

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der  
Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend)

**Handelt es sich bei einem lokal begrenzten  
Prostatakarzinom mit positivem Resektionsrand  
um einen organbegrenzten oder um einen nicht-  
organbegrenzten Tumor?**

Simon Q. Prentl

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. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. E. Gschwend  
2. Priv.-Doz. Dr. M. A. Kremer

Die Dissertation wurde am 19.02.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.09.2009 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Fragestellung.....	10
<b>2 Material und Methodik</b> .....	<b>11</b>
2.1 Patientenkollektiv.....	11
2.2 Klinische Daten.....	11
2.2.1 Diagnosealter .....	11
2.2.2 Prostataspezifisches Antigen .....	11
2.2.3 TNM-Klassifikation .....	12
2.2.4 Resektions-Klassifikation .....	13
2.2.5 Einteilung in 4 Gruppen nach histopathologischen Gesichtspunkten....	14
2.2.6 Grading .....	14
2.2.7 Gleason-Score .....	15
2.2.8 Nachsorge (Follow-Up) .....	15
2.3 Operationsdaten .....	16
2.3.1 Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie .....	16
2.3.2 Operateur.....	16
2.4 Datenerfassung .....	17
2.5 Statistik.....	17
2.6 Datenschutz.....	17
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1 Gesamtkollektiv .....	19
3.1.1 Alter und PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	19
3.1.2 Tumordifferenzierung .....	19
3.1.3 OP-Daten .....	20
3.1.4 Follow-Up.....	21
3.2 Einteilung nach den histopathologischen Gesichtspunkten der TNM-Klassifikation in 4 Gruppen .....	21

3.2.1 Alter und PSA-Wert bei Diagnose .....	21
3.2.2 Tumordifferenzierung .....	22
3.2.3 Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie .....	23
3.2.4 Operateur der radikalen Prostatovesikulektomie .....	24
3.3 Progressfreies Überleben in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen .....	28
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>31</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7 Danksagung .....</b>	<b>48</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

DRU	Digitorektale Untersuchung
Gy	Gray
NED	No evidence of disease
PC	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RP	Radikale Prostatovesikulektomie
RPP	Radikale perineale Prostatovesikulektomie
RRP	Radikale retropubische Prostatovesikulektomie
RR	Relatives Risiko
TRUS	Transrektaler Ultraschall

## 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PC) ist derzeit mit 25,4% vor Krebserkrankungen des Darms die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2008 werden in Deutschland jährlich über 58.000 bösartige Neuerkrankungen der Prostata diagnostiziert [7]. Innerhalb von nur 2 Jahren (von 2002 bis 2004) stieg die Inzidenz um ca. 17%, 2002 lag die Zahl der Neuerkrankungen noch bei 48.700 Personen, 2004 bei etwa 58.500. Die Mortalitätsrate ist seit ihrem Höhepunkt im Jahre 1994 bis zum Jahr 2003 von 29,8 auf 24,0 pro 100.000 Einwohner gefallen, seitdem ist sie stabil geblieben. Dennoch findet sich das PC in der Rangfolge der zum Tode führenden Krebserkrankungen mit 10,1% an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt etwa 69 Jahre, vor dem 50. Lebensjahr wird das PC kaum diagnostiziert. Im europäischen Vergleich der PC-Neuerkrankungen lag Deutschland hinter Schweden und der Schweiz auf Platz 3 [7].

Da es sich beim Prostatakarzinom wahrscheinlich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, ist die Ätiologie noch nicht vollständig geklärt. Als gesichert gilt, dass Risikofaktoren wie das Alter [7], eine fett- und kalorienreiche Ernährung [10,22,34], die ethnische Herkunft [37] und eine genetische Disposition [3,11,20,26,27,42,44,45] die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigern.

Mit zunehmendem Alter nimmt das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, zu. So betrug die altersspezifische Inzidenz in Deutschland im Jahre 2002 bei den 45- bis 60-jährigen 0,07% und stieg auf 0,81% bei den über 75 Jahre alten Männern [7].

