: Präoperative PSA-Werte der Gruppe C (in ng/ml)**

<b>Gruppe C</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
C1 PD positiv	553 (73,44%)	9,77	7,36	0,00	110,00
C2 PD negativ	200 (26,56%)	12,83	8,68	0,00	172,00
<b>Summe</b>	<b>753 (100%)</b>				

Bei der Testung der beiden Untergruppen der Gruppe C mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde eine Signifikanz von  $p = 0,072$  errechnet. Das heißt, dass kein direkter Zusammenhang zwischen dem präoperativen PSA und der Zugehörigkeit zu der Untergruppe mit Prostata Drüsen und ohne Prostata Drüsen am Absetzungsrand der Harnröhre besteht.

Erklärt werden kann dies damit, dass aus dem höheren PSA-Wert eine höhere Tumorlast resultiert, weshalb eine größere Radikalität der OP eingehalten wird, ohne dass eine statistische Signifikanz hieraus resultiert.

### 3.3.2.3. Präoperatives PSA für Gruppe A

Für den Parameter präoperatives PSA ergaben sich in der Gruppe A folgende Werte: insgesamt betrachtet lag der Mittelwert für das präoperative PSA von 743 Patienten bei 10,57 ng/ml. Das Minimum liegt bei 0,00 ng/ml, das Maximum bei 172,00 ng/ml.

In den Untergruppen A4, A5 und A6 hat der Mittelwert für PSA mit Zunahme der Prostatadrüsen am Absetzungsrand eine steigende Tendenz, die aufgrund der Ergebnisse in Gruppe B und C zu erwarten war. Dieser steigende Mittelwert wäre auch in den Untergruppen A1, A2 und A3 zu erwarten, weswegen die Untergruppe A1 R0/viele PD mit einem Mittelwert von 9,25 ng/ml als statistischer Zufall zu interpretieren ist.

**Tabelle 9: Präoperative PSA-Werte nach Untergruppen der Gruppe A (in ng/ml)**

<b>Untergruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
A1 R0/ohne PD	143 ( 18,99%)	9,25	7,40	0,00	54,50
A2 R0/vereinzelt PD	435 ( 57,77%)	8,97	7,10	0,00	110,00
A3 R0/viele PD	30 ( 3,98%)	9,77	9,15	0,90	26,90
A4 R1/ohne PD	57 ( 7,57%)	21,83	14,50	0,00	172,00
A5 R1/vereinzelt PD	77 ( 10,23%)	14,06	10,41	0,00	85,80
A6 R1/viele PD	11 ( 1,46%)	10,52	8,00	0,50	24,80
<b>Summe</b>	<b>753 (100 %)</b>				

Da ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen PSA-Wert im Serum und Tumormasse besteht, erlaubt dies eine prognostische Orientierung und zudem die Festlegung eines therapeutischen Vorgehens. Die Rate der organbegrenzten Prostatakarzinome sinkt mit steigendem PSA-Wert.

PSA ist demnach ein Maß für die Tumorlast eines Patienten. Da ein Operateur sich in vielen Fällen nur ad operationem ein Bild des Tumors und seiner Ausdehnung machen kann, wird er niemals alleine anhand des PSA-Wertes eine Entscheidung für die Radikalität einer Operation treffen. Ein anschauliches Beispiel sind die PSA-negativen Tumoren, die sich deutlich in der Untergruppe A4 niederschlagen (siehe Tabelle präoperatives PSA Gruppe A).

„Radikaler operieren“ bedeutet für den distalen Absetzungsrand an der Harnröhre ein näheres Absetzen der Prostata am Schließmuskel, womit der histologische Nachweis von benignen Prostatadrüsen immer seltener wird. Dies kann das Risiko der Inkontinenz mit sich führen, das man Patienten mit einer geringeren Tumorlast in der Regel zu ersparen versucht.

Bei sehr hohen PSA-Werten ist das Risiko eines infiltrativ wachsenden Tumors höher als bei niedrigeren PSA-Werten. Hier entscheidet der Zeitpunkt der Diagnose über das Operationsverfahren und letztlich über einen möglichen Resektionstatus R0 oder R1.

### **3.3.3. Präoperatives TRUS-Gewicht**

Für dieses Merkmal wurden die Daten von 743 Patienten evaluiert. 59 Patientenakten wiesen keine Angaben zu diesem Parameter auf. Bei dem transrektalen Ultraschall, kurz TRUS oder auch TPS, wird mit einer rektal eingeführten Ultraschallsonde das Gewicht der Prostata bestimmt.

#### **3.3.3.1. Präoperatives TRUS-Gewicht für Gruppe B**

Die Untergruppe B1 R0 reseziert besteht aus 602 Patienten (81,02 %). Sie weist ein mittleres präoperatives TRUS-Gewicht von 47,70 g auf.

Die Untergruppe B2 R1 reseziert mit 141 Patienten (18,98 %) hat ein mittleres Gewicht von 44,43 g. Insgesamt sind die Prostatae in der Untergruppe B2 kleiner, was durch den Median gestützt wird. Bei kleineren Prostatae handelt es sich meistens um Organe, die aufgrund eines malignen Prozesses operiert werden müssen. Oft werden maligne Prozesse, welche nur eine geringe Ausdehnung haben, erst später entdeckt, da sie sich klinisch spät manifestieren. Dies führt unweigerlich auch zu einer erhöhten Tumorlast, die dann oft nur zu einer R1-Resektion führt.

In der Untergruppe B1 werden die Patienten allein durch die Größe der Prostata eher zur Untersuchung gehen. Dass dann im Rahmen der Früherkennung auch ein Prostatakarzinom früh erkannt wird, lässt die Tumorlast oft geringer ausfallen. Dies ist statistisch nicht zu belegen.

**Tabelle 10: Präoperatives TRUS-Gewicht der Gruppe B ( in Gramm)**

<b>Gruppe B</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
B1 R0 reseziert	602 (81,02%)	47,70	45,00	10,00	175,00
B2 R1 reseziert	141 (18,98%)	44,43	40,00	15,00	110,00
<b>Summe</b>	<b>743 (100%)</b>				

Bei der statistischen Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte keine Signifikanz beobachtet werden ( $p=0,088$ ). Dies bedeutet für die Gruppe B, dass die Einteilung der Patienten in die Untergruppen B1 und B2 unabhängig vom TRUS-Gewicht ist. Das TRUS-Gewicht hat keinen Einfluss auf die Zellen am Absetzungsrand der Prostata.

### **3.3.3.2. Präoperatives TRUS-Gewicht der Gruppe C**

Die Untergruppen der Gruppe C weisen folgende Verteilung auf: Die Untergruppe C1 PD positiv hat einen Mittelwert von 47,93 g. Die Untergruppe C2 PD negativ hat einen Mittelwert von 44,71 g.

**Tabelle 11: Präoperatives TRUS-Gewicht der Gruppe C (Angaben in Gramm)**

<b>Gruppe C</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
C1 PD positiv	547 (73,62%)	47,93	45,00	10,00	175,00
C2 PD negativ	196 (26,38%)	44,71	40,00	10,00	140,00
<b>Summe</b>	<b>743 (100%)</b>				

Der Mann-Whitney-U-Test ergab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von knapp 20 % ( $p=0,198$ ). So kann auch hier ausgeschlossen werden, dass das TRUS-Gewicht in direkter Abhängigkeit zu der Zuordnung der Patienten in die Untergruppe C1 und C2 steht.

Diese Tatsache wird dadurch erklärbar, dass maligne Tumoren meistens kleiner sind, jedoch bei entsprechender Tumorlast auch große Volumen und somit höhere Gewichte erreichen. Damit ist das Gewicht des Tumors für sich alleine genommen nicht aussagekräftig, ob am Absetzungsrand Prostatazellen zurück bleiben oder nicht.

### **3.3.4. Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht**

Die PSA-Density ist der Quotient aus PSA und dem Gewicht der Prostata, das in diesem Falle durch transrektalen Ultraschall in der Klinik bei Eintritt des Patienten ermittelt wurde. Auch die PSA-Werte wurden bei Klinikeintritt durch das Labor ermittelt. Diese Werte dienen dem „Cut-off“ beim Screening für das Prostatakarzinom und erlauben es, eine erste Verdachtsdiagnose zu verifizieren. Eine Density über 0,2 ist im Allgemeinen malignomverdächtig, unter 0,2 spricht sie eher für eine benigne Prostatahyperplasie.

Für den Parameter präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht konnten für 719 Patienten die Daten evaluiert werden. 83 Patienten hatten keine Angaben zu diesem Parameter.

### **3.3.4.1. Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe B**

Der Untergruppe B1 R0 reseziert konnten 538 Patienten (81,08%) zugeordnet werden. Der Mittelwert liegt bei 0,211.

136 Patienten (18,92%) befinden sich in der Untergruppe B2 R1 reseziert. In dieser Untergruppe beträgt der Mittelwert 0,394.

Die Mittelwerte werden von dem Median der Gruppe B getragen. Da die Tumorlast in der Untergruppe B1 bei R1 resezierten Patienten deutlich höher ist, liegen auch der Mittelwert und das Maximum deutlich höher.

**Tabelle 12: Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht der Gruppe B**

<b>Gruppe B</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwer</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximu</b>
B1 R0 reseziert	583 (81,08%)	0,211	0,151	0,000	2,200
B2 R1 reseziert	136 (18,92%)	0,394	0,281	0,000	3,130
<b>Summe</b>	719 (100%)				

Bei der Testung dieser beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde eine Signifikanz von  $p=0,001$  bestimmt. Dies bedeutet, dass die Untergruppen hinsichtlich der Verteilung des Resektionsstatus hoch signifikant unterschiedlich sind. Dies erklärt sich zum einen aus dem bestimmten PSA, dessen Bedeutung bezüglich der Tumorlast schon dargestellt wurde.

Das TRUS-Gewicht spielt dahingehend eine Rolle, dass kleine und damit leichtere Drüsen sehr oft auch maligne sein können. Eine Prostatahyperplasie ist, wenn sie symptomatisch wird mit größerer Wahrscheinlichkeit voluminöser als ein Malignom der Prostata. Dies entspricht der Formel für die Density, die aus dem Quotienten aus PSA und (TRUS-)Gewicht der Prostata gebildet wird.

Kleinere Läsionen der Prostata werden später entdeckt. Malignome der Prostata werden ohne Vorsorgeuntersuchung und Frühdiagnostik erst sehr spät erkannt, und zwar oft zu einem Zeitpunkt, wo eine vollständige R0-Resektion oft nicht mehr möglich ist.

### **3.3.4.2. Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe C**

Die Untergruppe C1 PD positiv besteht aus 530 Patienten (73,71%) und weist einen Mittelwert für die PSA-Density von 0,211 auf.

Bei der Untergruppe C2 PD negativ, in der sich 189 Patienten (18,92%) befinden, beträgt der Mittelwert 0,3120.

Dies bedeutet, in diesem Falle, dass bei einer hohen Density weniger Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand gefunden werden. Dies erklärt sich unter anderem aus dem operativen Vorgehen des Operateurs bei Sichtung der Prostata und ihrer Neoplasie.

**Tabelle 13: Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe C**

<b>Gruppe C</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
C1 PD positiv	530 (73,71%)	0,222	0,160	0,00	2,20
C2 PD negativ	189 (26,29%)	0,312	0,195	0,00	3,13
<b>Summe</b>	719 (100%)				

Der Mann-Whitney-U-Test ergab eine Signifikanz von  $p=0,020$ . Diese lässt sich durch das PSA im Zusammenhang mit dem Prostatagewicht erklären. Da die Density den PSA-Wert hinsichtlich des Gewichtes der Prostata korrigiert, dient die Density als ein verlässlicher Parameter, der eine Beurteilung eines suspekten Areals der Prostata und eines PSA-Wertes hinsichtlich eines Prostatakarzinoms verlässlicher macht. Die Erkenntnis, dass ein Prostatakarzinom im Vergleich zu einer benignen Hyperplasie bei gleichem Volumen einen zehnfach höheren PSA-Anstieg verursacht, macht deutlich, dass dieser Parameter zur Beurteilung der Tumormasse des Patienten besser geeignet ist als nur das PSA für sich genommen oder gar das alleinige TRUS-Gewicht.

### **3.3.4.3. Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht für Gruppe A**

Betrachtet man die Median-Werte, so fallen folgende Muster auf. Die höchsten Werte für den Parameter präoperative PSA-Density ergeben sich für die beiden Untergruppe A1 (PSA-Density=0,161) und die Untergruppe A4 (PSA-Density=0,344). Sie bilden das Maximum der Medianwerte einmal für die R0 resezierten Untergruppen A1-A3 bzw. für die R1 resezierten Untergruppen A4-A6.

In die Untergruppe A1 fallen insbesondere die PSA-negativen Tumoren, die bei kleinem PSA und einem relativ kleinen Volumen eine verhältnismäßig große Density aufweisen. Sie werden radikal operiert und somit fallen weniger Prostatadrüsen am Absetzungsrand in der histopathologischen Kontrolle auf.

Die Tabelle 14 auf der Seite 34 zeigt die Daten der Gruppe A für die präoperative PSA-Density.

**Tabelle 14: Präoperative PSA Density der Gruppe A**

<b>Untergruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
A1 R0/ohne PD	134 (18,64%)	0,231	0,161	0,000	0,920
A2 R0/vereinzelt PD	419 (58,28%)	0,206	0,148	0,000	2,200
A3 R0/viele PD	30 ( 4,17%)	0,186	0,149	0,030	0,580
A4 R1/ohne PD	55 ( 7,65%)	0,510	0,344	0,000	3,130
A5 R1/vereinzelt PD	72 (10,01%)	0,321	0,256	0,000	1,430
A6 R1/viele PD	9 ( 1,25%)	0,267	0,323	0,060	0,470
<b>Summe</b>	719 (100%)				

Da die PSA-Density das Gewicht der Prostata zu dem PSA-Wert in Relation setzt, wird dieser Parameter zu einem wichtigen Beurteilungsinstrument für die Differentialdiagnose des Prostatakarzinoms. Die Erkenntnis, dass ein Prostatakarzinom im Vergleich zu einer benignen Hyperplasie bei gleichem Volumen einen zehnfach höheren PSA-Anstieg verursacht, macht deutlich, dass dieser Parameter zur Beurteilung der Tumorlast des Patienten besser geeignet ist als nur der PSA-Wert für sich genommen oder gar das alleinige TRUS-Gewicht.

Somit dient diese Density zur Beurteilung der Tumorlast und ist damit ein direktes Hilfsmittel für die Entscheidung zum Ausmaß der Radikalität der Operation.

### **3.3.5. Histologisches Gewicht**

Das histologische Gewicht wurde durch den Pathologen vor Fixierung des Präparates bestimmt. Für 670 Patienten konnten Werte für das histologische Gewicht evaluiert werden. 132 Patienten wiesen keine Angaben auf.

#### **3.3.5.1. Histologisches Gewicht der Gruppe B**

In der Untergruppe B1 R0 reseziert befinden sich 552 Patienten (82,39%). Sie weisen ein mittleres histologisches Gewicht von 61,34 g auf. Damit ist das Gewicht größer als bei den R1 resezierten Tumoren in Untergruppe B2, die ein mittleres Gewicht von 60,58 g aufweist. Da die mittleren histologischen Gewichte der Untergruppen durch den Median getragen werden, handelt es sich bei der Betrachtung der Extremwerte um Streuwerte, denen hier keine Bedeutung zukommt.

Die Tabelle 15 auf Seite 35 zeigt die Daten für das histologische Gewicht für Gruppe B.

**Tabelle 15: Histologisches Gewicht der Gruppe B (in Gramm)**

<b>Gruppe B</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
B1 R0 reseziert	552 (82,39%)	61,34	55,00	15,00	435,00
B2 R1 reseziert	118 (17,61%)	60,58	52,00	16,00	550,00
<b>Summe</b>	<b>670 (100%)</b>				

Der Mann-Whitney-U-Test ergab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 15,5 % und ist demnach nicht signifikant ( $p=0,155$ ). Somit ist das Vorhandensein von Prostatadrüsen am Absetzungsrand der Harnröhre unabhängig vom histologischen Gewicht.

### **3.3.5.2. Histologisches Gewicht der Gruppe C**

Der Gruppe C können bezüglich des histologischen Gewichtes 500 Patienten (74,63%) der Untergruppe C1 PD positiv zugeordnet werden. 170 Patienten (25,37%) gehören der Untergruppe C2 PD negativ an.

In Gruppe C zeigt sich, dass die Untergruppe C1 ein mittleres histologisches Gewicht von 62,64 g aufweist, während die Untergruppe C2 im Vergleich dazu nur ein mittleres Gewicht von 56,98 g hat. Vergleicht man die Extremwerte der Gruppe B und Gruppe C, zeigt sich sehr deutliche die statistische Streuung dieser Werte und deren zufällige statistische Verteilung.

**Tabelle 16: Histologisches Gewicht der Gruppe C (in Gramm)**

<b>Gruppe C</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
C1 PD positiv	500 (74,63%)	62,64	55,00	15,00	550,00
C2 PD negativ	170 (25,37%)	56,98	50,00	16,00	160,00
<b>Summe</b>	<b>670 (100%)</b>				

Der P-Wert ergab bei der Testung mit dem Mann-Whitney-U-Test  $p=0,067$ .

### **3.4. Kategorische Werte**

#### **3.4.1. Prostatastrüsen am Apex (Gruppe C) in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (Gruppe B)**

Für diese Gegenüberstellung konnten die Daten von insgesamt 802 Patienten evaluiert werden. Es wird hier die Gruppenzugehörigkeit der Prostatastrüsen am Apex in Abhängigkeit zum Resektionsstatus untersucht. In Untergruppe C1 wurden 495 Patienten R0 reseziert. 95 Patienten der Untergruppe C1 wurden R1 reseziert. In der Untergruppe C2 entfallen 148 Patienten auf die Kategorie R0 reseziert und 64 Patienten auf die Kategorie R1 reseziert.

Dies kann durch die Tumorlast des Prostatakarzinoms in unterschiedlichen Stadien erklärt werden. Bei hoher Tumorlast wird der Tumor eines Patienten radikaler operiert. Da eine erhöhte Tumorlast mit einer größeren Tumorausbreitung einhergeht, wird bei der operativen Therapie weniger Rücksicht auf z.B. das Gefäß-Nerven-Bündel genommen bzw. zu Gunsten der Tumorfreiheit näher an den Sphinkter externus heran präpariert, mit dem Ziel der vollkommenen Entnahme der Prostatazellen.

Die Gefährdung dieser eben genannten Strukturen kann bei weniger ausgebreiteten oder weiter von dem Apex entfernt liegenden Tumoren durch eine sanftere Vorgehensweise bei der operativen Therapie umgangen werden. Häufig bleiben mikroskopisch an den Schnitträndern benigne Prostatazellen zurück.

Der Chi-Quadrat-Test für diese Gruppenzuordnung ergab eine Signifikanz ( $p=0,001$ ) für die Abhängigkeit der Untergruppen C1 und C2 von den Kategorien R0 reseziert oder R1 reseziert.

**Tabelle 17: Gruppe C in Abhängigkeit zum Resektionsstatus (=Gruppe B)**

Gruppe C		Resektionsstatus (=Gruppe B)		Gesamt
		R0 reseziert	R1 reseziert	
Untergruppe	C1 PD positiv	495 (76,98%)	95 (59,75%)	590 (73,57%)
	C2 PD negativ	148 (23,02%)	64 (40,25%)	212 (26,43%)
Gesamt		643 (100%)	159 (100%)	802 (100%)

### **3.4.2. Tumorstadium nach der pT97 Klassifikation**

Das Tumorstadium wurde durch das pathologische Institut des Klinikums rechts der Isar anhand des Operationspräparates der Prostata ermittelt. Für die Klassifikation wurde das TNM-System AJCC/UICC von 1997 verwendet.

#### **3.4.2.1. Tumorstadium nach der pT97 Klassifikation für Gruppe B**

Für dieses Merkmal konnten 796 Patienten evaluiert werden. Für 6 Patienten der untersuchten Patientengruppe konnten keine Daten ermittelt werden.

In der Kreuztabelle fällt beim Vergleich der Untergruppen B1 und B2 auf, dass mit zunehmendem Tumorstadium öfter R1 reseziert wurde.

Bei kleineren Tumorstadien, von  $\leq$  pT2b, ist aufgrund der geringeren Tumorausdehnung eine Resektion im Gesunden sehr oft möglich gewesen. In der Untergruppe B1 war dies bei 519 Patienten im untersuchten Patientengut der Fall. Nur in 38 Fällen wurde bei dem Tumorstadium  $\leq$  pT2b in Untergruppe B2 R1 reseziert.

Bei größeren Tumorstadien, von  $\geq$  pT3b, steigt der Anteil der R1 resezierten Patienten der Untergruppe B2 (64 Patienten) im Vergleich mit der Untergruppe B1 (37 Patienten) deutlich an. Der Chi-Quadrat-Test ergab eine Signifikanz von  $p=0,001$  für die Zugehörigkeit der Untergruppe B1 R0 reseziert und B2 R1 reseziert hinsichtlich der drei Kategorien des Tumorstadiums.

Kleinere Tumoren sind meistens noch nicht durch die Kapsel durchgebrochen, so dass diese innerhalb der Prostata liegend geborgen werden können. Histologisch kann dadurch die Diagnose durch R0 reseziert ergänzt werden. Dies ist bei großen Tumoren oft nicht mehr der Fall, so dass sich bei Kapselüberschreitung und Infiltration von Nachbarstrukturen auf eine höchstmögliche Resektion beschränkt werden muss. Hier resultiert oft eine R1-Resektion aus den Resektionsmöglichkeiten.

Die Tabelle 18 auf Seite 38 gibt die Daten für das Tumorstadium für Gruppe B wider.

**Tabelle 18: Tumorstadium (pT97) in 3 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		Tumorstadium (pT97)			Gesamt
		≤ pT2b	= pT3a	≥ pT3b	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	519 (93,18%)	82 (59,42%)	37 (36,63%)	638 (80,15%)
	B2 R1 reseziert	38 (6,82%)	56 (40,58%)	64 (63,37%)	158 (19,85%)
Gesamt		557 (100%)	138 (100%)	101 (100%)	796 (100%)

**3.4.2.2. Tumorstadium nach der pT97 Klassifikation für Gruppe C**

Analog zur Gruppe B konnten auch hier 796 Patienten evaluiert werden. Wiederum für sechs Patienten lag kein Datenmaterial vor.

In der Untergruppe C1 wurden 427 Patienten ermittelt. Auffällig ist, dass der Anteil der Patienten mit höherem Tumorstadium in dieser Untergruppe mit 60 Patienten doch deutlich geringer ausfällt.

In dieser Untersuchung wurde sichtbar, dass der Anteil PD negativ resezierter Patienten mit steigendem Tumorstadium (> pT3b) deutlich zunimmt (41 Patienten). In der Untergruppe C2 wurden 130 Patienten mit Tumorstadium ≤ pT2b ermittelt. Wenn man die Untergruppen C1 und C2 hinsichtlich des Tumorstadiums ≥ pT3b betrachtet, fällt prozentual auf, dass der Anteil der Patienten, die postoperativ in der feingeweblichen Untersuchung keine Prostatadrüsen am Apex haben, deutlich angestiegen ist (C1 : C2 oder 61 : 41 Patienten).

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt diesen Zusammenhang signifikant (p=0,001).

Die Signifikanz bestätigt die Untersuchung in Gruppe B, dass je größer die Tumorlast ist, desto weniger Prostatadrüsen am Apex nachweisbar sind. Letztlich ist dies wiederum mit dem radikaleren Vorgehen bei fortgeschrittenen Tumoren zu erklären.

Zusätzlich fällt auf, dass mit größer werdendem Tumorstadium (≥ pT3a) die Anzahl der operierten Patienten immer geringer wird. Dies lässt sicher auf eine gute Diagnostik schließen, die Prostatatumore früher erkennen lässt. Zum anderen wird nicht jeder Patient mit einer infausten Tumorgröße operiert.

Die Tabelle 19 auf Seite 39 gibt die Daten für das Tumorstadium der Gruppe C wider.

**Tabelle 19: Tumorstadium (pT97) in 3 Kategorien für Gruppe C**

Gruppe C		pT97			Gesamt
		≤ pT2b	= pT3a	≥ pT3b	
Untergruppe	C1 PD positiv	427 (76,66%)	98 (71,01%)	60 (59,41%)	585 (73,49%)
	C2 PD negativ	130 (23,34%)	40 (28,99%)	41 (40,59%)	211 (26,51%)
Gesamt		557 (100%)	138 (100%)	101 (100%)	796 (100%)

### **3.4.3. Samenblasenbefall**

Aus der histopathologischen Untersuchung konnte eine Aussage über den Befall der Samenblase gewonnen werden. Für diesen Parameter konnten die Daten von 792 Patienten evaluiert werden. Für 10 Patienten lagen keine Angaben vor.

#### **3.4.3.1. Samenblasenbefall der Gruppe B**

In Gruppe B wurde bei insgesamt 700 Patienten (88,40%) kein Befall der Samenblasen festgestellt. Bei 92 Patienten (11,62%) lag ein Befall der Samenblasen vor, von denen der Tumor in der Mehrzahl der Fälle R1 reseziert wurde (Untergruppe B2).

Da die Samenblasen sehr spät von dem Prostatakarzinom befallen werden, ist der Befall der Samenblase in der Mehrzahl der Fälle ein Zeichen eines fortgeschrittenen Tumors. Das bedeutet, dass Patienten mit Samenblasenbefall meistens eine große Tumorlast haben. Somit erklärt sich auch, wieso nur bei 33,70% der Patienten mit Samenblasenbefall R0 reseziert werden konnten.

Dass insgesamt nur 19,70% der Patienten R1 reseziert wurden, liegt zum Teil daran, dass die meisten fortgeschrittenen Karzinome nicht oder doch sehr selten als operabel eingestuft werden. Somit sinkt automatisch insgesamt der Anteil der Patienten in Untergruppe B2.

Auch lässt wiederum eine frühe und gute Prävention den Anteil fortgeschrittener Karzinome sehr klein ausfallen.

Die Testung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab erwartungsgemäß eine hohe Signifikanz von  $p=0,001$ .

Somit sind der Samenblasenbefall durch den Tumor und der Resektionsstatus R0 bzw. R1 signifikant abhängig von der durch den Tumor ausgehenden Tumorlast und dem oft damit einhergehenden Kapseldurchbruch.

**Tabelle 20: Samenblasenbefall in 2 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		Samenblasenbefall		Gesamt
		Ja	nein	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	31 (33,70%)	605 (86,43%)	636 (80,30%)
	B2 R1 reseziert	61 (66,30%)	95 (13,57%)	156 (19,70%)
Gesamt		92 (100%)	700 (100%)	792 (100%)

### **3.4.3.2. Samenblasenbefall der Gruppe C**

Vor dem Hintergrund, dass der Samenblasenbefall ein Spätsymptom ist, lässt sich dieses Ergebnis der Prostatadrüsen am Absetzungsrand in ähnlicher Weise erklären, wie es oben hinsichtlich des Schnittrandes (R0 oder R1) schon erklärt wurde.

Patienten mit Spätsymptomen haben eine höhere Tumorlast und werden demzufolge radikaler operiert, wodurch der Nachweis von benignem Prostatagewebe am Absetzungsrand seltener wird.

In der Untergruppe C1 PD positiv waren bei 530 Patienten die Samenblasen nicht befallen. In der Untergruppe C2 war das bei 170 Patienten der Fall. Vergleicht man die Untergruppe C2 mit der Untergruppe C1 hinsichtlich des Samenblasenbefalls, so fällt auf, dass der relative Anteil der Patienten mit positivem Befall der Samenblasen durch Tumorgewebe in der Untergruppe C2 deutlich höher ausfällt, als in Untergruppe C1. So betrug in der Untergruppe C2 der relative Anteil an Patienten mit Samenblasenbefall 41,30%. Dagegen war der relative Anteil der Patienten ohne Samenblasenbefall in der Untergruppe C2 „nur“ 24,29%.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt deutlich einen signifikanten Zusammenhang der ermittelten Ergebnisse mit dem Merkmal des Samenblasenbefalls (p=0,001).

Insgesamt betrachtet ist der Anteil Patienten beider Untergruppen mit Samenblasenbefall deutlich geringer. Dies spricht letztlich neben der frühen Diagnostik und gut überlegten

Auswahl der Patienten, denen eine OP zugemutet werden kann, auch für die Durchführung der Operationsmethode.

**Tabelle 21: Samenblasenbefall in 2 Kategorien für Gruppe C**

Gruppe C		Samenblasenbefall		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	C1 PD positiv	54 (58,70%)	530 (75,71%)	584 (73,74%)
	C2 PD negativ	38 (41,30%)	170 (24,29%)	208 (26,26%)
Gesamt		92 (100%)	700 (100%)	792 (100%)

### **3.4.4. Lymphbahnbefall**

Für diesen Parameter konnten 449 Patienten evaluiert werden. Die Daten wurden durch die histopathologische Untersuchung gewonnen.

#### **3.4.4.1. Lymphbahnbefall der Gruppe B**

Bei den meisten Patienten (410 oder 91,31%) der 449 erfassten Erkrankten der Gruppe B konnte histologisch keine Lymphangiosis gesichert werden.

Betrachtet man die Untergruppen B1 und B2 für sich genommen, so verdeutlicht sich, dass der Anteil der Patienten mit Lymphangiosis in Untergruppe B2 größer ist als in Untergruppe B1.

In Untergruppe B1 hatten 21 Patienten (5,88%) eine Lymphangiosis. 18 Patienten der Untergruppe B2 (19,57%) hatten einen Lymphbahnbefall und wurden R1 reseziert.

Die Analyse zeigt, dass der Anteil R1 resezierter Patienten in Untergruppe B2 mit 19,57% deutlich höher ist als in der Untergruppe B1, in der nur 5,88% eine Lymphangiosis aufweisen.

Für die Gruppe B ergab der Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz von  $p=0,001$ .

Dies bedeutet einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lymphangiosis und dem Resektionsstatus, der auch aus dem klinischen Alltag zu erwarten wäre. Mit zunehmender

Tumorlast steig die Wahrscheinlichkeit durch das Prostatakarzinom eine Lymphangiosis zu bekommen.

**Tabelle 22: Lymphbahnbefall in 2 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		Lymphbahnbefall		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	21 (5,88%)	336 (94,12%)	357 (100%)
	B2 R1 reseziert	18 (19,57%)	74 (80,43%)	92 (100%)
Gesamt		39 (8,69%)	410 (91,31%)	449 (100%)

### 3.4.4.2. Lymphbahnbefall der Gruppe C

Untersucht man die 449 Patienten hinsichtlich der benignen Prostatadrüsen am Absetzungsrand versus Lymphangiosis, so sind hier folgende Verhältnisse interessant.

Vergleicht man die Untergruppe C1 mit der Untergruppe C2, so verdeutlicht sich, dass der Anteil Patienten, welche eine Lymphangiosis haben in der Untergruppe C2 (15,04%) höher ausfällt als in der Untergruppe C1 (6,55%).

Berücksichtigt man die Tatsache, dass eine erhöhte Tumorlast auch eine radikalere Vorgehensweise bei der Operationsmethode mit sich führt, erklärt sich, wieso hier der relative Anteil der Patienten mit einer Lymphangiosis in der Untergruppe C2 so groß ist.

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests zeigt, dass hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen Prostatadrüsen am Absetzungsrand und der Lymphangiosis besteht ( $p=0,001$ ), der sich jedoch klinisch durch die Tumorlast erklären lässt.

**Tabelle 23: Lymphbahnbefall in 2 Kategorien für Gruppe C**

Gruppe C		Lymphbahnbefall		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	C1 PD positiv	22 (6,55%)	314 (93,45%)	336 (100%)
	C2 PD negativ	17 (15,04%)	96 (84,96%)	113 (100%)
Gesamt		39 (8,69%)	410 (91,31%)	449 (100%)

### **3.4.5. Perineuralscheidenbefall (PNS-Befall)**

#### **3.4.5.1. Perineuralscheidenbefall für Gruppe B**

Für den untersuchten Parameter Perineuralscheidenbefall konnten die Daten von 438 Patienten evaluiert werden. Insgesamt 238 Patienten (54,34%) wiesen keinen Perineuralscheidenbefall auf. Bei 200 Patienten (45,66%) waren die Perineuralscheiden befallen.

Es ist auffällig, dass fast die Hälfte der Gruppe B, ca. 46,00%, einen Perineuralscheidenbefall vorweist.

Untersucht man die beiden Untergruppen der Gruppe B auf ihre quantitative Zusammensetzung, fällt auch dort in beiden Untergruppen der hohe Anteil der Patienten auf, deren Perineuralscheiden befallen sind.

In Untergruppe B2 R1 resezierte Patienten, weist sogar die Mehrzahl der Patienten einen Perineuralscheidenbefall auf (60,82%). In der Untergruppe B1 befinden sich dem gegenüber 141 Patienten (41,35%).

Die Chi-Quadrat-Test ergab eine Signifikanz von  $p=0,001$ . Das bedeutet, dass bei größeren Tumoren die Perineuralscheide mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch befallen ist.

Dies bedingen die anatomischen Verhältnisse. Die Nerven liegen innerhalb der Prostata und bilden die Leitstruktur der Prostatakapsel. Als Locus minoris resistentiae geht die Infiltration der Perineuralscheiden der Kapselüberschreitung meistens voraus, wodurch die Signifikanz erklärt wird.

**Tabelle 24: Perineuralscheidenbefall in 2 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		Perineuralscheidenbefall		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	141 (41,35%)	200 (58,65%)	341 (100%)
	B2 R1 reseziert	59 (60,82%)	38 (39,18%)	97 (100%)
Gesamt		200 (45,66%)	238 (54,34%)	438 (100%)

### **3.4.5.2. Perineuralscheidenbefall der Gruppe C**

In der Untergruppe C1 wurde bei insgesamt 328 Patienten Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand der Prostata nachgewiesen. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte keinen Perineuralscheidenbefall (56,40%). Bei 143 Patienten (43,60%) wurde ein Befall nachgewiesen.

In der Untergruppe C2 PD negativ hingegen, hat die Mehrzahl der Patienten (51,82%) einen Befall der Perineuralscheiden. 48,18% wiesen keinen Befall auf.

In der Untergruppe C2 kommt es oft durch die Tumorlast dazu, dass die Perineuralscheide befallen ist (hier 57 Patienten). Da mit erhöhter Tumorlast auch eine radikalere Operationsmethode gewählt wird, sind oft weniger Prostatazellen am Apex nachweisbar, da näher an den Sphinkter heran präpariert wird.

In der Untergruppe C1 ist in den meisten Fällen im Vergleich zu Untergruppe C2 die Tumorlast geringer. Das wiederum ermöglicht eine schonendere Gangart bei der radikalen Vorgehensweise für die Prostatektomie, wodurch oft Prostatadrüsen am Apex nachgewiesen werden können.

Die Testung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab keine Signifikanz für den Perineuralscheidenbefall ( $p=0,134$ ). Oft ist das Prostatakarzinom innerhalb der Organkapsel angesiedelt und kann dort schon die Perineuralscheiden infiltriert haben. Eine Beurteilung ist unter normalen Bedingungen für den Operateur nicht möglich und hat somit in den seltensten Fällen einen Einfluss auf die Operationsmethode.

**Tabelle 25: Perineuralscheidenbefall in 2 Kategorien für Gruppe C**

Gruppe C		Perineuralscheidenbefall		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	C1 PD positiv	143 (43,60%)	185 (56,40%)	328 (100%)
	C2 PD negativ	57 (51,82%)	53 (48,18%)	110 (100%)
Gesamt		200 (45,66%)	238 (54,34%)	438 (100%)

### **3.4.6. PSA bei Diagnose**

#### **3.4.6.1. PSA bei Diagnose für Gruppe B**

Für diesen Parameter wurden drei Kategorien bestimmt. Die erste Kategorie sah PSA-Werte vor, die weniger als 4 ng/ml betragen. Die zweite Kategorie umfasste PSA-Werte zwischen 4 bis 10 ng/ml. Die dritte Kategorie fasste PSA-Werte, die größer 10 ng/ml waren, zusammen.

Für diesen Parameter konnten die Daten von 703 Patienten evaluiert werden.

Die Mehrzahl der Patienten, 313 Patienten in Untergruppe B1, mit Prostatakarzinom hatte bei Diagnosestellung einen PSA-Wert zwischen 4 bis 10 ng/ml und konnten R0 reseziert werden. 42 Patienten der Untergruppe B2 wurden mit einem PSA-Wert zwischen 4 bis 10 ng/ml R1 reseziert. Die Patienten der Kategorie 4 bis 10 ng/ml beider Untergruppen stellen mit insgesamt 50,49% die Mehrheit der Karzinompatienten dar.

Betrachtet man die Kategorie  $PSA < 4$  ng/ml, so wurden in Untergruppe B1 72 Patienten (12,70%) R0 reseziert. 12 Patienten (8,82%) in der Untergruppe B2 waren laut histologischem Bericht R1 reseziert worden.

Insgesamt haben somit 62,44% aller Prostatakarzinompatienten einen PSA-Wert kleiner oder gleich 10 ng/ml gehabt. 264 Patienten (37,55%) von Untergruppe B1 und B2 haben einen PSA-Wert größer 10 ng/ml.

Auffallend ist der hohe Anteil der R0 resezierten Patienten, die einen PSA-Wert kleiner 4 ng/ml hatten. Hier spielt der Einfluss PSA-negativer Karzinome eine große Rolle.

Bei dem hohen Anteil R1 resezierter Tumore in der Untergruppe B2 mit einem  $PSA > 10$  ng/ml (82 Pat. oder 60,30%) spielen die Tumoren eine große Rolle, die sehr spät entdeckt und nicht mehr vollständig resezierbar gewesen sind.

Die Diagnose ist in den meisten Fällen durch eine Biopsie früh gesichert worden, was auch erklärt, wieso die PSA-negativen Tumoren noch R0 reseziert werden konnten. Würde man sich alleine auf den PSA-Wert verlassen haben, so wäre hier der Anteil R1 resezierter Patienten sicher um einiges höher ausgefallen.

Dass relativ wenig Patienten der Gruppe B laut Histologie R1 reseziert wurden, die einen PSA-Wert über 10 ng/ml hatten, liegt zu einem hohen Teil an der gründlichen Diagnostik und der Früherkennung der Karzinome durch die Routineuntersuchung mittels PSA-Wert, TRUS und DRU.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt eine Abhängigkeit des Resektionsstatus von dem PSA-Wert an. Je höher der PSA-Wert liegt, desto höher wird der Anteil R1-resezierter Patienten. Die Signifikanz liegt bei  $p=0,001$ .

**Tabelle 26: PSA bei Diagnose in 3 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		PSA bei Diagnose			Gesamt
		< 4	4 – 10	> 10	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	72 (12,70%)	313 (55,20%)	182 (32,10%)	567 (100%)
	B1 R1 reseziert	12 (8,82%)	42 (30,88%)	82 (60,30%)	136 (100%)
Gesamt		84 (11,95%)	355 (50,49%)	264 (37,55%)	703 (100%)

### **3.4.6.2. PSA bei Diagnose für Gruppe C**

Die Patienten der Untergruppe C2 weisen mit zunehmendem PSA-Wert immer häufiger Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand der Prostata auf.

52,79% der Patienten der Untergruppe C1, damit die meisten Patienten in dieser Untergruppe, weisen am distalen Absetzungsrand bei einem PSA-Wert zwischen 4-10 ng/ml Prostatadrüsen auf.

Erklärbar wird dieses Ergebnis der beiden Untergruppen zum einen durch die Tumorlast der einzelnen Patienten, zum anderen durch das gewählte Operationsverfahren. Hat ein Patient einen hohen PSA-Wert aber nur einen kleineren Tumor, der gut zu operieren ist, so ist ein schonendes Operationsverfahren sinnvoll, in dessen Rahmen oft Prostatadrüsen aus Rücksicht auf den Harnröhrensphinkter zurückbleiben.

Zudem fällt auf, dass die Patienten mit einem PSA-Wert von <4 ng/ml häufiger Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand aufweisen. Dies lässt sich zum einen dadurch erklären, dass durch eine gezielte Vorsorge mit TRUS, DRU und PSA-Wertbestimmung ein großer Anteil der

Prostatakarzinome früh erkannt werden kann und so rechtzeitig eine schonende operative Therapie bei noch niedriger Tumorlast eingeleitet werden kann. Zum anderen wird häufig ein Tumor wegen mangelnder Vorsorge bzw. unzureichender Vorsorge/Diagnostik nicht rechtzeitig diagnostiziert, was zu einer erheblichen Tumorlast führen kann. Diese Patienten können nur selten kurativ bzw. R0 reseziert werden.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt in diesem Fall der Untersuchung eine hohe Signifikanz von  $p=0,01$ . Dies lässt sich damit erklären, dass ein erhöhtes PSA ein Hinweis auf einen malignen Prozess sein kann und er weitere Maßnahmen zu initiieren in der Lage ist.

**Tabelle 27: PSA bei Diagnose in 3 Kategorien der Gruppe C**

Gruppe C		PSA bei Diagnose			Gesamt
		< 4	4–10	> 10	
Untergruppe	C1 PD positiv	67 (12,91%)	274 (52,79%)	178 (34,30%)	519 (100%)
	C2 PD negativ	17 (9,24%)	81 (44,02%)	86 (46,74%)	184 (100%)
Gesamt		84 (11,95%)	355 (50,60%)	264 (37,55%)	703 (100%)

### **3.4.7. Intraoperative Nervschonung**

#### **3.4.7.1. Intraoperative Nervschonung für Gruppe B**

Es konnten die Daten für 800 Patienten evaluiert werden. 351 Patienten (43,88%) wurden nervenprotektiv operiert. Hierbei wurde kein Unterschied zwischen einseitiger oder beidseitiger Nervschonung gemacht.