Gemäß Studien von Bravo [10], Heshmat [22] und Morton [34] steigert auch eine fett- und kalorienreiche Ernährung das Risiko, an einem PC zu erkranken. Demnach besteht für Asiaten das geringste Erkrankungsrisiko, was auf die weniger fettreiche Ernährung zurückgeführt wird. Whittemore et al. [49] zeigten 1995 auf, dass Jugendliche asiatischer Herkunft, die seit mindestens 25 Jahren in den Vereinigten Staaten von Amerika lebten, ein nahezu gleich hohes Risiko wie die übrige US-Bevölkerung aufweisen. Dieses Ergebnis untermauerte die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Ernährungsgewohnheiten und der Entstehung eines PC.

Bei Afroamerikanern wiederum, die unter den gleichen Lebensbedingungen leben wie die weiße US-Bevölkerung, besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [37]. Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer britischen Studie über die Bewohner Südostenglands. Auch hier war die Inzidenz unter der schwarzen Bevölkerung im Vergleich mit der weißen erhöht [24]. Diese Fakten lassen sich nicht mit unterschiedlichen Umweltbedingungen, wie etwa der Ernährung erklären, sondern sprechen deutlich für einen ethnischen bzw. genetischen Einfluss auf die Entstehung der Krankheit.

Bereits vor über 50 Jahren deckten Morganti et al. [33] eine familiäre Häufung beim Prostatakarzinom auf. In zahlreichen Fall-Kontroll-Studien, die zu diesem Thema veröffentlicht wurden, zeigte sich, dass die familiäre Disposition einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung eines PC ist. Mit der Anzahl an erkrankten Verwandten steigt demnach auch das eigene Risiko, ein PC zu entwickeln. Darüber hinaus stellte sich heraus, dass auch der Grad der Verwandtschaft eine wichtige Rolle spielt. Je näher der Verwandtschaftsgrad war, desto höher war das Risiko, selbst ein PC zu entwickeln.

Mehrere Studien beschreiben zusätzlich einen Zusammenhang zwischen einem frühen Erkrankungsalter und einer genetischen Disposition [3,11,20,25,27,42,44,45].

Um die höchstmögliche Chance auf eine Heilung der Erkrankung zu erreichen, sollte der Tumor in einem kurativen Stadium diagnostiziert werden. Meist ist dieses kurative Stadium allerdings durch das Fehlen jeglicher klinischer Symptome charakterisiert. Beschwerden wie Dysurie, Makrohämaturie oder Knochenschmerzen durch bereits stattgefundene Metastasierung zeigen sich typischerweise erst im fortgeschrittenen Stadium. Die spät auftretenden Symptome sowie die hohen Inzidenz- und Mortalitätsraten erklären, warum die PC-Vorsorgeuntersuchung und die Aufklärung der Bevölkerung über das PC eine wichtige Rolle spielen. Meist wird der Verdacht auf ein Karzinom bei der digitorektalen Untersuchung (DRU) der Prostata erhoben. Seit Beginn der 90er Jahre steht zusätzlich die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zur Detektion eines Tumors zur Verfügung [19]. Am sichersten wird die Diagnose bei begründetem Verdacht durch eine systematische und durch Ultraschall gesteuerte Stanzbiopsie gestellt [23].

Seit Einführung der PSA-Bestimmung stieg die allgemeine Inzidenz und speziell die Inzidenz lokal begrenzter Karzinome an, was mit einer häufigeren Diagnose von subklinischen Tumoren einhergeht [7,12,25,32,41]. Diese Inzidenzzunahme wird mit der hohen Sensitivität der PSA-Messung begründet. Zum Zeitpunkt einer nur geringen Erhöhung des PSA-Wertes fallen die weniger sensitiven Untersuchungsmethoden (DRU und transrektaler Ultraschall) meist noch negativ aus. Die Einführung des PSA-Tests hat eine vermehrte Entdeckung latenter Karzinome, die aufgrund noch fehlender Symptome unbemerkt wachsen, zur Folge. Ciatto et al. (2000) [14] zeigten auf, dass etwa 30% der über 70-jährigen und mehr als 50% der über 90-jährigen Männer ein latentes Prostatakarzinom haben. Mit großer Wahrscheinlichkeit machen latente Karzinome dem Patienten während seiner restlichen Lebenszeit keine Beschwerden mehr und wären ohne die PSA-Bestimmung unentdeckt geblieben [15]. Da nicht sicher ist, welche der früh erkannten Karzinome im weiteren Verlauf symptomatisch gewesen wären, lässt sich für den einzelnen Betroffenen nicht sagen, ob es sich hierbei um eine Überdiagnose handelt oder ob eine Therapie hilfreich gewesen wäre.