Bei 449 Patienten (56,12%) konnte keine Nervschonung erfolgen.

In Untergruppe B1 war bei 318 Patienten (90,60%) eine Nervschonung möglich. Dagegen war nur bei 9,40% der Patienten in Untergruppe B2 eine Nervschonung zu verantworten.

Vergleicht man die Patienten der Untergruppen B1 und B2, die keine Nervschonung erhielten, so ist der Anteil R1 resezierter Patienten in der Untergruppen B2 mit 28,06% deutlich höher.

Dies ist damit zu erklären, dass eine radikalere Operationsweise durch den Operateur bei einer größeren Tumorlast nötig gewesen ist und auf eine Nervschonung seltener Rücksicht genommen werden konnte.

Da die Signifikanz bei der Testung durch den Chi-Quadrat-Test für die Gruppe B mit  $p=0,001$  einen deutlichen Hinweis auf die Abhängigkeit der Parameter gibt, kann man sagen, dass der Resektionsstatus, der durch die Größe des Tumors maßgeblich beeinflusst wird, starken Einfluss auf die Nerverhaltung bei Prostatektomie besitzt.

**Tabelle 28: Intraoperative Nervschonung in 2 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		Intraoperative Nervschonung		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	318 (90,60%)	323 (71,94%)	641 (80,13%)
	B2 R1 reseziert	33 (9,40%)	126 (28,06%)	159 (19,88%)
Gesamt		351 (100%)	449 (100%)	800 (100%)

### **3.4.7.2. Intraoperative Nervschonung für Gruppe C**

In dieser Untersuchung soll der Einfluss der nervschonenden Vorgehensweise auf das Vorhandensein der Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand aufgezeigt werden.

Vergleicht man die Verhältnisse innerhalb der Untergruppen C1 bzw. C2 miteinander, so fällt in der Untergruppe C1 auf, dass die Patienten, bei denen ein nervenprotektives Vorgehen nicht möglich war, 53,40% ausmachen. Das Verhältnis scheint ausgewogener zu sein als in der Untergruppe C2. In der Untergruppe C2 konnten lediglich 36,32% der Patienten nervenprotektiv prostatektomiert werden.

Alleine die Tumorlast ist hier für das operative Vorgehen entscheidend. Dadurch ist die Radikalität der Operation sowohl für das Vorhandensein von Prostatadrüsen am Apex als auch für den Erhalt des Nervengefäßbündels bestimmend. Hier besteht ein klinischer Zusammenhang, der durch den Chi-Quadrat-Test gestützt wird.

Das erklärt, wieso der Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz für die Abhängigkeit der beiden Parameter ergibt ( $p=0,01$ ).

Die folgende Tabelle veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patienten in den Untergruppen C1 und C2.

**Tabelle 29: Intraoperative Nervschonung in 2 Kategorien der Gruppe C**

Gruppe C		Intraoperative Nervschonung		Gesamt
		ja	nein	
Untergruppe	C1 PD positiv	274 (46,60%)	314 (53,40%)	588 (100%)
	C2 PD negativ	77 (36,32%)	135 (63,68%)	212 (100%)
Gesamt		351 (43,88%)	449 (56,12%)	800 (100%)

### **3.4.8. Grading**

#### **3.4.8.1. Grading für Gruppe B**

Für den Parameter „Grading“ konnten die Daten von 781 Patienten evaluiert werden. Für 19 Patienten lagen keine Daten vor. Patienten ohne eindeutige Zuteilungsmöglichkeit zu den Kategorien G1-G3 wurden nicht mit einbezogen.

Das Grading wurde im pathologischen Institut der Technischen Universität bestimmt.

Für diesen Parameter wird deutlich, dass R1 resezierte Patienten der Untergruppe B2 mit 43,50% im Vergleich zu R0 resezierten Patienten der Untergruppe B1 (19,94%) in der Kategorie G3 sehr häufig vorkommen. Auch ist sehr auffallend, dass nur drei R1 resezierte Patienten mit Grading 1 unter 781 untersuchten Patienten vorzufinden sind.

Diese Abhängigkeit des R-Status vom Grading ist signifikant ( $p=0,001$ ) und lässt sich auch aus der zuvor beschriebenen Tumorlast erklären.

G3-Tumoren wachsen diffuser und schneller, so dass sie eine größere Ausbreitung erfahren. Diese Tatsache geht einher mit einem höheren Grad an Entdifferenzierung. Je schneller das Wachstum eines Prostatakarzinoms ist, desto höher ist die Tumorlast, desto destrukturierender ist das Karzinom.

**Tabelle 30: Grading in 3 Kategorien für Gruppe B**

Gruppe B		Grading			Gesamt
		G1	G2	G3	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	71 (11,32%)	431 (68,74%)	125 (19,94%)	627 (100%)
	B2 R1 reseziert	3 (1,95%)	84 (54,55%)	67 (43,50%)	154 (100%)
Gesamt		74 (9,47%)	515 (65,94%)	192 (24,59%)	781 (100%)

### **3.4.8.2. Grading für Gruppe C**

In die Untersuchung der Gruppe C bezüglich des Grading konnten 781 Patientendatensätze einbezogen werden.

Betrachtet man die Verhältnisse der Patienten innerhalb einer Untergruppe bezogen auf jede einzelne Kategorie und vergleicht dann die Verhältnismäßigkeiten der beiden Untergruppen miteinander, so sind keine wesentlichen Unterschiede festzustellen. Analysiert man das Verhältnis zwischen Untergruppe C1 und C2 bezüglich jeder einzelnen Grading-Kategorien G1 bis G3, so haben die Ergebnisse annähernd immer ein Verhältnis von 3:1.

In Untergruppe C1 wiesen 386 Patienten (66,90%) einen G2 differenzierten Tumor auf und hatten zusätzlich benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand. Bezogen auf Untergruppe C2, in der 129 Patienten gezählt werden konnten, ergibt sich ein Verhältnis von ca. 3:1. Wiederholt man das für Grading G1 oder G3 kommt man auf annähernd gleiche Verhältnisse.

Es kann letztlich unter Berücksichtigung des Chi-Quadrat-Tests ( $p= 0,428$ ) gesagt werden, dass das Grading keinen Einfluss auf das Vorhandensein benigner Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand hat. Das ist auch klinisch so zu erwarten.

Die Tabelle 31 auf Seite 51 zeigt die Daten für das Grading zur Gruppe C.

**Tabelle 31: Grading in 3 Kategorien der Gruppe C**

Gruppe C		Grading			Gesamt
		G1	G2	G3	
Untergruppe	C1 PD positiv	56 (9,70%)	386 (66,90%)	135 (23,40%)	577 (100%)
	C2 PD negativ	18 (8,82%)	129 (63,24%)	57 (27,94%)	204 (100%)
Gesamt		74 (9,47%)	515 (65,94%)	192 (24,59%)	781 (100%)

### **3.4.9. Gleasonscore**

Der Gleasonscore ist der Versuch, die Gefährlichkeit eines Tumors hinsichtlich seiner Aggressivität und seiner Entwicklungsgeschwindigkeit zu beschreiben. Dabei wurde sich in dieser Arbeit auf drei Kategorien beschränkt, da eine weitere Einteilung bezüglich dieser Arbeit keine weitere Aussagekraft besitzt.

Der Gleasonscore wurde durch das Pathologische Institut der Technischen Universität München bestimmt.

#### **3.4.9.1. Gleasonscore der Gruppe B**

Für den Gleasonscore konnten für die Gruppe B die Daten von 676 Patienten ermittelt werden. Bei 126 Patienten sind bezüglich dieses Parameters keine Angaben gemacht worden.

Es befinden sich 70,6% der Patienten in Untergruppe B1, die einen Gleasonscore von  $\leq 6$  aufwiesen. Bei höheren Scores  $\geq 8$  nimmt der Anteil der Patienten auf 9,86% ab. In Untergruppe B2 verhält es sich ähnlich. Hier ist sogar deutlich zu erkennen, dass der Anteil der Patienten mit einem Gleasonscore  $\geq 8$  33,4% beträgt. Es ist zu vermuten, dass bei höheren Fallzahlen sich das Zahlenverhältnis noch genauer in Richtung R1 und Gleasonscore  $\geq 8$  verschieben würde.

Der Chi-Quadrat-Test ergab für die beiden Untergruppen mit R0 resezierten Patienten und R1 resezierten Patienten bezüglich der Prostatadrüsen und des Gleasonscores eine statistische

Signifikanz von  $p=0,001$ . Somit besteht eine enge Beziehung zwischen dem Gleasonscore und dem Resektionsstatus.

Diesen Zusammenhang kann man sich veranschaulichen, indem man berücksichtigt, dass mit höherem Gleasonscore die Entwicklungsgeschwindigkeit des Tumors zunimmt. Insbesondere durch den hohen Grad an Entdifferenzierung des Gewebes.

**Tabelle 32: Gleasonscore in 3 Kategorien der Gruppe B**

Gruppe B		Gleasonscore			Gesamt
		$\leq 6$	7	$\geq 8$	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	401 (70,60%)	111 (19,54%)	56 (9,86%)	568 (100%)
	B2 R1 reseziert	43 (39,81%)	29 (26,85%)	36 (33,34%)	108 (100%)
Gesamt		444 (65,68%)	140 (20,71%)	92 (13,61%)	676 (100%)

### **3.4.9.2. Gleasonscore für Gruppe C**

Betrachtet man die Gruppe C als Ganzes, so sind in der Kategorie Gleasonscore  $\leq 6$  mehr 65 % der Patienten repräsentiert.

Vergleicht man die Untergruppen C1 und C2 miteinander so fallen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bezüglich der Patientenverteilung in die einzelnen Kategorien auf.

Die Patientenverteilung für beide Untergruppen mag sich aus der Tatsache erklären, dass der Gleasonscore nichts über die Tumormasse als solche aussagt. Kleine Tumoren können demzufolge einen hohen Gleasonscore haben, was jedoch die makroskopische Beurteilung durch den Operateur nicht beeinflusst und sogar weiterhin zu einer schonenderen Operation am Apex führt. Umgekehrt wird der ausgedehnte Befund eines Tumors mit einem niedrigen Gleasonscore zu einer größeren Radikalität am Apex führen. Daraus erklärt sich, wieso kein direkter Zusammenhang zwischen Gleasonscore und Prostatadrüsen am Apex erklärt werden kann.

Somit war zu erwarten, dass der Chi-Quadrat-Test für die Gruppe C hinsichtlich des Gleasonscores keine Signifikanz besitzt ( $p=0,606$ ).

Es besteht durch einen unterschiedlichen Gleasonscore kein Unterschied zwischen den Untergruppen C1 und C2 bezüglich des Vorhandenseins von Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand.

**Tabelle 33: Gleasonscore in 3 Kategorien der Gruppe C**

Gruppe C		Gleasonscore			Gesamt
		≤ 6	7	≥ 8	
Untergruppe	C1 PD positiv	344 (66,67%)	103 (19,96%)	69 (13,37%)	516 (100%)
	C2 PD negativ	100 (62,50%)	37 (23,13%)	23 (14,37%)	160 (100%)
Gesamt		444 (65,68%)	140 (20,71%)	92 (13,61%)	676 (100%)

### **3.4.10. Präoperative DRE**

Die digitale rektale Untersuchung (DRE) erfolgte bei Eintritt der Patienten in die Klinik. Für diesen Parameter wurden alle Patienten in der Kategorie digital-rektal suspekt zusammengefasst, die entweder einen fraglich suspekten oder einen eindeutig suspekten Tastbefund hatten. Insgesamt konnten für diesen Parameter die Daten von 762 Patienten erhoben werden.

#### **3.4.10.1. Präoperative digitale rektale Untersuchung für Gruppe B**

In der Kategorie suspekt wurden in der Untergruppe B1 380 Patienten (61,79%) R0 reseziert. Lediglich 38,21% dieser Untergruppe waren nicht suspekt. In der Untergruppe B2 R1 reseziert hatten sogar 84% (124 Patienten) einen suspekten Tastbefund. Nur 15,65% (23 Patienten) wiesen keinen suspekten Tastbefund auf.

Vergleicht man die Zahlen in der Kategorie nicht suspekt bezüglich der Untergruppen B1 und B2 hinsichtlich ihrer Verhältnismäßigkeiten, so wird deutlich, dass auf ca. 10 R0 resezierte Patienten ein R1 resezierter Patient kommt. Betrachtet man diese Relation in der Kategorie suspekte Tastbefunde errechnet sich ein Verhältnis von ca. 3: 1.

Diese Zahlen bedeuten, dass vornehmlich weit fortgeschrittene Tumore besser getastet werden können, was den hohen Anteil suspekter Tastbefunde in der Untergruppe B2 hinterleuchtet. Sie erklären aber auch, dass gerade weit fortgeschrittene Tumoren, welche leichter zu tasten sind, durch ihre Größe oft problematischer zu operieren sind. Dies ist klinisch auch so zu erwarten gewesen.

Betrachtet man das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests ( $p=0,001$ ), so wird eine Abhängigkeit zwischen der digital rektalen Untersuchung und dem Resektionsstatus bestätigt.

**Tabelle 34: Präoperative digital-rektale Untersuchung in 2 Kategorien der Gruppe B**

Gruppe B		präoperative DER		Gesamt
		suspekt	nicht suspekt	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	380 (61,79%)	235 (38,21%)	615 (100%)
	B2 R1 reseziert	124 (84,35%)	23 (15,65%)	147 (100%)
Gesamt		504 (66,14%)	258 (33,86%)	762 (100%)

#### **3.4.10.2. Digital-rektale Untersuchung für Gruppe C**

In der Untergruppe C1 haben 370 Patienten (65,49%) einen suspekten Tastbefund. Nicht suspekt waren hingegen nur 195 Patienten (34,51%). In der Untergruppe C2 waren im Vergleich dazu 134 Patienten (68,02%) tastbefundlich suspekt. Nur 63 Patienten (31,98%) weisen in dieser Untergruppe einen nicht suspekten Tastbefund auf.

Setzt man für die einzelnen Kategorien die Untergruppen C1 und C2 ins Verhältnis zueinander, so ergibt sich für die Kategorie suspekt ein Verhältnis von ca. 1:3.

In der Kategorie nicht suspekt ergibt sich ungefähr das gleiche Verhältnis.

Schon klinisch lässt sich sagen, dass aufgrund der mangelnden Spezifität der digital rektalen Untersuchung keine Aussagen getroffen werden können, wie hoch in den meisten Fällen die Tumorlast eines Patienten ist. Somit ist eine Abhängigkeit der Prostatadrüsen am Apex von dem digital-rektalem Tastbefund nicht zu erwarten.

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt mit  $p=0,518$  diese Annahme. Somit hat die DRE keinen Einfluss darauf, ob später im histologischen Präparat benigne Prostatadrüsen am Absetzungsrand nachgewiesen werden können oder nicht.

**Tabelle 35: Präoperative digital-rektale Untersuchung in 2 Kategorien der Gruppe C**

Gruppe C		präoperative DRE		Gesamt
		suspekt	nicht suspekt	
Untergruppe	C1 PD positiv	370 (65,49%)	195 (34,51%)	565 (100%)
	C2 PD negativ	134 (68,02%)	63 (31,98%)	197 (100%)
Gesamt		504 (66,15%)	258 (33,86%)	762 (100%)

### **3.4.11. Methode der Harnröhrenstumpfpräparation (HRSt)**

Hinsichtlich der Harnröhrenstumpfpräparation am distalen Absetzungsrand der Prostata gibt es in dieser Untersuchung drei voneinander abzugrenzende Techniken.

HRSt-Präparation bis 10/2001: Hierunter wird die scharfe Präparation des Harnröhrenstumpfes unter Zug an der Prostata mit knappem Absetzen der Prostatabasis an der Harnröhre verstanden. Diese Technik ist bis 10/2001 angewendet worden.

Ohne HRSt-Präparation: Hierunter wird das Verfahren verstanden bei dem man die Prostata ganz einfach am distalen Absetzungsrand scharf von der Harnröhre abtrennt ohne sonderlich Zug auf das Resektionsgebiet auszuüben.

HRSt-Präparation ab 11/2001: Bei dieser Technik wird nach Setzen der Blasenaußlassnähte zusätzlich rechts und links des Plexus Santorinii je eine Ligatur gesetzt und zwischen diesen Ligaturen das Venengeflecht gerändelt. Dies ermöglicht durch eine gute Hämostase eine entsprechend gute Sicht. Dann erfolgt die Präparation der Prostata von der Seite her unter Abschieben des periprostatichen Fettgewebes und unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels. Somit sind dann bei guter Sicht die scharfe Präparation des Prostataapex und die Durchtrennung der Harnröhre besser möglich.

Hinsichtlich dieses Parameters konnten aus dem Patientengut die Daten von 802 Patienten evaluiert werden.

#### **3.4.11.1. Methode der Harnröhrenstumpfpräparation für Gruppe B**

Betrachtet man die Untergruppe B1 und B2 hinsichtlich der Patientenverteilung, so muss hier erwähnt werden, dass aufgrund des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes die Patientenzahl in der Kategorie HRSt ab 11/2001 entsprechend gering ausfällt.

Setzt man die Untergruppen B1 und B2 hinsichtlich der beiden Kategorien HRSt bis 10/2001 und HRSt ab 11/2001 in Relation zueinander, so hat der Anteil der R1 resezierten Patienten in der Kategorie HRSt ab 11/2001 abgenommen. Dies hätte sich bei größeren Fallzahlen sicher deutlicher darstellen lassen können.

Die Verbesserung der Präparation lässt dieses Ergebnis im klinischen Outcome erwarten. Zudem ist dieses Ergebnis sicherlich noch zusätzlich vor dem Hintergrund einer im Laufe der Jahre des untersuchten Zeitraumes verbesserten Frühdiagnostik zusehen, die ein starkes Fortschreiten des Tumors durch eine früher eingeleitete Therapie begrenzt.

Bei den Patienten der Kategorie ohne HRSt. ist jedoch der Anteil R1 resezierter Patienten sehr groß. 78 Patienten wurden R0 reseziert und 52 Patienten R1 reseziert. In dieser einzelnen Kategorie ist der Anteil der Patienten, die R1 reseziert wurden mit 40% sehr hoch. Dies liegt sehr oft daran, dass bei Resektion der Prostata bei entsprechend intraoperativ sichtbar gewordener Infiltration der Sphinkterregion ein kontinenzhaltendes palliatives Vorgehen bevorzugt wird und auf eine weitere Präparation der Prostatabasis letztlich verzichtet wird oder diese gar unmöglich ist.

Der Chi-Quadrat-Test war hinsichtlich der beiden Untergruppen B1 und B2 signifikant ( $p=0,001$ ) und stützt diese beobachteten Fakten.

Die Tabelle 36 auf Seite 57 zeigt die Daten für den Parameter Harnröhrenstumpfpräparation für die Gruppe B.

**Tabelle 36: Harnröhrenstumpfpräparation in 3 Kategorien der Gruppe B**

Gruppe B		Harnröhrenstumpfpräparation			Gesamt
		HRSt bis 10/2001	ohne HRSt.	HRSt ab 11/2001	
Untergruppe	B1 R0 reseziert	501 (77,92%)	78 (12,13%)	64 (9,95%)	643 (100%)
	B1 R1 reseziert	97 (61,01%)	52 (37,70%)	10 (6,29%)	159 (100%)
Gesamt		598 (74,56%)	130 (16,21%)	74 (9,23%)	802 (100%)

**3.4.11.2. Methode der Harnröhrenstumpfpräparation (HRSt) für Gruppe C**

Vergleicht man die Untergruppen C1 und C2 hinsichtlich der Kategorien HRSt bis 10/2001 und HRSt ab 11/2001, so erkennt man, dass anteilmäßig die Patienten ohne einen Nachweis von benignen Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand, zugenommen haben. Bedingt ist dies dadurch, da bei der neueren Methode eine bessere Übersichtlichkeit geschaffen wird und somit auch besser präpariert werden kann.

Aus diesem Zusammenhang erklärt sich, dass die gewählte Technik zur Präparation des Harnröhrenstumpfes, einen großen Einfluss auf die benignen Prostatadrüsen am Absetzungsrand der Harnröhre hat. Die Testung durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt dieses Ergebnis ( $p=0,001$ ).

**Tabelle 37: Harnröhrenstumpfpräparation in 3 Kategorien der Gruppe C**

Gruppe C		Harnröhrenstumpfpräparation (HRSt.)			Gesamt
		HRSt bis 10/2001	ohne HRSt.	HRSt ab 11/2001	
Untergruppe	C1 PD positiv	455 (77,12%)	77 (13,05%)	58 (9,83%)	590 (100%)
	C2 PD negativ	143 (67,45%)	53 (25,00%)	16 (7,55%)	212 (100%)
Gesamt		598 (73,32%)	130 (16,21%)	74 (9,23%)	802 (100%)

### **3.5. Vergleichende Statistik**

Die Auswertungen für die vergleichenden Statistiken für diese Arbeit wurde mit Hilfe des Softwarepaketes SPSS 12.0.1 durchgeführt.

Die Daten der Patienten wurden aus den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsklinik Rechts der Isar entnommen oder durch Rücksprache mit den patienteneigenen Urologen oder Hausärzten gewonnen.

Berücksichtigt wurden alle Patienten mit Prostatakarzinom, welche sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben und im Zeitraum von 1986 bis April 2003 operiert wurden. Für 1500 Patienten konnten die Daten ermittelt werden, von denen nach Auswahl durch die Beobachtungsmerkmale nur 802 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden konnten.

#### **3.5.1. Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test**

Mit der Konstruktion eines Kaplan-Meier-Modells zu den Daten werden die Gesamtüberlebensraten bzw. Progressraten zwischen den einzelnen Untergruppen der Gruppen B, und C verglichen, um zu bestimmen, ob die einzelnen Parameter eine Verbesserung oder Verschlechterung für die Untergruppen darstellt. Wo es sinnvoll erscheint, wird auch die Gruppe A betrachtet.

Mit dem Log-Rank-Test kann die Gleichheit der Überlebenswahrscheinlichkeit getestet werden. Der Test erlaubt eine Aussage darüber, ob die beobachteten Unterschiede in der Überlebenszeitkurve statistisch signifikant sind, d.h. ob es einen Unterschied zwischen den Kurven gibt.

### **3.5.2.Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg**

#### **3.5.2.1 Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg für die Gruppe B**

In den Kurven wird die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Untergruppen B1 und B2 gegenüber gestellt, keinen PSA Anstieg zu haben. Es wird gezeigt, wie sich die Progressrate für jede Kurve verhält.

Für das Ereignis PSA-Anstieg konnten die Daten von 546 Patienten ausgewertet werden. Für 256 Patienten waren keine Daten zu evaluieren. Insgesamt wurden 71 Ereignisse für den PSA-Anstieg registriert.

39 Ereignisse konnten in der Untergruppe B1 gezählt werden. Es zeigte sich für diese Untergruppe, dass 83,05% der Patienten nach fünf Jahren keinen PSA-Anstieg hatten. Nach zehn Jahren wiesen 52,70% keinen PSA-Anstieg auf.

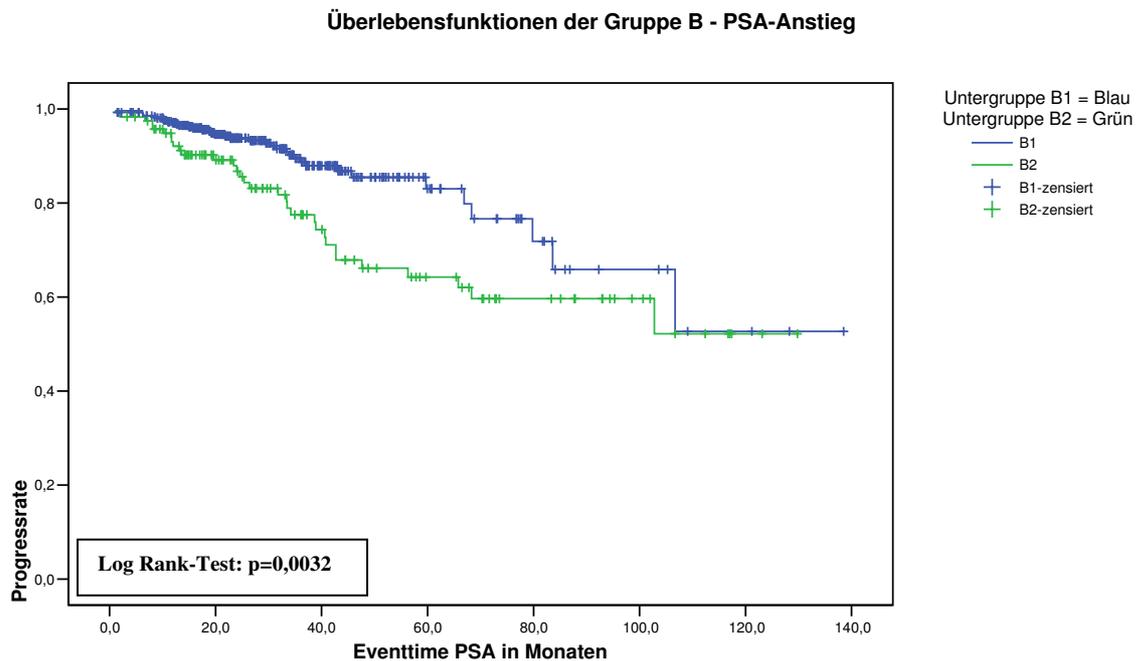
Bei den R1 resezierten Patienten der Gruppe B2 wird zunächst deutlich, dass nach fünf Jahren nur 64,26 % ohne einen PSA-Anstieg überlebt hatten. Immerhin fast 20% weniger als in Gruppe B1. Jedoch gleicht sich diese Differenz nach zehn Jahren wieder aus. Mit 52,20% hatten fast genauso viele Patienten in Untergruppe B2 wie in Untergruppe B1 (52,70%) ohne PSA-Anstieg überlebt. Es besteht jedoch in den ersten fünf Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es ist denkbar, dass sich hier die Verhältnisse in den letzten Jahren deutlicher unterscheiden würden, wären die Daten von noch mehr Patienten in die Untersuchung eingeflossen.

**Tabelle 38: Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg der Gruppe B**

<b>Untergruppen der Gruppe B</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Events</b>	<b>5-Jahres-überlebensrate</b>	<b>10-Jahres-überlebensrate</b>	<b>zensierte Patienten in Prozent</b>
<b>B1 R0 reseziert</b>	427 (78,21%)	39 (54,93%)	83,05%	52,70%	90,87%
<b>B2 R1 reseziert</b>	119 (21,79%)	32 (45,07%)	64,26%	52,20%	73,11%
<b>Summe</b>	546 (100%)	71 (100%)			87,00%

Die Abbildung 1 auf Seite 60 zeigt die Überlebensfunktionen der Gruppe B für den PSA-Anstieg.

**Abb. 1: Überlebensfunktionen der Gruppe B für den PSA-Anstieg**



### **3.5.2.2. Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg für die Gruppe C**

Mit den Kurven wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, einen PSA-Anstieg zu haben für die Untergruppen C1 PD positiv, hier grün dargestellt, und die Untergruppe C2 PD negativ, hier rosa dargestellt, verglichen. Es wird gezeigt, wie sich die Progressrate für jede Kurve verhält.

Hinsichtlich dieses Ereignisses konnten die Daten von 546 Patienten erhoben werden. 87% der Patienten wurden zensiert.

Die Untergruppe C1 zählte 395 Patienten. Untergruppe C2 hatte 151 Patienten. 46 Ereignisse fanden in der Untergruppe C1 statt.

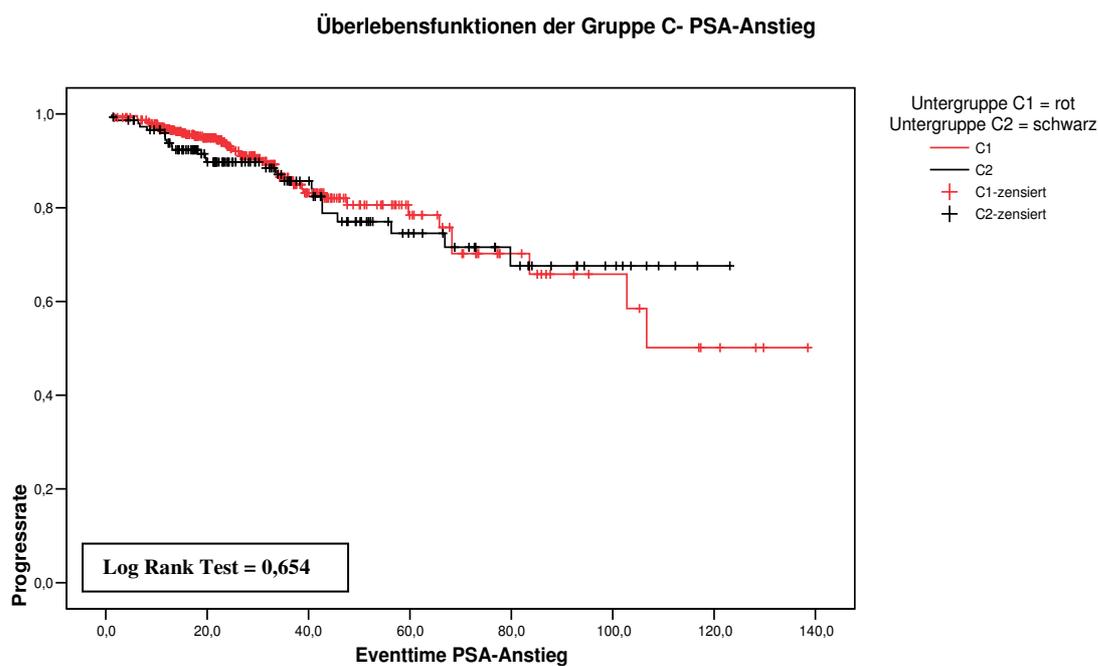
Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 78,43% in Untergruppe C1. Zwischen den Untergruppe C1 und C2 war der Unterschied bezüglich der Ereignisrate gering. So hatten in der Untergruppe C2 mit 74,55% fast genau so viele Patienten keinen PSA-Anstieg innerhalb der ersten fünf Jahre.

Bezüglich der Überlebensrate nach zehn Jahren besteht bei 50,14 % der Fälle in Untergruppe C1 und 67,59% in Untergruppe C2 kein PSA-Anstieg.

**Tabelle 39: Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg der Gruppe C**

Untergruppen der Gruppe C	Anzahl der Patienten	Anzahl der Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	Zensierte Patienten in Prozent
C1 PD positiv	395 (72,34%)	46 (64,79%)	78,43%	50,14%	88,35%
C2 PD negativ	151 (27,66%)	25 (35,21%)	74,55%	67,59%	83,44%
Summe	546 (100%)	71 (100%)			87,00%

**Abb. 2: Überlebensfunktionen der Gruppe C für den PSA-Anstieg**



Zwischen den Progressraten und den Untergruppen ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen ( $p=0,654$ ). Dies bedeutet, dass die Patienten der Untergruppe C1 PD positiv und der Untergruppe C2 PD negativ die gleiche Wahrscheinlichkeit haben, ohne PSA-Anstieg zu überleben.

Der Unterschied bei der 10-Jahres-Ereignisrate ist damit eher der Patientenanzahl zuzuordnen. Damit ist der PSA-Anstieg eher unabhängig von der Anzahl der Prostatadrüsen am Absetzungsrand und hat keinen Einfluss auf das Überleben eines Prostatakarzinompatienten.

### **3.5.2.3. Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg für die Gruppe A**

Mit den Kurven wird für die Untergruppen A1-A6 die kumulative Wahrscheinlichkeit dargestellt, ohne PSA-Anstieg zu überleben. Es wird gezeigt, wie sich die Progressraten für jede einzelne Untergruppe verhalten. Dabei werden sowohl die Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand als auch der Resektionsstatus berücksichtigt.

Zunächst sei erwähnt, dass die Patienten der Untergruppe A3 zu 100% zensiert wurden, da sich kein Ereignis eingestellt hatte. In dieser Untergruppe überlebten 100% ohne einen PSA-Anstieg.

In Untergruppe A6 wurden nur vier Ereignisse für einen PSA-Anstieg registriert. Es konnte in dieser Untergruppe keine Angabe darüber gemacht werden, wie hoch die Überlebensrate nach zehn Jahren ist, da hier keine Daten für diesen Zeitraum vorlagen. In der Tabelle ist dies mit n.d. (nicht determiniert) verdeutlicht.

In der Untergruppe A1 konnte ebenfalls der Wert für die 10-Jahresüberlebensrate nicht determiniert werden, da auch hier aufgrund fehlender Daten für diese Untergruppe die Angaben nicht gemacht werden konnten.

Der Log-Rank-Test ergab für die Gruppe A eine Signifikanz von  $p=0,0183$ . Unter Berücksichtigung der oben angegebenen Werte zur 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit und der Ereignisdichte in den einzelnen Untergruppen, speziell der Untergruppen A3 und A6, kann hier dieses Ergebnis nur eingeschränkt beurteilt werden.

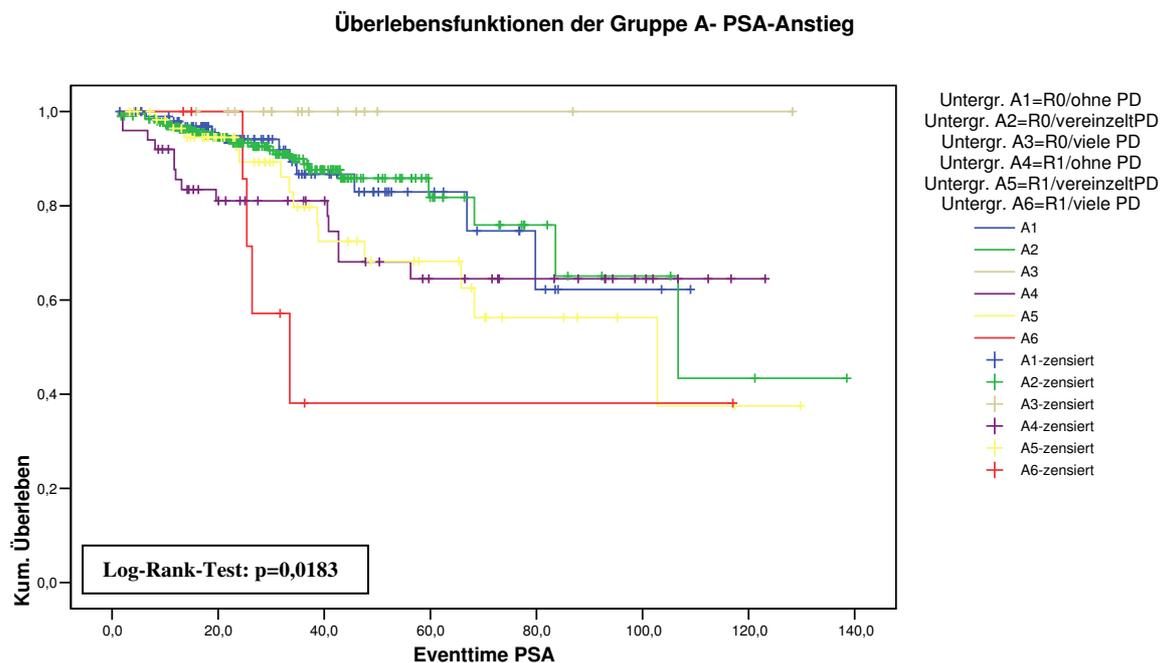
Das Ergebnis lässt jedoch die Aussage zu, dass das Zurückbleiben benigner Prostatadrüsen am Absetzungsrand der distalen Harnröhre keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben scheint.

Die Tabelle 40 auf Seite 63 zeigt die Daten zur Überlebensanalyse für die Gruppe A.

**Tabelle 40: Überlebensanalyse für Ereignis PSA-Anstieg der Gruppe A**

Untergruppen der Gruppe A	Anzahl d. Patienten	Anzahl d. Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	zensierte Pat. in %
A1 R0/ohne PD	101 (18,50%)	11 (15,49%)	82,95%	n.d.	89,11%
A2 R0/vereinzelt PD	310 (56,78%)	28 (39,44%)	81,77%	43,39%	90,97%
A3 R0/viele PD	16 (2,93%)	0 (0%)	100,00%	100,00%	100%
A4 R1/ohne PD	50 (9,16%)	14 (19,72%)	64,50%	64,50%	72,00%
A5 R1/vereinzelt PD	60 (10,99%)	14 (19,72%)	68,21%	37,51%	76,67%
A6 R1/viele PD	9 (1,65%)	4 (5,63%)	38,10%	n.d.	55,56%
<b>Summe</b>	<b>546</b> (100%)	<b>71</b> (100%)			<b>87,00%</b>

**Abb. 3: Überlebensfunktionen der Gruppe A für den PSA-Anstieg**



### **3.5.3. Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv**

#### **3.5.3.1. Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe B**

In den Kurven wird die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Untergruppen B1 und B2, kein Lokalrezidiv zu bekommen, gegenüber gestellt. Es wird gezeigt, wie sich die Progressrate für jede der beiden Untergruppen verhält.

Für das Ereignis Lokalrezidiv konnten die Daten von 546 Patienten ausgewertet werden. Für 256 Patienten konnten keine Daten evaluiert werden. Es wurden insgesamt sechs Ereignisse für ein Lokalrezidiv registriert, bei 98,90% zensierter Fälle.

In der Untergruppe B1 konnten zwei Ereignisse registriert werden. Es zeigte sich für diese Untergruppe, dass 99,21% der Patienten nach fünf Jahren ohne Lokalrezidiv überlebt hatten. Nach zehn Jahren war kein Patient mehr mit einem Lokalrezidiv in dieser Gruppe nachweisbar. Den Daten der R1 resezierten Patienten der Gruppe B2 kann man entnehmen, dass nach fünf Jahren nur insgesamt vier Ereignisse stattgefunden haben. 95,63% haben die fünf Jahre eventfrei überlebt.

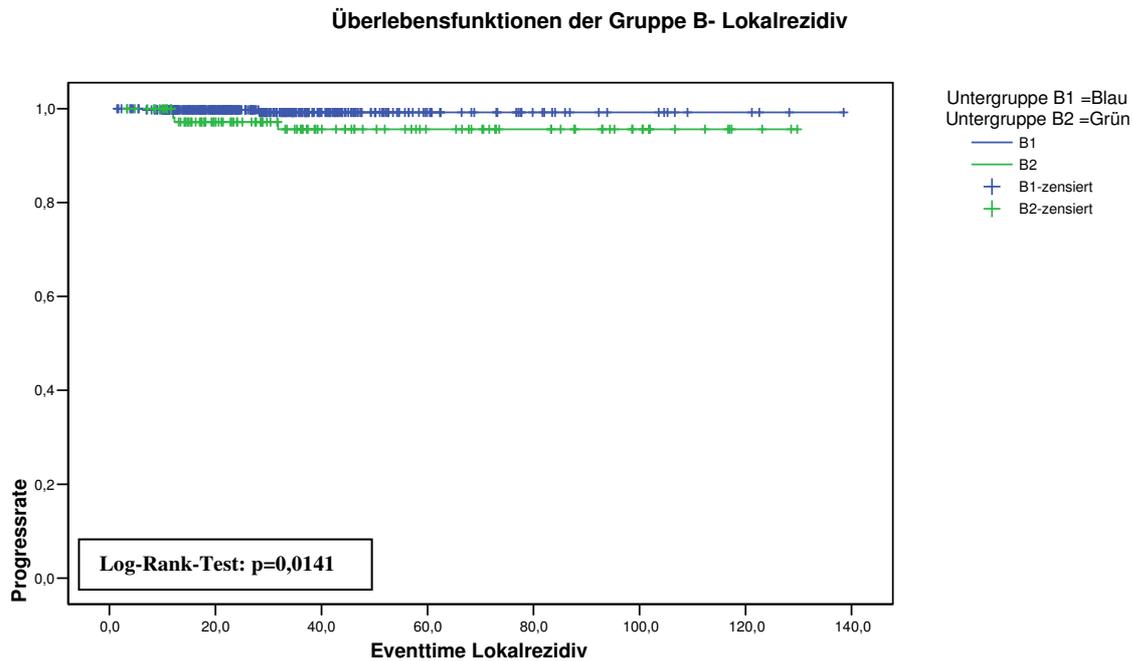
Jedoch besteht in den ersten fünf Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es muss einschränkend gesagt werden, dass diese Auswertung, insbesondere der Log-Rank-Test, aufgrund der geringen Eventanzahl als insgesamt nicht valide gewertet werden. Klinisch wäre nach den bisherigen Erfahrungen eine deutliche Signifikanz zu erwarten.

Es ist denkbar, dass sich hier die 10-Jahresüberlebensraten deutlicher unterschieden hätten, wären noch mehr Daten von Patienten mit Ereignis Lokalrezidiv in die Untersuchung eingeflossen. So ist jedoch die Aussagekraft der Messung deutlich eingeschränkt.

**Tabelle 41: Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe B**

<b>Untergruppen der Gruppe B</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Events</b>	<b>5-Jahres-überlebensrate</b>	<b>10-Jahres-überlebensrate</b>	<b>zensierte Patienten in Prozent</b>
<b>B1 R0 reseziert</b>	427 (78,21%)	2 (33,34%)	99,21%	99,21%	99,53%
<b>B2 R1 reseziert</b>	119 (21,79%)	4 (66,66%)	95,63%	95,63%	96,64%
<b>Summe</b>	546 (100%)	6 (100%)			98,90%

#### **Abb. 4: Überlebensfunktionen der Gruppe B für das Lokalrezidiv**



#### **3.5.3.2. Eventanalyse für Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe C**

In den Kurven wird die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Untergruppen C1 und C2 gegenüber gestellt, kein Lokalrezidiv zu bekommen. Es wird gezeigt, wie sich die Progressrate für die Gruppe C und ihre Untergruppen verhält.