Bislang existiert in der Bundesrepublik Deutschland kein allgemeines Prostatakarzinom-Screening, da es noch nicht ausreichend durch Studien geklärt ist, ob dies auch zu einer Senkung der Mortalitätsrate führen würde. Die gesetzlichen Krankenkassen sehen daher bei der PC-Vorsorge lediglich die digitorektale Untersuchung vor, obwohl die Deutsche Gesellschaft für Urologie die Prostatakarzinom-Vorsorge mittels PSA-Bestimmung und DRU empfiehlt. Die PSA-Bestimmung steht gesetzlich versicherten Männern weiterhin als individuelle Gesundheitsleistung (IgeL) zur Verfügung, sie müssen die Kosten einer PSA-Bestimmung also selbst tragen.

Die Therapie eines bösartigen Prostatatumors wird dem jeweiligen Stadium angepasst. Bei einem lokal begrenzten und dadurch noch kurabel therapierbaren Karzinom stehen grundsätzlich eine Bestrahlung oder eine radikale Prostatovesikulektomie als Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Nur beschwerdefreien Patienten im höheren Alter (Lebenserwartung <10 Jahre), die einen gut differenzierten Tumor haben, kann als Behandlungsmethode das abwartende Verhalten mit verzögerter Therapie, die dann zumeist aus einer Hormontherapie besteht, geraten werden.

Für die kurative Bestrahlung eines PC gibt es mehrere unterschiedliche Behandlungsregime. Zum einen besteht die Möglichkeit zu einer externen perkutanen Bestrahlung, eine andere strahlentherapeutische Behandlungsoption ist die Brachytherapie, welche in zwei möglichen Varianten durchgeführt werden kann, einer low-dose-ratio und einer high-dose-ratio. Bei der Brachytherapie werden sogenannte Seeds unter sonographischer Kontrolle direkt in das Prostatagewebe eingebracht.

Allerdings ist bei Patienten mit lokal begrenztem Tumorgeschehen und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren nach wie vor die Indikation zu einer radikalen Prostatovesikulektomie (RP) gegeben. Hierbei werden die gesamte Prostata zwischen der penilen Urethra und der Harnblase sowie die Samenbläschen entfernt. Seit einigen Jahren bestehen drei verschiedene Operationsmethoden. So gibt es neben der am häufigsten durchgeführten radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie (RRP) und der radikalen perinealen Prostatovesikulektomie (RPP) seit 1992 immer mehr Zentren, die ein laparoskopisches Verfahren anbieten. Außerdem kommen in den letzten Jahren zunehmend Operationsroboter zum Einsatz. Jede dieser Operationen kann theoretisch in einer nervenschonenden und einer nicht nervenschonenden Form durchgeführt werden, wobei die Indikation zur nervenschonenden RP von den präoperativen Prognosefaktoren PSA, Gleason-Score und klinisches T-Stadium abhängt. Die radikale perineale Prostatovesikulektomie ist der radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie hinsichtlich der postoperativen Rekonvaleszenz und des operativen Blutverlustes überlegen [17], bei der RRP scheint dafür eine Schonung der Nervi erigentes leichter möglich zu sein. Niedrige Morbiditätsraten und kurze postoperative Klinik-Aufenthaltsdauer sprechen für das laparoskopische Verfahren, jedoch sind auch hier die Radikalität bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und die Qualität der Nervenschonung nicht ausreichend geklärt. Vor jeder der Operationen müssen die Patienten ausreichend über einige Komplikationen und Nebenwirkungen, die für die radikale Prostatovesikulektomie spezifisch sind, aufgeklärt werden: die OP-Mortalität beträgt etwa 1%, in 100% der Fälle kommt es zur Zeugungsunfähigkeit, bei 40-70% kommt es auch trotz nervenschonender Operationstechnik zu erektiler Dysfunktion und in 4-5% zu einer totalen Inkontinenz.