Für das Ereignis Lokalrezidiv konnten die Daten von 546 Patienten ausgewertet werden. Für 256 Patienten konnten keine Daten evaluiert werden. Insgesamt wurden 6 Ereignisse für das Ereignis Lokalrezidiv registriert, wobei 98,90% der Patienten zensiert wurden.

In der Untergruppe C1 wurden zwei Ereignisse registriert. Es zeigte sich für diese Untergruppe, dass für 99,03% der Patienten nach fünf Jahren das Ereignis Lokalrezidiv nicht eingetreten war. Nach zehn Jahren war kein Patient mehr mit einem Lokalrezidiv in dieser Gruppe nachweisbar.

Bei den Patienten der Untergruppe C2 wird deutlich, dass nach fünf Jahren nur insgesamt viermal das Ereignis Lokalrezidiv eingetreten ist. So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate

96,61%. Auch hier sind keine weiteren Ereignisse registriert worden, so dass die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit weiterhin bei 96,61% liegt.

Jedoch besteht in den ersten fünf Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,0434$ ).

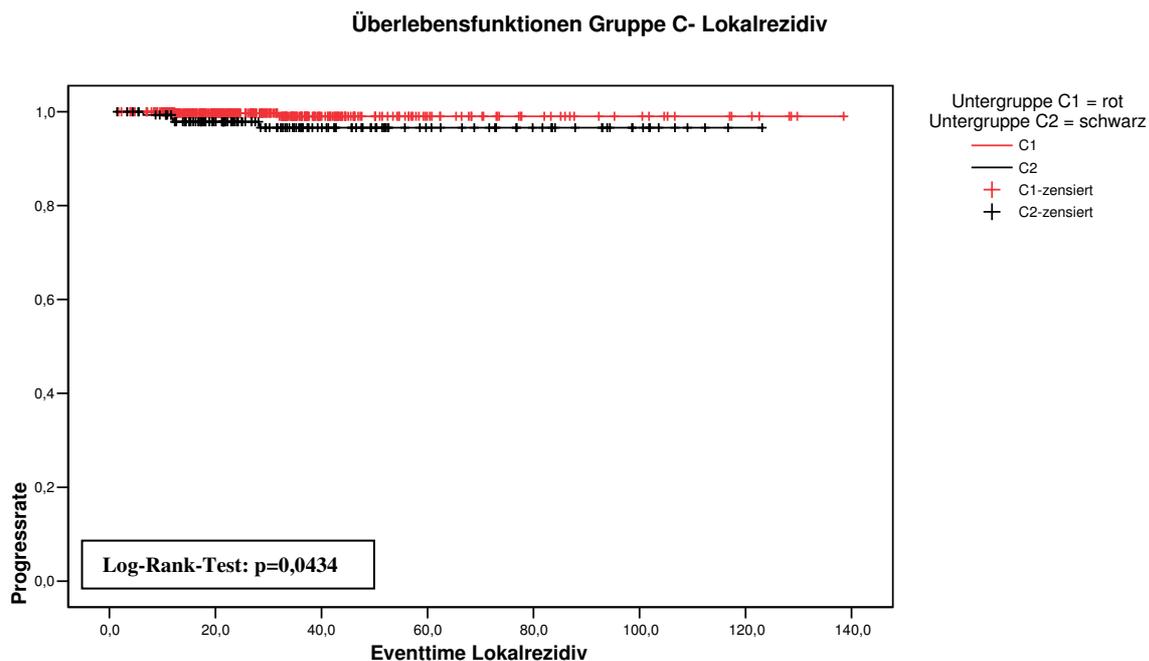
Insgesamt muss auch hier wie in Gruppe B die Auswertung, insbesondere der Log-Rank-Test, aufgrund der geringen Eventanzahl als nicht valide gewertet werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen bezüglich des untersuchten Patientengutes bei zwei bzw. vier Events einen zu geringen Unterschied. Demnach ist die Aussagekraft eingeschränkt.

**Tabelle 42: Eventanalyse für Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe C**

Untergruppen der Gruppe C	Anzahl der Patienten	Anzahl der Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	zensierte Patienten in Prozent
C1 PD positiv	395 (72,34%)	2 (33,34%)	99,03%	99,03%	99,49%
C2 PD negativ	151 (27,66%)	4 (66,66%)	96,61%	96,61%	97,35%
Summe	546 (100%)	6 (100%)			98,90%

**Abb. 5: Überlebensfunktionen der Gruppe C für das Lokalrezidiv**



### **3.5.4. Eventanalyse für Ereignis das Metastasen**

Bei dieser Untersuchung wurden alle Patienten zensiert, die im Untersuchungszeitraum keinen Ereigniseintritt für Metastasen hatten bzw. welche sich aus anderen Gründen der weiteren Beobachtung entzogen.

#### **3.5.4.1. Eventanalyse für Ereignis Metastasen der Gruppe B**

In den Kurven wird die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die Untergruppen B1 und B2 verglichen, ohne Metastasen zu überleben. Es wird gezeigt, wie sich die Progressrate für jede Untergruppe der Gruppe B verhält.

Für das Ereignis Metastasen konnten die Daten von 546 Patienten ausgewertet werden. Für 256 Patienten konnten keine Daten evaluiert werden. Es konnten insgesamt 13 Ereignisse für das Ereignis Metastasen registriert werden. 97,62% der 546 Patienten wurden zensiert.

In der Untergruppe B1 wurden sechs Ereignisse bezüglich Metastasen registriert. Es zeigte sich für diese Untergruppe, dass 96,69% der Patienten nach fünf Jahren keine Metastasen hatten. Nach zehn Jahren wiesen immer noch 91,32% der Patienten keine Metastasen auf.

Bei den R1-resezierten Patienten der Gruppe B2 wird deutlich, dass nach fünf Jahren nur insgesamt sieben Ereignisse stattgefunden haben. So ist die 5-Jahresüberlebensrate 89,83%. Diese Rate ist im Vergleich zur Untergruppe B1 relativ niedrig, doch erklärt sie sich aus der insgesamt mit 119 untersuchten Patienten geringeren Anzahl Probanden der Untergruppe B2.

Der Log-Rank-Test ergibt für dieses Ereignis einen Wert von  $p=0,1381$  an. Dieser ist wahrscheinlich aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht signifikant.

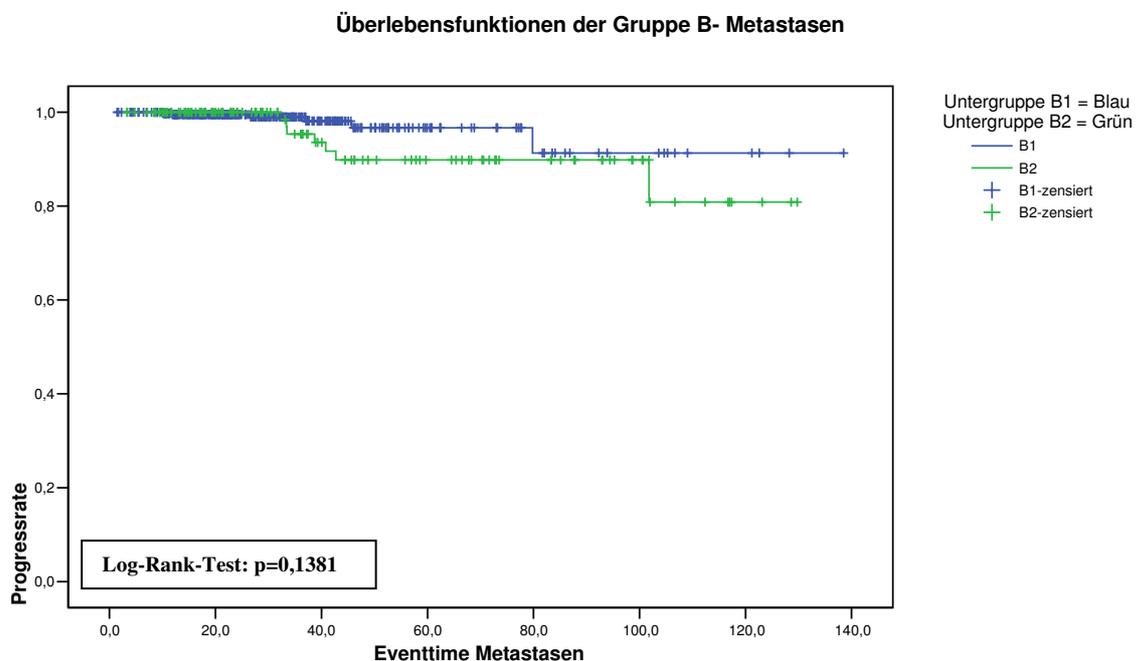
Insbesondere der Log-Rank-Test ist aufgrund der geringen Eventanzahl als nicht valide zu werten ( $p=0,1381$ ). Klinisch wäre nach den bisherigen Erfahrungen eine deutliche Signifikanz zu erwarten.

Es ist denkbar, dass sich hier die 10-Jahresüberlebensraten deutlicher unterschieden hätten, wären noch mehr Daten von Patienten mit Ereignis Metastasen in die Untersuchung eingeflossen. So ist jedoch die Aussagekraft der Messung deutlich eingeschränkt.

**Tabelle 43: Eventanalyse für Ereignis Metastasen der Gruppe B**

Untergruppen der Gruppe B	Anzahl der Patienten	Anzahl der Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	zensierte Patienten in Prozent
<b>B1 R0 reseziert</b>	427 (78,21%)	6 (46,15%)	96,69%	91,32%	98,59%
<b>B2 R1 reseziert</b>	119 (21,79%)	7 (53,85%)	89,83%	80,84%	94,12%
<b>Summe</b>	546 (100%)	13 (100%)			97,62%

**Abb: Überlebensfunktionen der Gruppe B für Metastasen**



### **3.5.4.2. Eventanalyse für Ereignis Metastasen der Gruppe C**

In den Kurven wird die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Untergruppen C1 und C2 keine Metastasen zu bekommen, verglichen. Es soll verdeutlicht werden, wie sich die Progressraten für die Untergruppen C1 und C2 verhalten.

Für das Ereignis Metastasen konnten die Daten von 546 Patienten evaluiert werden. Für 256 Patienten waren keine Daten vorhanden. Insgesamt wurden 13 Ereignisse für das Ereignis Metastasen registriert, wobei 97,62% der Patienten zensiert werden mussten.

In der Untergruppe C1 wurden neun Ereignisse registriert. Es zeigte sich für diese Untergruppe, dass für 94,96% der Patienten nach fünf Jahren das Ereignis Metastasen nicht eingetreten war. Nach zehn Jahren hatten 87,05% der Patienten der Untergruppe C1 keine Metastasen.

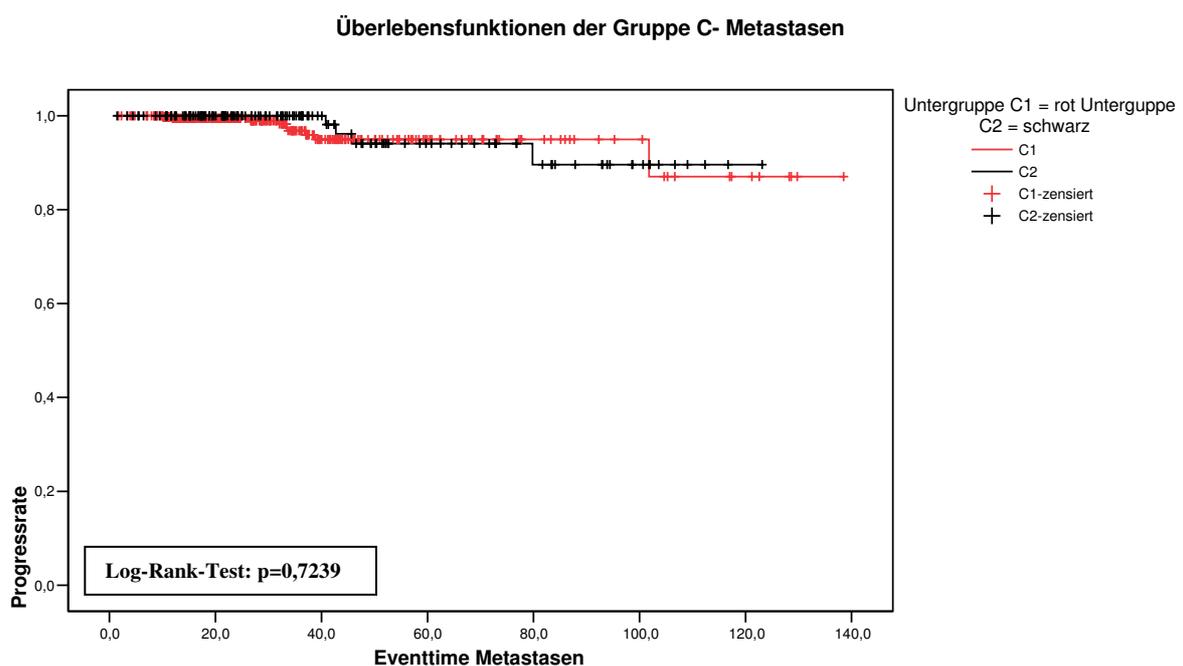
Bei den Patienten der Untergruppe C2 wird deutlich, dass nach fünf Jahren nur insgesamt vier Ereignisse Metastasen stattgefunden haben. So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 94,10%.

Der Log-Rank-Test ergibt mit  $p=0,7239$  keine Signifikanz. Dieses Ergebnis lässt aufgrund der geringen Fallzahl und der hohen Zensierungsrate nur eine eingeschränkte Beurteilung der Ergebnisse bezüglich des Ereignisses und der Untergruppen zu.

**Tabelle 44: Überlebensanalyse für Ereignis Metastasen der Gruppe C**

Untergruppen der Gruppe C	Anzahl der Patienten	Anzahl der Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	zensierte Patienten in Prozent
C1 PD positiv	395 (72,34%)	9 (69,22%)	94,96%	87,05%	97,72%
C2 PD negativ	151 (27,66%)	4 (30,78%)	94,10%	89,62%	97,35%
Summe	546 (100%)	13 (100%)			97,62%

**Abb. 7: Überlebensfunktionen der Gruppe C für Metastasen**



### **3.5.5. Überlebensanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches Überleben**

In diese Untersuchung bezüglich des Ereignisses Tumorspezifisches Überleben sind alle Patienten zensiert worden, die nicht an einem Prostatakarzinom verstorben sind. Auch wurden die Patienten für die Überlebensanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches Überleben zensiert, die sich aus verschiedenen Gründen der weiteren Untersuchung entzogen haben.

#### **3.5.5.1. Überlebensanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches Überleben der Gruppe B**

Es konnten die Daten von 619 Patienten zu diesem Ereignis evaluiert werden. Insgesamt wurden acht Ereignisse gezählt, so dass 98,71% des Patientengutes zensiert wurden.

In der Untergruppe B1 befinden sich 486 Patienten (78,51%). Die Untergruppe B2 enthält 21,49% der Patienten (133 Patienten). Bezüglich der Überlebensraten verhalten sich beide Untergruppen ähnlich.

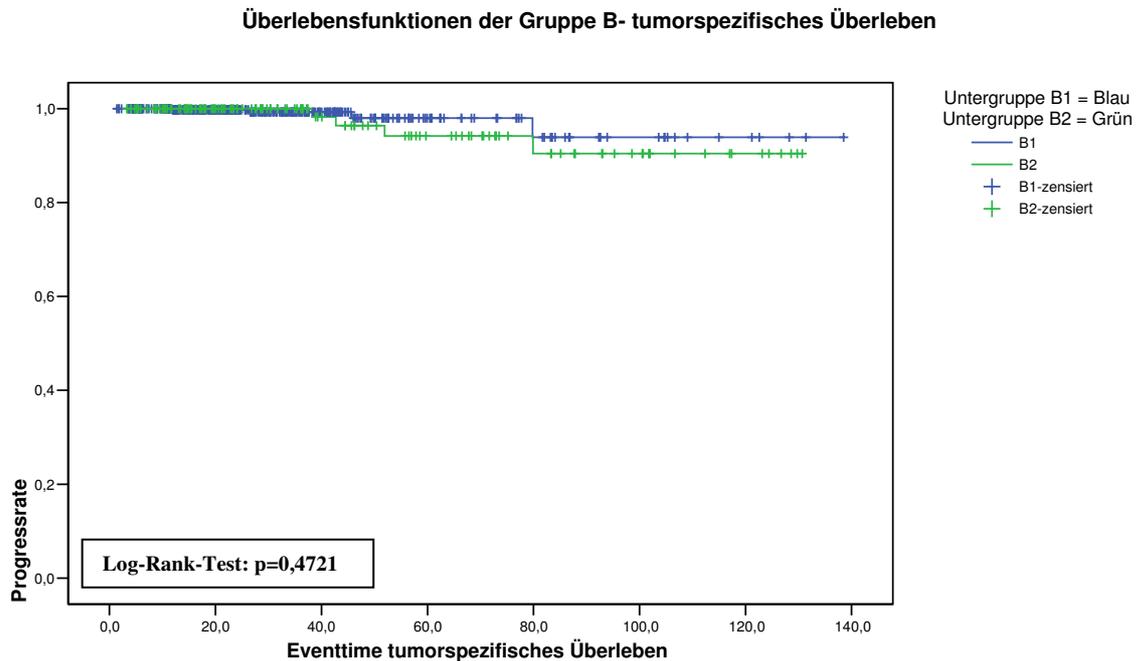
Nach fünf Jahren haben in Untergruppe B1 97,99% der Patienten überlebt. In der Untergruppe B2 überlebten 94,20% der Patienten die ersten fünf Jahre. Auch nach zehn Jahren verhalten sich die Überlebenskurven ähnlich. In der Untergruppe B1 bzw. B2 überlebten nach zehn Jahren noch 93,90% in B1 bzw. 90,43% in B2.

Bei der Testung mit dem Log-Rank-Test ergab sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p=0,4721$ , welche statistisch nicht signifikant ist. Zu berücksichtigen ist auch hier die geringe Fallzahl unzensierter Patienten, die letztlich die Ergebnisse der Gruppe B eingeschränkt beurteilbar werden lässt.

**Tabelle 45: Eventanalyse für Ereignis tumorspezifisches Überleben der Gruppe B**

<b>Untergruppen der Gruppe B</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Events</b>	<b>5-Jahres-überlebensrate</b>	<b>10-Jahres-überlebensrate</b>	<b>zensierte Patienten in Prozent</b>
<b>B1 R0 reseziert</b>	486 (78,51%)	4 (50,00%)	97,99%	93,90%	99,18%
<b>B2 R1 reseziert</b>	133 (21,49%)	4 (50,00%)	94,20%	90,43%	96,99%
<b>Summe</b>	546 (100%)	8 (100%)			98,71%

## Abb. 8: Überlebensfunktionen der Gruppe B für das Tumorspezifisches Überleben



### 3.5.5.2: Überlebensanalyse für Ereignis tumorspezifisches Überleben der Gruppe C

In der Gruppe C wurden 619 Patienten evaluiert. Für acht Patienten trat das Ereignis Tod bedingt durch das Prostatakarzinom ein. 98,71% der Patienten wurden aufgrund einer anderen Todesursache bzw. einem anderen Grund, der eine weitere Beobachtung nicht möglich machte, zensiert.

Für dieses Ereignis zeigte sich in beiden Untergruppen ein ähnliches statistisches Verhalten. Die 5-Jahresüberlebensraten waren in beiden Untergruppen mit 94,96% für C1 und 94,10% für C2 nicht sehr unterschiedlich. Auch nach zehn Jahren lebten in der Untergruppe C1 mit 87,05% der Patienten prozentual ähnlich so viele wie in Untergruppe C2 (89,62%).

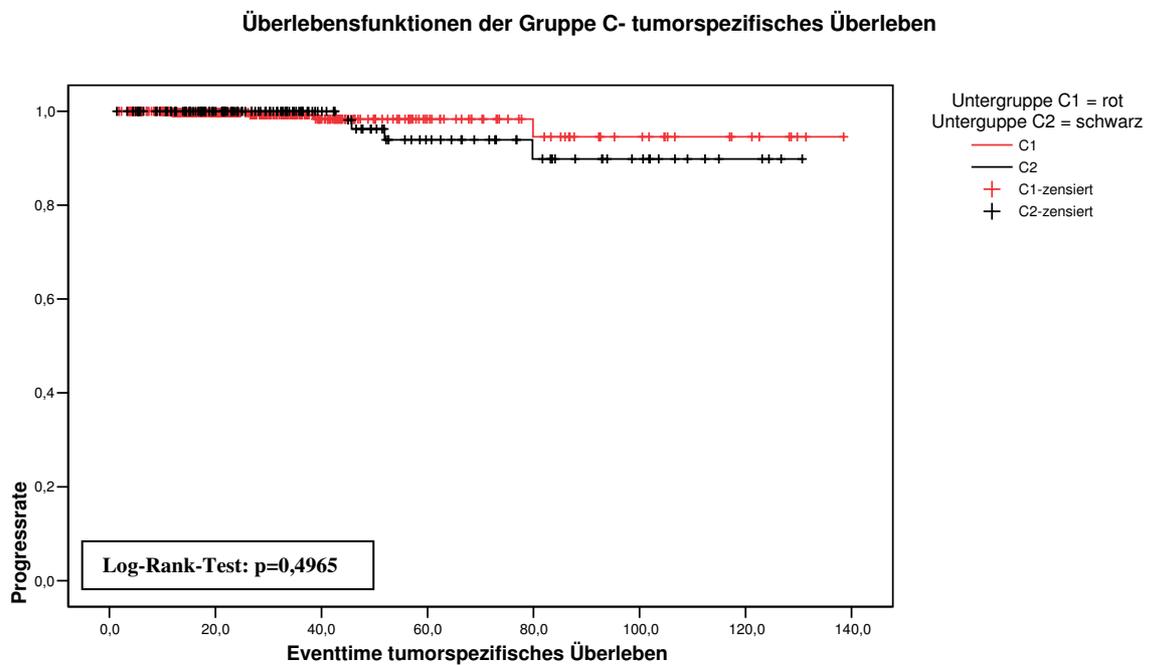
Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die aufgrund des Prostatakarzinoms in dieser Untersuchung verstarben, erscheint der Log-Rank-Test mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p=0,4965$  eingeschränkt beurteilbar.

Das Ergebnis scheint aber anzudeuten, dass die Prostata Drüsen am Absetzungsrand auf das tumorspezifische Überleben keinen bedeutungsvollen Einfluss haben.

**Tabelle 46: Eventanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches Überleben der Gruppe C**

Untergruppen der Gruppe C	Anzahl der Patienten	Anzahl der Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	zensierte Patienten in Prozent
C1 PD positiv	450 (72,70%)	4 (50,00%)	94,96%	87,05%	99,11%
C2 PD negativ	169 (27,30%)	4 (50,00%)	94,10%	89,62%	97,63%
Summe	619 (100%)	8 (100%)			98,71%

**Abb. 9: Überlebensfunktionen der Gruppe C für Tumorspezifisches Überleben**



### **3.5.6. Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben**

Hier wurden alle Patienten berücksichtigt und hinsichtlich des Überlebens ohne besondere Berücksichtigung des Prostatakarzinoms untersucht.

#### **3.5.6.1 Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben für Gruppe B**

Für diese Gruppe konnten die Daten zu 622 Patienten evaluiert werden. In der Untergruppe B1 befinden sich 488 (78,46%) und in B2 134 Patienten (21,54%). Insgesamt konnten 22 Ereignisse registriert werden. 96,46% der Patienten wurden zensiert.

Hinsichtlich des Überlebens nach fünf Jahren verhalten sich die beiden Gruppen ähnlich. Nach fünf Jahren überlebten in der Untergruppe B1 93,16%. Nach fünf Jahren lebten in der Untergruppe B2 auch noch 92,17% der Patienten.

Nach zehn Jahren differieren die Überlebensraten deutlicher. Bei den R0 resezierten Patienten der Untergruppe B1 überlebten nach zehn Jahren 89,28% der Patienten. Bei Untergruppe B2 ist die Überlebensrate deutlich schlechter. Hier sind es lediglich nur 67,50% der R1 resezierten Patienten, die diese Zeitspanne überlebten.

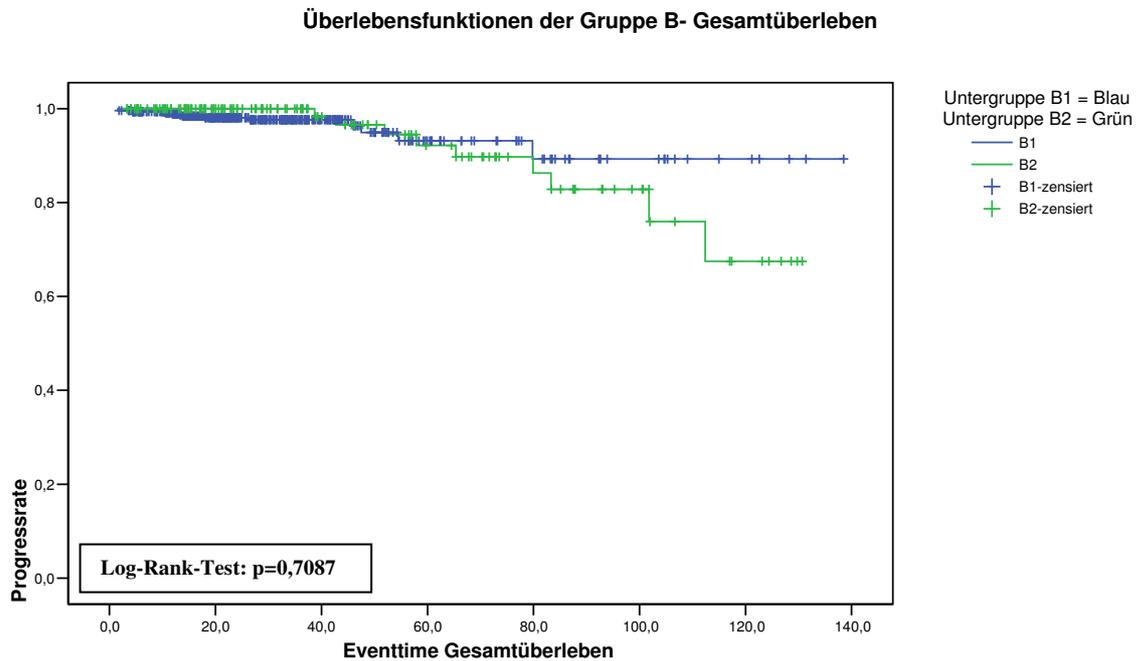
Der Log-Rank-Test ist jedoch mit  $p=0,7087$  nicht signifikant. Somit ist die Aussagefähigkeit dieser Werte eingeschränkt. Aus der klinischen Erfahrung heraus könnte man dieses Ergebnis so akzeptieren, jedoch ist es statistisch nicht valide.

**Tabelle 47: Eventanalyse für Ereignis Gesamtüberleben der Gruppe B**

<b>Untergruppen der Gruppe B</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Events</b>	<b>5-Jahres-überlebensrate</b>	<b>10-Jahres-überlebensrate</b>	<b>zensierter Patienten in Prozent</b>
<b>B1 R0 reseziert</b>	488 (78,46%)	13 (59,09%)	93,16%	89,28%	97,34%
<b>B2 R1 reseziert</b>	134 (21,54%)	9 (40,91%)	92,17%	67,50%	93,28%
<b>Summe</b>	622 (100%)	22 (100%)			96,46%

Die Überlebensfunktionen für die Gruppe B für das Ereignis Gesamtüberleben befinden sich auf der Seite 74.

**Abb. 10: Überlebensfunktionen der Gruppe B für das Gesamtüberleben**



### **3.5.6.2. Eventanalyse für Ereignis Gesamtüberleben für Gruppe C**

Für die Gruppe C konnten ebenfalls 622 Patienten evaluiert werden. Für 180 Patienten lagen keine Daten vor. Insgesamt wurden 22 Ereignisse gezählt. 96,46% der Patienten der Gruppe C mussten zensiert werden.

In der Gruppe C verteilen sich die Ereignisse wie folgt: Auf die Untergruppe C1 mit 452 Patienten entfielen zehn Ereignisse. Auf die zahlenmäßig deutlich kleinere Untergruppe C2 mit 170 Patienten fielen 12 Ereignisse. Ferner fällt auf, dass die Patienten der Untergruppe C2 eine deutlich geringere 5-Jahresüberlebensrate haben (88,12%) als die Untergruppe C1 mit 95,64%. Deutlicher wird der Unterschied bei der Überlebensrate nach zehn Jahren.

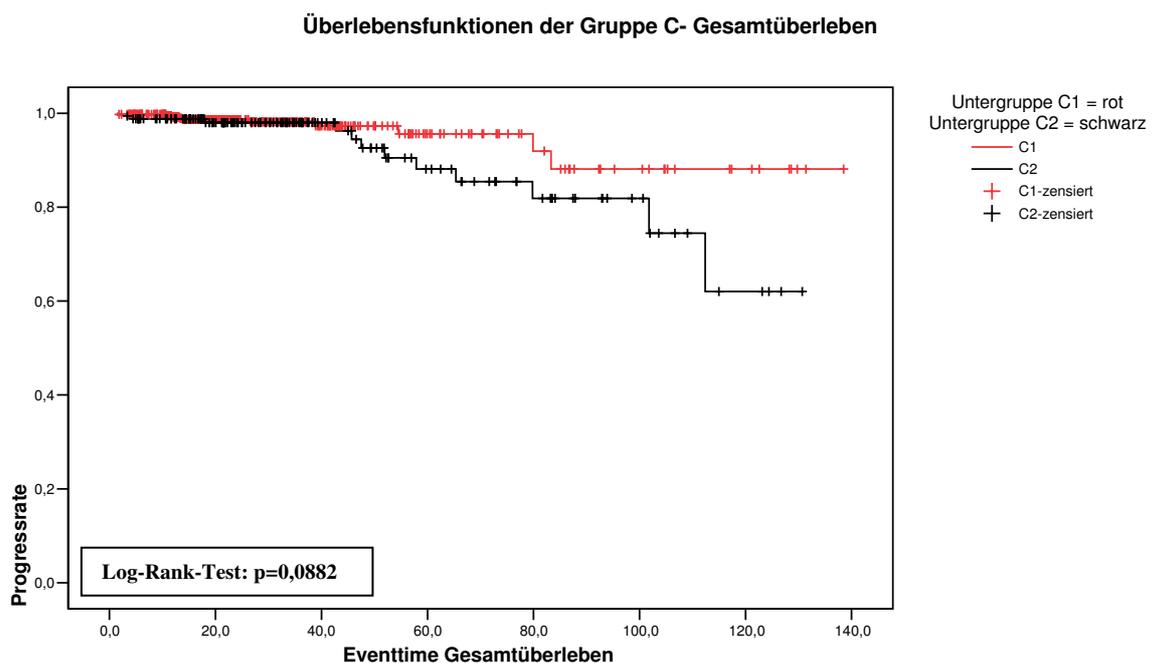
Bei der Untergruppe C2, d.h. die Patienten ohne benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand, haben die untersuchten Patienten lediglich eine Überlebensrate von 62,04%. Im Vergleich dazu haben die Patienten mit Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand mit 88,13% eine wesentlich höhere 10-Jahresüberlebensrate.

Betrachtet man den Log-Rank-Test der Gruppe C hinsichtlich des Gesamtüberlebens, so lässt sich keine statistische Signifikanz ermitteln ( $p=0,0882$ ), dass die Prostatastrüsen am distalen Absetzungsrand einen Einfluss haben.

**Tabelle 48: Überlebensanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben der Gruppe C**

Untergruppen der Gruppe C	Anzahl der Patienten	Anzahl der Events	5-Jahres-überlebensrate	10-Jahres-überlebensrate	zensierter Patienten in Prozent
C1 PD positiv	452 (72,67%)	10 (45,45%)	95,64%	88,13%	97,79%
C2 PD negativ	170 (27,33%)	12 (54,54%)	88,12%	62,04%	92,04%
<b>Gesamt</b>	<b>622</b> <b>(100%)</b>	<b>22</b> <b>(100%)</b>			<b>96,46%</b>

**Abb. 11: Überlebensfunktionen der Gruppe C für das Gesamtüberleben**



### **3.6. Coxregressionen**

Coxregressionen oder die Anwendung von Coxmodellen ist eine statistische Technik, um die Beziehung verschiedener, in einer Untersuchung erhobener Einflussgrößen auf das Überleben der untersuchten Patienten zu ermitteln.

Überlebensanalysen dienen für die Beobachtung des Zeitraumes zwischen Beginn einer Erhebung und Eintreten eines Ereignisses, dem so genannten Event.

Ferner erlauben sie im Rahmen des Coxmodells eine Einschätzung des Effektes einzelner Parameter in ihrer Summe auf das Überleben der untersuchten Patienten und des Risikos, mit dem der Patient verstirbt oder ein Ereignis eintritt.

Dabei werden die Parameter in dieser Untersuchung mit der Methode nach Wald entsprechend ihrer Signifikanz schrittweise herausgerechnet, so dass letztlich die Parameter mit einem signifikanten Einfluss resultieren.

#### **Regressionskoeffizient Beta**

B oder Beta bezeichnet den Regressionskoeffizienten jeder einzelnen Variablen. Ein positiver Regressionskoeffizient bedeutet ein erhöhtes Risiko für das Eintreten eines Ereignisses. Ein negativer Koeffizient lässt auf ein geringeres Risiko für das Eintreten eines Events schließen.

#### **Streuung SE**

SE bezeichnet die Streuung des Wertes für den Regressionskoeffizienten (Beta oder B). Je größer dieser Wert ist, desto mehr variieren die Werte untereinander.

#### **Hazardrate**

Als Hazardrate bezeichnet man im Coxmodell das relative Risiko oder die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis eintreten kann. Das heißt sie ist ein Maß für die Überlebenswahrscheinlichkeit, mit der ein Patient eventfrei überlebt. Ist die Hazardrate für einen Parameter (z.B. histologisches Gewicht) kleiner 1, kann der Parameter als protektiv vor dem Ereignis gewertet werden. Aufgrund dieses Parameters hat man bezüglich des

Ereigniseintritts eine bessere Prognose. Ein Wert größer 1 erlaubt die Interpretation eines Parameters als Risikofaktor.

Berücksichtigt wurden für die Untersuchungen des Coxmodells alle 802 evaluierten Patienten. Es wurden alle die Patienten zensiert, für die keine Angaben bezüglich des untersuchten Ereignisses vorhanden waren oder wenn sie sich aus anderen Gründen vor Ereigniseintritt der Untersuchung entzogen haben.

### **3.6.1. Coxmodell für das Gesamtüberleben**

Für das Gesamtüberleben wurde die generelle Überlebenswahrscheinlichkeit ohne eine Differenzierung der Todesursachen bestimmt.

In diesem Modellansatz wird der Einfluss verschiedener Parameter in ihrer Summe auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit untersucht. Hier soll das Risiko berechnet werden, mit dem die untersuchten Patienten an den einzelnen Einflussgrößen versterben. Zusätzlich wird die Bedeutung des Risikos für die einzelnen untersuchten Parametern aufgezeigt. Insbesondere interessiert hier die Frage, ob Prostataedrüsen am distalen Absetzungsrand einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ausüben.

Von 802 Patienten konnten für das Gesamtüberleben die Daten von 451 Patienten (56,2%) in die Analyse aufgenommen werden. Bei den restlichen 351 Patienten (43,8%) waren die Daten nicht vollständig und/oder konnten aus anderen Gründen nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt wurden 438 Patienten zensiert. Insgesamt wurden 13 Ereignissen für das Gesamtüberleben ermittelt.

**Tabelle 49: Auswertung der Fallverarbeitung für das Gesamtüberleben**

		<b>Anzahl (Prozent)</b>
<b>Für Analyse verfügbare Fälle</b>	Ereignis	13 ( 1,6%)
	Zensierte Patienten	438 (54,6%)
	Insgesamt	451 (56,2%)
<b>Für Analyse nicht verwendbare Fälle</b>	Fälle mit fehlenden Werten	351 (43,8%)
<b>Summe</b>		802 (100%)

Bei dieser Berechnung konnten nur die Variablen berücksichtigt werden, welche im Coxmodell konvergierten. Die wichtigsten konvergierenden Parameter waren die histologische Nachweisbarkeit von benignen Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand, der Resektionsstatus des OP-Präparates, die präoperative PSA-Density, das Tumorstadium (pT97 UICC 1997), die digitale rektale Untersuchung, das histologische Gewicht und die Präparationsmethode am Harnröhrenstumpf.

Durch die Berechnung im Coxmodell, in der die Variablen mit der geringsten Signifikanz in den einzelnen Schritten herausgerechnet wurden, blieben letztlich zwei der untersuchten Parameter übrig, die in der Gesamtheit einen als signifikant eingestuften Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

Im Einzelnen waren dies die Methode der Harnröhrenstumpfpräparation (HRSt.) und das histologische Gewicht, die in diesem Modell Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

Für das histologische Gewicht wurde eine Hazardrate von nahezu eins (0,974) berechnet. Es zeigte laut Ergebnis nur einen geringen Einfluss bezüglich des Gesamtüberlebens. So ist es auch klinisch zu erwarten gewesen.

Die Harnröhrenstumpfpräparation wies eine Hazardrate von 0,215 auf. Sie übt einen positiven Einfluss auf die Überlebenschancen der untersuchten Patienten aus. Von der unterschiedlichen Präparationstechnik am Apex der Prostata ist auch das Outcome der Patienten abhängig.

**Tabelle 50: Ausgabe der Coxregression für das Gesamtüberleben**

	B	SE	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					untere	obere
<b>Histogewicht</b>	-0,026	0,016	0,098	0,974	0,944	1,005
<b>HRSt.</b>	-1,535	0,681	0,024	0,215	0,057	0,819

Es zeigte sich, dass die Prostatadrüsen am Absetzungsrand keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Sie wurden gleich nach dem ersten Rechenschritt von insgesamt neun Schritten nach der Methode von Wald aus der Coxregression herausgerechnet.

Auch der Resektionsstatus wurde nach dem achten Schritt herausgerechnet. Es zeigte sich hier eine Signifikanz von  $p=0,164$ .

### **3.6.2. Coxmodell für das Lokalrezidiv**

In diesem Modellansatz wird der Einfluss verschiedener Parameter auf das Ereignis Lokalrezidiv untersucht. Hier soll das Risiko eingeschätzt werden, mit dem die untersuchten Patienten ein Lokalrezidiv bekommen. Zusätzlich wird die Beziehung des Risikos zu den einzelnen untersuchten Parametern aufgezeigt. Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit wird insbesondere die Frage nach dem Risiko für ein Lokalrezidiv durch benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand gestellt.

Von 802 Patienten konnten die Daten von 314 Patienten (39,2%) in diese Analyse aufgenommen werden. Bei den restlichen 486 Patienten (60,6%) waren die Daten nicht vollständig und konnten nicht berücksichtigt werden. Insgesamt wurden 309 Patienten zensiert bei insgesamt fünf Ereignissen für das Lokalrezidiv.

**Tabelle 51: Auswertung der Fallverarbeitung für das Lokalrezidiv**

		<b>Anzahl (Prozent)</b>
<b>Für Analyse verfügbare Fälle</b>	Ereignis	5 ( 0,6%)
	Zensierte Patienten	309 (38,5%)
	Insgesamt	314 (39,2%)
<b>Für Analyse nicht verwendbare Fälle</b>	Fälle mit fehlenden Werten	486 (60,6%)
<b>Summe</b>		802 (100%)

Es wurden nur die Parameter berücksichtigt, welche im Coxmodell konvergierten. Die wichtigsten Parameter waren Samenblasenbefall, Lymphbahnbefall, das Tumorstadium (pT97 UICC 1997) und der Perineuralscheidenbefall. Ferner wurde der histologische Befund bezüglich der Prostatadrüsen und des Resektionsstatus in das Coxmodell einbezogen.

Nach der Berechnung, in der die Variablen mit der geringsten Signifikanz in den einzelnen Schritten herausgerechnet wurden, hatten am Ende der Berechnung nur der Lymphbahnbefall und die Prostatadrüsen am Absetzungsrand einen Einfluss auf das Lokalrezidiv.

Für den Parameter Lymphbahnbefall wurde eine Hazardrate von 0,190 berechnet. Der Regressionskoeffizient beträgt für diese Variable -1,663. Demnach müsste ein Lymphbahnbefall einen protektiven Einfluss auf das Ereignis Lokalrezidiv haben, was letztlich der klinischen Erfahrung widerspricht. Bei einer statistischen Signifikanz von  $p=0,070$  ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Ereignisanzahl von fünf als nicht valide zu beurteilen.

Betrachtet man das Ergebnis der Coxregression für den Parameter benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand, so beträgt der Regressionskoeffizient 2,187 bei einer Hazardrate von 8,907. Aufgrund der breiten Spanne des 95% Konfidenzintervalls zwischen 0,984 für die untere Grenze bzw. 80,636 für die obere Grenze muss der rechnerisch ermittelte prognostisch ungünstige Einfluss auf das Lokalrezidiv eher aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen zurückzuführen sein, die die Ergebnisse nur unzureichend beurteilbar erscheinen lässt.

**Tabelle 52: Ausgabe der Coxregression für das Lokalrezidiv**

	B	SE	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
					untere	obere
<b>Lymphbahnbefall</b>	-1,663	0,919	0,070	0,190	0,031	1,148
<b>Benigne Prostata- drüsen am distalen Absetzungsrand</b>	2,187	1,124	0,052	8,907	0,984	80,636

### **3.6.3. Coxmodell für den PSA-Anstieg**

In diesem Modellansatz wird der Einfluss verschiedener Parameter auf das Ereignis postoperativer PSA-Anstieg ermittelt. Hier soll das Risiko untersucht werden, mit dem die evaluierten Patienten in Abhängigkeit von den konvergierenden Parametern einen postoperativen PSA-Anstieg bekommen. Zusätzlich wird die Beziehung des Risikos zu den einzelnen untersuchten Variablen aufgezeigt. Bezug nehmend auf die Fragestellung dieser Arbeit wird besonders das Risiko für einen PSA-Anstieg durch benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand ermittelt.