Obwohl die radikale Prostatovesikulektomie als eine der effektivsten Methoden in der Behandlung des Prostatakarzinoms gilt, liegt die Rezidivrate bei 15-40% [21, 38]. Das Vorliegen eines positiven chirurgischen Schnittrandes ist einer der diskutierten Faktoren, die dafür verantwortlich sein könnten. Prinzipiell gilt ein Tumor als komplett entfernt, wenn die chirurgischen Schnittränder frei von Tumorgewebe sind. Das TNM–Staging System für Prostatakrebs betrachtet einen Tumor, der mit positivem chirurgischen Schnittrand reseziert wurde, nicht als höheres Tumorstadium [4], obwohl mehrere Studien einem positiven Schnittrand bei radikaler Prostatovesikulektomie ein höheres Risiko für einen postoperativen PSA-Progress zuschreiben [13,30,35,36,30,46,50]. Andere Studien ergaben wiederum die gleiche Prognose für Tumoren mit und Tumoren ohne positiven Schnittrand [18]. Die aktuelle TNM-Klassifikation definiert ein Tumorgeschehen ohne Kapselüberschreitung als T2-Stadium, ohne die Qualität des Schnittrandes in die Wertung einzubeziehen.

Aus operationstechnischen Gründen ist es nicht immer möglich, die Grenzen der Kapsel einzuhalten, auch wenn der Tumor lokal begrenzt wächst, da die Kapsel an manchen Stellen sehr nah an andere Organe angrenzt, zu denen ein gewisser Mindestabstand eingehalten werden sollte. Es gibt mehrere Gründe, wie ein positiver chirurgischer Schnittrand zustande kommen kann. Möglich ist eine perioperative iatrogene Inzision in die Kapsel der Prostata oder eine nicht beabsichtigte Schnittführung durch Tumorgewebe. Eine andere Möglichkeit ist, dass Tumorgewebe bis an den Rand des zu operierenden Organs reicht und somit eine in sano Resektion verhindert, um kein benachbartes Organ zu verletzen und den Erhalt der Kontinenz oder der Potenz des Patienten zu gewährleisten. Solche Grenzfälle werden oft als T2-Tumoren eingestuft, obwohl nicht sicher ist, ob der Tumor nicht vielleicht doch an einer Stelle die Kapsel überschreitet, was zu einer T3-Klassifizierung führen müsste. Besonders am apikalen Teil der Prostata ist es schwierig, eine Begrenzung des Tumors durch die Kapsel festzulegen, da diese dort nicht klar definierbar ist [1]. Blute et al. stellten fest, dass Männer mit positivem chirurgischen Schnittrand bei lokal begrenztem Tumor eine höhere Rezidivrate hatten als Männer mit negativem Schnittrand, jedoch eine niedrigere als Männer mit kapselüberschreitendem Geschehen [9], was dafür sprechen würde, dass es sinnvoll sein könnte, über eine separate Klassifikationsgruppe nachzudenken. Barocas et al. wiederum fanden keinen

Unterschied in der Häufigkeit eines PSA-Rezidivs von Patienten mit lokal begrenzten Tumoren mit positivem chirurgischem Schnittrand verglichen mit Patienten mit negativem chirurgischem Schnittrand [2], wodurch die bisher übliche Einteilung bestätigt würde.

Bei einem eigentlich lokal begrenzt wachsenden Tumor, ergibt sich durch den positiven Schnittrand also eigentlich eine Organüberschreitung. Dieser Widerspruch bringt mit sich, dass nicht vollständig geklärt ist, ob sich ein lokal begrenzter Prostatatumor mit positivem Schnittrand eher wie ein T2-Tumor oder wie ein T3-Tumor verhält und ob er wie ein T2-Tumor oder wie ein T3-Tumor weiterbehandelt werden soll.