Von 802 erfassten Patienten konnten die Daten von 286 Patienten (35,7%) in diese Analyse aufgenommen werden. Insgesamt wurden 257 Patienten zensiert. Insgesamt 29 Ereignisse waren für das Ereignis postoperativer PSA-Anstieg zu zählen. Bei 516 Patienten (64,3%) waren die Daten nicht vollständig und fielen für die Betrachtung aus.

Die Tabelle 52 auf Seite 81 zeigt die Daten der Auswertung der Fallbearbeitung für den postoperativen PSA-Anstieg.

**Tabelle 53: Auswertung der Fallverarbeitung für den postoperativen PSA-Anstieg**

		<b>Anzahl (Prozent)</b>
<b>Für Analyse verfügbare Fälle</b>	Ereignis	29 ( 3,6%)
	Zensierte Patienten	257 (32,0%)
	Insgesamt	286 (35,7%)
<b>Für Analyse nicht verwendbare Fälle</b>	Fälle mit fehlenden Werten	516 (64,3%)
<b>Summe</b>		802 (100%)

Es wurden nur die Parameter berücksichtigt, welche im Coxmodell konvergierten. Die wichtigsten Parameter waren in Bezug auf die Coxregression für den postoperativen PSA-Anstieg Gleasonscore, Lymphbahnbefall, Samenblasenbefall, präoperative DRE, HRSt, präoperative PSA-Density, präoperatives PSA, und die Kategorien für den intraoperativen Erhalt des Gefäß-Nerven-Bündels. Speziell für die Fragestellung dieser Arbeit wurde der histologische Befund für die benignen Prostatazellen am distalen Absetzungsrand berücksichtigt. Außerdem wurde der Resektionsstatus des Operationspräparates in die Analyse aufgenommen.

**Tabelle 54: Ausgabe der Coxregression für den postoperativen PSA-Anstieg**

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)</b>	
					<b>untere</b>	<b>obere</b>
<b>Tumorstadium</b>	2,085	0,467	0,000	8,048	3,224	20,088

Nach der Berechnung nach Wald in dem Coxmodell, in der die Variablen mit der geringsten Signifikanz in den einzelnen Schritten herausgerechnet wurden, hatte am Ende der Berechnung nur das Tumorstadium einen Einfluss auf den postoperativen PSA-Anstieg.

Die Variable Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand wurde im vierten Schritt bei einer Signifikanz von  $p=0,569$  aus der Berechnungsgleichung herausgenommen. Bei einem Regressionskoeffizienten von  $-0,247$  und einer Hazardrate von  $0,781$  wären die Prostatadrüsen eher protektiv zu bewerten, was de facto klinisch nicht sinnvoll erscheint.

Auch der Resektionsstatus wurde aus der Berechnungsgleichung des Coxmodells herausgenommen.

Letztlich übrig geblieben ist allein das Tumorstadium pT97 (UICC 1997). Mit einer Signifikanz von  $p<0,001$ , einem Regressionskoeffizienten von  $2,085$  und einer Hazardrate von

8,048 erscheint das Tumorstadium  $\geq$ pT3b ein großer Risikofaktor für einen postoperativen PSA-Anstieg zu sein. Dies würde sich mit den klinischen Beobachtungen decken.

Im Hinblick auf die Fragestellung ist es auch wichtig, festzuhalten, dass letztlich zurückgelassene benigne Prostatazellen am distalen Absetzungsrand nicht für ein biochemisches Rezidiv verantwortlich gemacht werden können.

## **4. Diskussion**

---

### **4.1. Kontinuierliche und kategorische Werte**

Die radikale retropubische Prostatektomie ist ein fester Bestandteil der Prostatakarzinomtherapie. Zielsetzung ist es, den kompletten Tumor aus dem Situs des Patienten zu entfernen. Angestrebt wird die R0-Resektion. Trotzdem entwickelt ein kleiner Anteil der Patienten einen erneuten Progress der Prostatakarzinomerkrankung (34).

Es scheint klar zu sein, dass verschiedene Faktoren Einfluss auf das Überleben eines operierten Prostatakarzinompatienten haben. Zum Beispiel sind sowohl das Tumorstadium, der Befall von Nachbarstrukturen über die Organgrenzen hinweg, der präoperative PSA-Wert als auch der Resektionsstatus Parameter, die einen postoperativen PSA-Anstieg beeinflussen können (7).

Im Rahmen der Prostatapräparation im Rahmen einer radikalen Prostatektomie können vereinzelte Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand der Harnröhre verbleiben. Diese können laut verschiedener Autoren in der Lage sein, soviel PSA zu produzieren, dass es zu einem messbaren PSA-Anstieg kommen kann.

So können nach Djavan et al allein diese zurückgelassenen benignen Prostatadrüsen nach einer radikalen Prostatektomie soviel PSA produzieren, dass aus diesen gutartigen Drüsen der Prostata ein PSA-Anstieg resultiert, was zu der falschen Annahme führen könnte, es läge ein Tumorrezidiv vor (12). Dieses wiederum könnte zu unnötig folgenden Therapiemaßnahmen führen, da dann konsekutiv die falschen Konsequenzen gezogen würden.

Djavan et al wiesen bei 351 Prostatakarzinompatienten, welche sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, in 27% der Fälle benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand nach. Sie folgerten aus Ihrer Untersuchung, dass bei 79% aller Prostatakarzinome im pT2-Stadium mit benignen Prostatadrüsen am Absetzungsrand der postoperative PSA-Anstieg nicht durch ein Tumorrezidiv verursacht wurde, sondern durch benignes Prostatagewebe.

Ravery et al geht sogar soweit, zu sagen, dass ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie ein biochemischer Irrtum sein muss (33).

Die vorliegende Arbeit wurde zur Evaluation der Bedeutung von benignen Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand nach radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom durchgeführt, um an einem großen Patientengut die widersprüchliche Literaturlage zu klären.

In dieser retrospektiven Studie wurde anhand der Daten von 802 Patienten, die zwischen 1986 und April 2003 in der Urologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar aufgrund eines Prostatakarzinoms retropubisch radikal prostatektomiert wurden, die Bedeutung benigner Prostatadrüsen am Absetzungsrand der Harnröhre auf die Lokalrezidivhäufigkeit und die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten analysiert.

Darüber hinaus sollte ein Modell zur Vorhersage von benignen Drüsen am distalen Absetzungsrand etabliert werden.

Hierzu war es zunächst notwendig, die einzelnen Parameter darauf zu prüfen, ob sie einen Einfluss auf das Vorhandensein von Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand haben oder nicht. Zum Vergleich dazu wurden die Parameter in Hinblick auf den Resektionsstatus untersucht.

In einem zweiten Schritt wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Ereignisse Lokalrezidiv, PSA-Anstieg, Metastasen, tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben analysiert, um letztlich im dritten Schritt mittels Coxregressionen einen Gesamteinfluss der Parameter auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs zu ermitteln.

Bei der gezielten Untersuchung der einzelnen Parameter konnten für das präoperative PSA, das präoperative TRUS-Gewicht und das histologische Gewicht kein Zusammenhang mit den Prostatadrüsen am Absetzungsrand ermittelt werden.

Gerade für das präoperative PSA ergab die Untersuchung keine Signifikanz ( $p=0,072$ ). Betrachtet man gezielt das präoperative PSA als einen kategorischen Wert, eingeteilt in drei Kategorien, so erhält man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,01$ . Hier spielt entscheidend die Bedeutung des PSA als reiner Hinweis für eine maligne Erkrankung eine wichtige Rolle. Bei bekanntem erhöhten PSA-Wert muss der behandelnde Arzt die Entscheidung zu weiteren Diagnostik treffen. Letztlich ist PSA nicht verantwortlich für die Prostatazellen am distalen Absetzungsrand, so dass diese unterschiedlichen Ergebnisse durch die statistische Varianz der Parameterverteilung erklärt werden kann. Die unterschiedlichen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind als statistischer Zufall zu werten.

Mittels TRUS-Gewicht kann ebenfalls nur darüber spekuliert werden, ob Prostatadrüsen am Absetzungsrand nachweisbar sind oder nicht ( $p=0,198$ ).

Auch zeigte sich keine Möglichkeit, mit Hilfe des histologischen Gewichtes eine Information darüber zu erhalten, ob am distalen Absetzungsrand benigne Prostatadrüsen zu finden waren ( $p=0,067$ ). Shah et al berichteten zwar, dass die Größe der Prostata einer der beiden großen Faktoren für das Vorhandensein von Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand sein soll, doch konnte dies in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden (34).

Die Ergebnisse der Parameter, präoperatives PSA, TRUS-Gewicht und histologisches Gewicht, geben einen Hinweis auf die Tumorlast eines Patienten, die dann wiederum die Radikalität der Operation beeinflusst. Das Ausmaß der Radikalität bestimmt überwiegend der Operateur, so dass Aussagen über Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand durch diese Parameter nicht möglich sind.

Bei der Untersuchung der PSA-Density ergab sich für die Vorhersagbarkeit von Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand eine Signifikanz von  $p=0,020$ . Die Tatsache, dass die PSA-Density ein gewichtskorrigiertes Maß für die Diagnostik des Prostatakarzinoms ist, macht eine wage Aussage über das Vorhandensein von Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand möglich. Dies erscheint jedoch auch nur aufgrund des indirekten Weges über die Tumorlast und dem damit verbunden Umfang der Radikalität möglich zu sein, da mit höherer Tumorlast auch eine umfangreichere Resektion am Apex erfolgt. Die PSA-Density ist demzufolge ein genauerer Indikator als das TRUS-Gewicht bzw. das präoperative PSA, wodurch diese Aussage über benigne Drüsen indirekt doch möglich zu sein scheint.

Bei den kategorischen Werten war insbesondere die Analyse von Bedeutung, ob der Resektionsstatus R0 oder R1 einen Einfluss auf das Vorhandensein von Prostatadrüsen am Apex hat. So zeigte sich im Vergleich der Untergruppen C1 und C2, dass bei R0 resezierten Patienten häufiger Prostatadrüsen am Absetzungsrand (Untergruppe C1) nachgewiesen werden konnten. Der Anteil der Patienten der Gruppe C1 nahm jedoch in der Kategorie R1 reseziert im Verhältnis zu den Patienten ohne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand (Untergruppe C2) deutlich ab. Es zeigte sich im Chi-Quadrat-Test eine hohe Signifikanz ( $p=0,001$ ).

Es muss angenommen werden, dass dies wohl auch nur durch die unterschiedlichen Tumorlasten der untersuchten Patienten bedingt ist. Mit dieser Tumorlast korreliert auch

wieder die operateurabhängige Vorgehensweise und dessen Wahl der Radikalität am distalen Absetzungsrand.

Das Ergebnis der Analyse, die Korrelation des Tumorstadiums mit dem Nachweis von Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand, wurde durch den Chi-Quadrat-Test gestützt ( $p=0,001$ ).

Es wurde deutlich, dass ein niedriges Tumorstadium häufig mit Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand einhergeht. Innerhalb der Untergruppe C1 (PD positiv) war der Anteil der Patienten mit einem Tumorstadium  $\geq$  pT3b im Vergleich zu den anderen beiden Kategorien gering. Hingegen stieg der Anteil der Patienten in der Untergruppe C2 (PD positiv) in Relation zu den beiden anderen Kategorien deutlich an.

Jedoch kann hier nicht auf direktem Wege vom Tumorstadium auf das Vorhandensein von Prostatazellen am Apex geschlossen werden, da auch in diesem Fall die Vorgehensweise bei der Operation maßgeblich der Operateur bestimmt. Nur über die allgemeine Lehrmeinung, höhere Tumorstadien radikaler zu operieren, lässt sich diese Signifikanz interpretieren.

Der in jeweils zwei Kategorien (ja/nein) erfasste Befall der Samenblasen ( $p=0,001$ ) und der Lymphbahnen ( $p=0,001$ ) korreliert mit dem Vorhandensein von benignen Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten lassen sich wie bereits ausgeführt mit der Tumorlast, die dem Befall dieser drei Strukturen zugrunde liegt, erklären.

Der Befall der Perineuralscheide ( $p=0,134$ ) korreliert jedoch nicht mit dem Vorhandensein von Prostatadrüsen am Apex. Hier kann kein indirekter Zusammenhang zur Tumorlast gesehen werden, da sich der Befall der Perineuralscheide dem Operateur während der Operation nicht darstellt und nur postoperativ durch die feingewebliche Untersuchung festgestellt wird.

Interessant ist auch in diesem Zusammenhang die Untersuchung hinsichtlich des nervenprotektiven Vorgehens bei Prostatakarzinomen. Hier ergibt sich eine Signifikanz von  $p=0,01$ . In dieser Untersuchung konnten 53,40% der Patienten in der Untergruppe C1 (Prostatadrüsen positiv) nicht nervenprotektiv operiert werden. In 46,60% der Fälle war dies möglich. Hier erscheint der Unterschied der beiden Gruppen nicht groß zu sein.

In der Untergruppe C2 (Prostatadrüsen negativ) zeigt sich jedoch, dass die meisten Patienten ohne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand ohne Nervenprotektion operiert wurden

(63,68%). Bei hoher Tumorlast ist eine Nervenprotektion zu Gunsten einer kurativen Operation nicht möglich.

Auch hier verdeutlichte sich der Zusammenhang einer geringen Tumorlast und der damit schonenderen Vorgehensweise bei der Prostatektomie, die die Nervenprotektion erst ermöglicht.

Unsere Studie zeigte, dass sich bei geringer Tumorlast mit dem Ziel einer nervenprotektiven Operationsmethode ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von benignen Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand ergibt.

Betrachtet man vor diesem Hintergrund die Untersuchungen für das Grading ( $p=0,428$ ) und den Gleasonscore ( $p=0,606$ ) bestätigen sich nochmals die Erkenntnisse, dass letztlich sowohl das Grading als auch der Gleasonscore keinen Einfluss auf die benignen Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand haben, da sie zwar eine Aussage über die Differenzierung eines Gewebes möglich machen, jedoch keine Tumorlast verifizieren. Somit bestimmen weder das Grading noch der Gleasonscore das Ausmaß der Radikalität. In kleinen Tumoren mit geringer Tumorlast kann die Differenzierung sehr wohl niedrig ausfallen bzw. in großen Tumorformationen eine höhere Differenzierung beobachtet werden.

Shah et al hält neben der Prostatagröße (siehe auch Zitat auf Seite 83) auch den Gleasonscore für einen wichtigen Faktor für die Vorhersagbarkeit von Prostatadrüsen am Absetzungsrand (34). In unserer Analyse lässt sich dies nicht bestätigen.

Das Risiko, benigne Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand vorzufinden, wurde durch die seit November 2001 an der Urologischen Klinik des Rechts der Isar eingeführten Modifikation der Präparationstechnik am Apex signifikant verringert ( $p=0,001$ ).

Durch zwei Ligaturen rechts und links am Plexus Santorinii und einer zusätzlichen Rändelung des zwischen den Ligaturen gelegenen Venengeflechtes konnten die unter Umständen erheblich störenden Blutungen im Präparationsgebiet deutlich verringert werden. Durch die daraus folgende bessere Übersichtlichkeit im Situs konnte eine präzisere Apex-Präparation erfolgen.

Für die untersuchten Parameter und deren Einfluss auf das Risiko, benigne Prostatadrüsen am Apex vorzufinden, kann Folgendes zusammengefasst werden.

Bei der digital-rektalen Untersuchung der Prostata ist keine Aussage bezüglich des oben genannten Risikos möglich ( $p=0,518$ ).

Mit Ausnahme der seit November 2001 gebräuchlichen Präparationstechnik des Apex kann man bei dem größten Teil der untersuchten Parameter keine direkten Aussagen über das Vorhandensein von benignen Prostatazellen am distalen Absetzungsrand machen. Dies gelingt bei diesen Parametern nur indirekt über den Hinweis auf eine hohe Tumorlast.

Eine sichere Risikoabschätzung, ob postoperativ benigne Prostatadrüsen nachgewiesen werden können, ist bei keinem der untersuchten kategorischen und kontinuierlichen Parameter möglich.

## **4.2. Kaplan-Meier-Kurven**

### PSA-Anstieg

Die Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignis PSA-Anstieg zeigte für die Gruppe C ( $p=0,654$ ) kein erhöhtes Risiko, früher einen PSA-Anstieg zu bekommen, wenn am distalen Absetzungsrand der Prostata benigne Prostatadrüsen nachgewiesen werden konnten. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Einfluss dieser Drüsen auf das Überleben ausgeschlossen.

### Lokalrezidiv

Die Untersuchung des Einflusses der zurückgebliebenen benignen Prostatazellen auf das Ereignis Lokalrezidiv konnte aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen nicht sicher beurteilt werden. Bei nur zwei Ereignissen in der Untergruppe C1 und nur vier in der Untergruppe C2 ist eine Interpretation nur spekulativ möglich ( $p=0,043$ ).

### Metastasen

Auch hier lässt sich das Ergebnis aufgrund der hohen Zensierungsrate (97,62%) bei geringer Fallzahl (13 Ereignisse) nur eingeschränkt beurteilen. Der Log-Rank-Test für das Ereignis Metastasen für die Gruppe C ergab  $p=0,7239$ .

### Tumorspezifisches Überleben

Die Analyse des tumorspezifischen Überlebens, d.h. die Patienten sind im Falle des Ereigniseintritts tatsächlich am Prostatakarzinom verstorben, erbrachte acht Ereignisse bei einer Zensierungsrate von 98,71%. Der Log-Rank-Test mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p=0,4965$  ist nur eingeschränkt beurteilbar. Jedoch scheint das Ergebnis anzudeuten, dass die Prostata Drüsen am distalen Absetzungsrand auf das tumorspezifische Überleben keinen bedeutungsvollen Einfluss haben.

### Gesamtüberleben

Auch bezüglich des Gesamtüberlebens des Patientengutes lassen sich nur Tendenzen vermuten. Es liegen nur 22 Ereignisse bei 96,46% zensierter Patienten in der Gruppe C vor. Der Log-Rank-Test ergab eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $p=0,882$ , so dass unter der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Ergebnisse doch die Vermutung geäußert werden kann, dass die Prostata Drüsen auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss zu haben scheinen.

## **4.3. Coxmodell**

In der Untersuchung mittels eines Coxmodells wurden alle in der Untersuchung erhobenen Parameter getestet, welche in diesem Modell konvergierten.

Für das Gesamtüberleben blieben als Ergebnis nur das histologische Gewicht und die Präparationstechnik des Harnröhrenstumpfes als Einflussgrößen übrig. Alle anderen konvergierenden Parameter wurden aus dem Modell herausgerechnet. Beim histologischen Gewicht ergab sich jedoch eine Hazardrate von nahezu eins (0,974), womit dieser Parameter auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss besitzt. Klinisch war dies auch so zu erwarten.

Laut Coxmodell haben die Patienten durch die modifizierte Präparationstechnik am Apex der Prostata ein besseres Outcome. Durch die bessere Übersichtlichkeit wird eine präzisere Präparation am Apex erreicht.

In diesem Modell zeigte sich, dass die Prostatastrüden keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten haben. Diese wurden schon im ersten von neun Rechenschritten des Modells herausgerechnet.

Die Berechnung des Coxmodells bezüglich des Lokalrezidives ist aufgrund der geringen Ereigniszahl nur eingeschränkt beurteilbar und erlaubt somit keine Interpretation mit sicherer Aussagekraft. So blieben nach der Berechnung des Coxmodells der Lymphbahnbefall und die benignen Prostatastrüden als Resultat übrig. Für den Lymphbahnbefall wurde eine Hazardrate von 0,190 berechnet bei einem Regressionskoeffizienten von -1,663. Demnach hätte der Lymphbahnbefall als solcher laut Definition des untersuchten Coxmodells eine protektive Wirkung, was der klinischen Erfahrung gänzlich widerspricht.

Bezüglich der benignen Strüden am distalen Absetzungsrand der Prostata wurde ein prognostisch ungünstiger Einfluss berechnet (Hazardrate = 8,907 bei einem Regressionskoeffizienten = 2,187). Diese Ergebnisse erscheinen jedoch aufgrund der breiten Spanne des Konfidenzintervalles (0,984 - 80,636) unzureichend beurteilbar, was sich auf die geringe Anzahl von Ereignissen zurückführen lässt. Hier scheint ein Einfluss der benignen Strüden erst bei einer größeren Fallzahl beurteilbar.

Das Ergebnis des Coxmodells für den PSA-Anstieg ergab als relevanten Parameter nur das Tumorstadium pT97 (UICC 1997). Die Signifikanz betrug  $p=0,001$  bei einer Hazardrate von 8,048 und einem Regressionskoeffizienten von 2,085. Dies war klinisch auch so zu erwarten.

Keinen Einfluss hatten die benignen Prostatastrüden auf den PSA-Anstieg.

Nach unseren Untersuchungen wird ein PSA-Anstieg nicht durch residuelle Prostatastrüden verursacht, welche auch keinen Einfluss auf das Überleben des Patienten haben.

Damit widerspricht unsere Untersuchung den Annahmen von Djavan et al, die in ihrer Untersuchung herausgefunden haben, dass ein PSA-Anstieg alleine durch benigne Prostatastrüden verursacht werden kann (12).

Unsere Ergebnisse korrelieren mit denen von Shah et al, die keinen Zusammenhang herausfinden konnten zwischen einem PSA-Anstieg und benignen Prostatastrüden an der Schnittkante des Präparates (34).

Auch wird unser Ergebnis durch die Resultate von Pound et al unterstützt, die in ihrer Untersuchung zu dem Schluss kommen, dass ein PSA-Anstieg als ein Hinweis auf das erneute Voranschreiten des Prostatakarzinoms gelten muss (32).

Auch die Resultate von Ravery et al stimmen mit unseren Untersuchungen überein. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass ein erneutes Ansteigen des PSA-Wertes (Verdopplungsrate

des PSA-Wertes) nach radikaler Prostatektomie nicht auf benigne Prostatadrüsen zurückzuführen ist, sondern durch Prostatakarzinomgewebe verursacht wird (33).

Bezüglich der benignen Prostatazellen am distalen Absetzungsrand kommt unsere Studie zu dem Ergebnis, dass sie keinen prognostischen Einfluss auf das Outcome von Prostatakarzinompatienten haben.

## 5. Zusammenfassung

---

Bis heute ist die radikale Prostatektomie fester Bestandteil in der operativen Therapie des Prostatakarzinoms. Angesichts der Tatsache, dass postoperativ Rezidive des Prostatakarzinoms häufig eine Reihe weiterführende Behandlungsmaßnahmen mit sich führen, wird die Bedeutung der bei einer radikalen Prostatektomie zurückbleibenden benignen Prostatazellen kontrovers diskutiert. Hierbei ist man sich uneinig darüber, ob der postoperativ ansteigende PSA-Spiegel fälschlicherweise als biochemisches Rezidiv interpretiert wird obwohl er lediglich durch residuelle Prostatadrüsen verursacht wird.

Ziel dieser Untersuchung war es, ein oder mehrere prä- und/oder postoperativ erhebbare Parameter zu identifizieren, die den Einfluss benigner Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand auf das Überleben von Prostatakarzinompatienten aufzeigen.

Hierfür wurden die Daten von 802 Patienten, die in den Jahren von 1986 bis April 2003 in der Urologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar in München einer radikalen Prostatovesiculektomie unterzogen wurden, untersucht.

Wir haben sowohl verschiedene kontinuierliche, kategorische Werte als auch Ereignisse analysiert, deren Werte präoperativ und postoperativ erhebbar waren.

So wurden präoperativ z.B. Alter, PSA, TRUS-Gewicht, PSA-Density und präoperative DRE untersucht.

Intraoperativ waren nur die beiden Parameter Nervschonung bzw. die Art der Harnröhrenstumpfpräparation am Apex prostatae für die Analyse von Bedeutung.

Postoperativ wurden vor allem histologische Merkmale näher analysiert. So wurden in die Untersuchung das Tumorstadium (pT97), der Befall der Samenblasen bzw. der Lymphbahnen, das histologische Gewicht, das Grading und der Gleasonscore einbezogen. Auch wurden die Patientengruppen gegenüber gestellt, die sich zum einen durch den Resektionsstatus R1 oder R0 bzw. durch Prostatadrüsen (ja/nein) am Apex unterschieden.

Anhand der Analysen von Überlebenskurven für die Ereignisse PSA-Anstieg, Lokalrezidiv, Metastasen, Tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben konnten die Überlebensraten bzw. Progressraten für die einzelnen Untergruppen bestimmt werden.

Mittels Coxregressionen wurde die Beziehung der erhobenen Einflussgrößen auf das Überleben der untersuchten Patienten analysiert.

Bei den Untersuchungen der Parameter für die Patientengruppe B, welche in zwei Untergruppen eingeteilt wurde- B1 R0 reseziert und B2 R1 reseziert- kam zumeist das signifikante Ergebnis weniger durch den untersuchten Parameter zustande sondern durch die zugrunde liegende Tumorlast bei den untersuchten Patienten.

Für die Gruppe C, die speziell durch die am Apex nachgewiesenen Prostatadrüsen in zwei Untergruppen C1 PD positiv und C2 PD negativ eingeteilt wurde, waren die Ergebnisse für die einzelnen untersuchten Parameter nicht signifikant bzw. konnte deren Signifikanz zumeist auch auf die erhöhte Tumorlast der untersuchten Patienten zurückgeführt werden.

Bezüglich der benignen Prostatazellen am distalen Absetzungsrand der Prostata kommt unsere Studie zu dem Ergebnis, dass sie keinen prognostischen Einfluss auf das Outcome von Prostatakarzinompatienten haben.

## 6. Literaturverzeichnis

---

- 1.) **Adolphs HD**  
Screening - Diagnostik und Ausschlußdiagnostik urologischer Tumoren.  
Prostatakarzinom - rektale Palpation mit hoher Sensitivität.  
Therapiewoche 41, 12 (1991); 735-740
  
- 2.) **Bartels H, Brüggeboes B, Glaser F**  
Prostatakarzinom. Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie.  
Dtsch. Ärztebl. 89, 11 (1992); 906-912
  
- 3.) **Bauer HW**  
Saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen.  
TW Urol Nephrol 3 (1991); 166-172
  
- 4.) **Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM**  
Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1,5 T.  
Radiology 169, (1988); 339
  
- 5.) **Bichler KH**  
Prostatakarzinom  
In: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung.  
Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 9-19
  
- 6.) **Bichler KH**  
Prostatakarzinom  
In: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung.  
Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 31
  
- 7.) **Blute MI, Bergstrahl EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H**  
Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to  
predict biochemical failure after radical prostatectomy.  
J Urol 165 (2001); 119

- 8.) **Boring** CC, Squires TS, Tong T  
Cancer statistics, 1992.  
Cancer 42, (1992); 19-39
- 9.) **Carter** HB, Coffey DS  
The prostate: An increasing medical Problem.  
Prostate 16, (1990); 39-48
- 10.) **Demers** RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY  
Increasing incidence of cancer of prostate  
Arch Intern Med 154, (1994); 1211-1216
- 11.) **Dhom** G, Bonkhoff H  
Epidemiologische und morphologische Aspekte des Prostatakarzinoms.  
In: Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.  
Jakse G, Wolff JM (Hrsg.). Springer (1992); 3-16
- 12.) **Djavan** B, Sesterham I, Hruby St, Susani M, Haitel A, Etemad M, et al  
Benign prostatic glands in the surgical margin of radical retropubic prostatectomies:  
redefining PSA nadir.  
J Urol 163 (4) (2000); 142
- 13.) **Ebert** T, Bendhack ML  
Prostataagnostik, hormonelle Therapie, Radio- und Chemotherapie.  
Urologe A; Jahrgang 36, (6/1997); 570-577
- 14.) **Emory** TH, Reinke DB, Hill AL, Lange PH  
Use of CT to reduce understaging of prostatic cancer: comparison with conventional  
staging techniques.  
AJR 141, (1989); 35
- 15.) **Hautmann** R, Huland H  
Prostatakarzinom.  
Urologie Springer Verlag Berlin, Heidelberg, (1997); 233-234

- 16.) Hautmann R, Huland H**  
Urologische Diagnostik.  
Urologie Springer Verlag Berlin, Heidelberg, (1997); 65-66
- 17.) Helpap B**  
Histopathologie  
In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms.  
Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hrsg.). Berlin Heidelberg New York London Paris  
Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest. Springer Verlag, (1991); 11-42
- 18.) Helpap B, Weißenbach L**  
Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten Prostatakarzinoms.  
In: Die Prostata, 2.: Prostatakarzinom.  
Helpap B, Senge Th, Vahlensieck W (Hrsg.) Pharm and Medical Inform, Frankfurt  
(1988); 102-132
- 19.) Holstein AF**  
Die männlichen Geschlechtsorgane.  
Benninghoff Anatomie, München, Wien Baltimore, Fleischhauer K, Staubesand J,  
Zencker W. 14. Auflage, (1985); 493-497
- 20.) Hricak H**  
The prostate gland  
In: MRI of the pelvis. A text atlas.  
Deutscher Ärzte Verlag, Köln (1991); 249ff
- 21.) Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA**  
The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage  
disequilibrium in men with prostate cancer  
Cancer Res 55, (1995); 1937-1940
- 22.) Jakse G, Wolff JM**  
Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.  
Springer (1992)

- 23.) Jurinicc-Winkler CD, Klippel KF**  
Das Prostatakarzinom - eine Übersicht.  
Uroscop 7,1 (1991); 5-12
- 24.) Karow Th, Lang R**  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.  
Karow Th (Hrsg.) (2000); 19
- 25.) Klein EA**  
Die Genetik urologischer Tumore. Teil 2: Klassische und zytogenetische Konzepte der Karzinogenese und chromosomalen Abberationen bei speziellen urologischen Tumoren.  
Aktuel Urol 22,1 (1991); 1-9
- 26.) Kurth KH, Rübben H**  
Prostata  
in: UROLOGIE  
Altwein JE, Rübben H., Enke Verlag (1991); 218-243
- 27.) Ling D, Lee JKT, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, McClennan BL**  
Prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to distinguish between the two diseases.  
Radiology 158, (1986); 103
- 28.) Loening S**  
Aktuelle Behandlungskonzepte bei lokalisiertem Prostatakarzinom.  
TW Urol Nephrol 3,5 (1991); 282-290
- 29.) Niesel T, Breul J, Löffler E, Leyh H, Hartung R**  
Die ultraschallgesteuerte transrektale "mapping"-Biopsie der Prostata- Korrelation zum Operationspräparat und Verträglichkeit beim Patienten.  
Aktuel Urol 26 (1995); 244-248

- 30.) Olsson CA, Babayan R, De-Vere White R**  
Surgical management of stage B or C prostatic carcinoma: radical surgery vs radiotherapy.  
Urology 25 (Suppl.), (1985); 30-35
- 31.) 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
- 32.) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC**  
Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.  
JAMA 281 (1999); 1591
- 33.) Ravery V**  
The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: benign versus malignant sources.  
Semin Urol Oncol 17 (3) (1999); 127-129
- 34.) Shah R, Bassily N, Wei J, Mucci NR, Montie JE, Sandra MG, et al**  
Benign prostatic glands at surgical margins of radical prostatectomy specimens: frequency and associated risk factors.  
Urology 56 (2000); 721
- 35.) Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM**  
Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit.  
Cancer 73, (1994); 1704-1707
- 36.) Vick CW, Walsh JW**  
CT staging of pelvic neoplasms.  
Appl Radiol 13, (1984); 74

- 37.) Weinermann PM, Arger PH, Coleman BG, Pollack HM, Banner MP, Wein AJ** Pelvic adenopathy from bladder and prostate carcinoma: detection by rapid sequence computed tomography  
AJR 140, (1983); 95
- 38.) Wenert N**  
Immunhistochemie der Prostata und des Prostatakarzinoms: neue Aspekte der Histogenese.  
Stuttgart New York, Fischer (1991)
- 39.) Wingo PA, Tong T, Bolden S**  
Cancer statistics, 1995.  
Cancer J Clin 45, (1995); 8-31

## 7. Anhang

---

### 7.1. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1	Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal ..... 1
Tab. 2	Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeits-..... 11 Verteilung nach Helpap et al.
Tab. 3	Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Chemata nach ..... 12 Helpap
Tab. 4	Altersspezifische Normwerte für das Serum-PSA..... 14
Tab. 5	Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997).....19-20
Tab. 6	Altersverteilung in der Gruppe A nach Untergruppen A1-A6..... 27
Tab. 7	Präoperative PSA-Werte der Gruppe B ..... 28
Tab. 8	Präoperative PSA-Werte der Gruppe C ..... 28
Tab. 9	Präoperative PSA-Werte der Gruppe A ..... 29
Tab. 10	Präoperatives TRUS-Gewicht der Gruppe B..... 30
Tab. 11	Präoperatives TRUS-Gewicht der Gruppe C..... 31
Tab. 12	Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht der Gruppe B..... 32
Tab. 13	Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht der Gruppe C..... 33
Tab. 14	Präoperative PSA-Density mit TRUS-Gewicht der Gruppe A..... 34
Tab. 15	Histologisches Gewicht der Gruppe B..... 35
Tab. 16	Histologisches Gewicht der Gruppe C..... 35
Tab. 17	Gruppe C in Abhängigkeit zum Resektionsstatus (Gruppe B)..... 36
Tab. 18	Tumorstadium (pT97) in 3 Kategorien für Gruppe B..... 38
Tab. 19	Tumorstadium (pT97) in 3 Kategorien für Gruppe C..... 39
Tab. 20	Samenblasenbefall in 2 Kategorien für Gruppe B..... 40
Tab. 21	Samenblasenbefall in 2 Kategorien für Gruppe C ..... 41
Tab. 22	Lymphbahnbefall in 2 Kategorien für Gruppe B..... 42
Tab. 23	Lymphbahnbefall in 2 Kategorien für Gruppe C..... 42
Tab. 24	Perineuralscheidenbefall in 2 Kategorien für Gruppe B..... 43
Tab. 25	Perineuralscheidenbefall in 2 Kategorien für Gruppe C..... 44
Tab. 26	PSA bei Diagnose in 3 Kategorien für Gruppe B..... 46
Tab. 27	PSA bei Diagnose in 3 Kategorien für Gruppe C..... 47
Tab. 28	Intraoperative Nervschonung in 2 Kategorien für Gruppe B..... 48

<b>Tab. 29</b>	<b>Intraoperative Nervschonung in 2 Kategorien für Gruppe C.....</b>	<b>49</b>
<b>Tab. 30</b>	<b>Grading in 3 Kategorien für Gruppe B.....</b>	<b>50</b>
<b>Tab. 31</b>	<b>Grading in 3 Kategorien für Gruppe C.....</b>	<b>51</b>
<b>Tab. 32</b>	<b>Gleasonscore in 3 Kategorien für Gruppe B.....</b>	<b>52</b>
<b>Tab. 33</b>	<b>Gleasonscore in 3 Kategorien für Gruppe C.....</b>	<b>53</b>
<b>Tab. 34</b>	<b>Präoperative digitalrektale Untersuchung in 2 Kategorien.....</b> <b>der Gruppe B</b>	<b>54</b>
<b>Tab. 35</b>	<b>Präoperative digitalrektale Untersuchung in 2 Kategorien.....</b> <b>der Gruppe C</b>	<b>55</b>
<b>Tab. 36</b>	<b>Harnröhrenstumpfpräparation in 3 Kategorien der Gruppe B.....</b>	<b>57</b>
<b>Tab. 37</b>	<b>Harnröhrenstumpfpräparation in 3 Kategorien der Gruppe BC.....</b>	<b>57</b>
<b>Tab. 38</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg der Gruppe B.....</b>	<b>59</b>
<b>Tab. 39</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg der Gruppe C.....</b>	<b>61</b>
<b>Tab. 40</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis PSA-Anstieg der Gruppe A.....</b>	<b>63</b>
<b>Tab. 41</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe B.....</b>	<b>64</b>
<b>Tab. 42</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Lokalrezidiv der Gruppe C.....</b>	<b>66</b>
<b>Tab. 43</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Metastasen der Gruppe B.....</b>	<b>68</b>
<b>Tab. 44</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Metastasen der Gruppe C.....</b>	<b>69</b>
<b>Tab. 45</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches.....</b> <b>Überleben der Gruppe B</b>	<b>70</b>
<b>Tab. 46</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Tumorspezifisches.....</b> <b>Überleben der Gruppe C</b>	<b>72</b>
<b>Tab. 47</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben der Gruppe B.....</b>	<b>73</b>
<b>Tab. 48</b>	<b>Eventanalyse für das Ereignis Gesamtüberleben der Gruppe C.....</b>	<b>75</b>
<b>Tab. 49</b>	<b>Auswertung der Fallverarbeitung für das Gesamtüberleben.....</b>	<b>77</b>
<b>Tab. 50</b>	<b>Ausgabe der Coxregression für das Gesamtüberleben.....</b>	<b>78</b>
<b>Tab. 51</b>	<b>Auswertung der Fallverarbeitung für das Lokalrezidiv.....</b>	<b>79</b>
<b>Tab. 52</b>	<b>Ausgabe der Coxregression für das Lokalrezidiv.....</b>	<b>80</b>
<b>Tab. 53</b>	<b>Auswertung der Fallverarbeitung für den postoperativen.....</b> <b>PSA-Anstieg</b>	<b>81</b>
<b>Tab. 54</b>	<b>Ausgabe der Coxregression für den postoperativen PSA-Anstieg.....</b>	<b>81</b>

## **7.2. Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Abb. 1</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe B für den PSA-Anstieg..... 60</b>
<b>Abb. 2</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe C für den PSA-Anstieg..... 61</b>
<b>Abb. 3</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe A für den PSA-Anstieg..... 63</b>
<b>Abb. 4</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe B für das Lokalrezidiv..... 65</b>
<b>Abb. 5</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe C für das Lokalrezidiv..... 66</b>
<b>Abb. 6</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe B für Metastasen..... 68</b>
<b>Abb. 7</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe C für Metastasen..... 69</b>
<b>Abb. 8</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe B für das ..... 71</b> <b>Tumorspezifische Überleben</b>
<b>Abb. 9</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe C für das..... 72</b> <b>Tumorspezifische Überleben</b>
<b>Abb. 10</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe B für das..... 74</b> <b>Gesamtüberleben</b>
<b>Abb. 11</b>	<b>Überlebensfunktionen der Gruppe C für das..... 75</b> <b>Gesamtüberleben</b>

## **8. Danksagung**

---

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Univ.-Professor Dr. med. R. Hartung, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die freundliche Überlassung des Themas an seiner Klinik und seine Unterstützung bei dem Verfassen dieser Arbeit danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. R. Paul, leitender Oberarzt an der urologischen Klinik und Poliklinik der technischen Universität München, für seine kompetente fachliche und menschliche Betreuung. Durch seine ständige Bereitschaft zur konstruktiven Kritik bei gleichzeitig unerschöpflicher Geduld und Zuverlässigkeit hat er an der Entstehung dieser Arbeit erheblich mitgewirkt. Er stand mir bei Fragen und Problemen immer hilfreich zur Seite.

Weiter danke ich Frau Diplomstatistikerin Regina Hollweck, Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, für die geduldige Beratung und stete Hilfe bei der Benutzung des statistischen Anwenderprogramms SPSS als auch für die bereitwillige Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Von Herzen danken möchte ich auch meiner Familie für Ihr Vertrauen, ihre Förderung, Kritik und Unterstützung, die weit über diese Arbeit hinaus reicht.

Ein ganz spezieller Dank geht an meiner Ehefrau Frau Cand. med. Kathrin Hoppmann, deren liebevolle Motivation, Geduld und Rücksichtnahme weit über das menschlich Ermessbare hinausgegangen sind.

## 9. Lebenslauf

---

Name: Mathias Hoppmann  
Geburtsdatum/-ort: 07.03.1970 in Ettlingen; Baden-Württemberg  
Eltern: Herrn Dr.-ing. Rudolf Hoppmann und  
Frau Heiderose Hoppmann, geb. Erbes

---

### Schulbildung:

1976-1980 Robert-Schumann-Grundschule, Wiesbaden  
1980-1984 Humboldt-Gymnasium, Wiesbaden  
1984-1988 Amplonius-Gymnasium, Rheinberg  
1988-1991 Zimmermann-Gymnasium, Duisburg  
1991 Abitur

### Studium:

WS 10/94 Studium der Humanmedizin mit Beginn an der Universität Rostock und  
bis 11/02 Beendigung an der Technischen Universität München

### Famulaturen/PJ:

08/97- 09/97 Famulatur: Plastische Chirurgie/ Prof.Dr.med. E. Biemer/ Rechts der Isar,  
München  
07/99- 10/99 Famulatur: Klinik für kosmetische Chirurgie/ästhetische Laserchirurgie,  
Leipzig  
03/00- 04/00 Famulatur: HNO-Praxis Dr. Schelliger, Bassum  
10/00- 02/01 Wahlfach Urologie (PJ): Klinik für Urologie am Rechts der Isar  
unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. R. Hartung

### AIP:

01/02-06/03 Assistentenstelle am Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Abdominal-, Gefäß-  
und Thoraxchirurgie unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Lange

### Thema der Doktorarbeit:

„Einfluss benigner Prostatadrüsen am distalen Absetzungsrand nach  
radikaler Prostatektomie auf das Überleben bei Prostatakarzinom-  
Patienten“

**Approbation am 18.Juli 2003**