### **1.1 Fragestellung**

Diese Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, der Frage näher auf den Grund zu gehen, wie sich R-positive T2-Tumoren bezüglich der Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv verglichen mit R-negativen T2-Tumoren und T3-Tumoren mit positivem und negativem Schnittrand verhalten. Zudem wurde untersucht, ob es möglich ist, das Risiko für das Entstehen eines R1-Befundes durch eine erhöhte Operationserfahrung zu senken und ob verschiedene klinische und pathologische Parameter (Operationsdauer, präoperativer PSA-Wert, Gleason-Score, Grading) einen Einfluss auf das Entstehen eines positiven chirurgischen Schnittrands haben.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit setzt sich zusammen aus Patienten aus dem PC-Register des Klinikums rechts der Isar, bei welchen zwischen 1990 und 2005 eine radikale Prostatovesikulektomie durchgeführt wurde.

Hierfür wurden aus den Akten die klinischen Daten und die Daten der Nachsorgeuntersuchungen - soweit vorhanden - entnommen und die Befunde der Nachsorgeuntersuchungen mittels postalisch versandtem Fragebogen erhoben.

### **2.2 Klinische Daten**

#### **2.2.1 Diagnosealter**

Der Parameter Diagnosealter beschreibt das Alter des Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose.

#### **2.2.2 Prostataspezifisches Antigen**

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Glykoprotein, das von der sekretorischen Prostatadrüsenzelle produziert wird und das für die Verflüssigung des Samens bei der Ejakulation verantwortlich ist. Es ist nicht tumorspezifisch, sondern lediglich ein organ- bzw. gewebspezifischer Bestandteil des Seminalplasmas, der im Serum gemessen werden kann. Der Nachweis erfolgt mittels Radio- oder Enzymimmunoassay.

Eine Erhöhung des PSA-Wertes lässt auf einen entzündlichen Prozess, ein Adenom oder auf ein Karzinom der Prostata schließen. Allerdings verursachen auch mechanische Irritationen wie Prostatamassage, Ejakulation, digitale rektale Untersuchung, Reiten oder Rad fahren eine Erhöhung des PSA.

Eine wichtige Rolle spielt das PSA vor allem bei Vor- und Nachsorge des Prostatakarzinoms. In dieser Studie werden die PSA-Werte präoperativ folgendermaßen eingeteilt:

- $\leq 4$  ng/ml                    Normbereich
- $> 4 \leq 10$  ng/ml            Grauzone
- $> 10$  ng/ml                    hochgradig malignitätsverdächtig

### 2.2.3 TNM-Klassifikation

Die TNM-Einteilung dient dem Staging der Tumorerkrankung. Sie beschreibt die Infiltrationstiefe des Tumors im betroffenen Organ sowie eine etwaige Beteiligung benachbarter Organe. Außerdem geht sie auf eine Metastasierung des Tumors in andere Organe ein, seien es nahe gelegene Lymphknoten oder entfernte andere Organe. Die TNM-Klassifikation ist ein wichtiges Instrument zur individuellen Prognoseabschätzung und Therapieplanung.

Grundsätzlich beschreiben die Buchstaben „T“ die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ den Lymphknotenbefall und „M“ die Fernmetastasierung.

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms der UICC (Union International Contre Cancer) von 2002 sieht die histologische Einteilung folgendermaßen vor:

- Tx    Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0    Kein Anhalt für Primärtumor

#### **T1    Inzidentelles PC**

- T1a   Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
- T1b   Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
- T1c   Zufälliger histologischer Befund durch Nadelbiopsie (aufgrund von erhöhtem PSA-Wert)

#### **T2    Organbegrenzt PC**

- T2a   Tumor befällt bis zu 50% eines Lappens
- T2b   Tumor befällt mehr als 50% eines Lappens
- T2c   Tumor befällt beide Lappen

### **T3/T4 Lokal fortgeschrittenes PC**

- T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
- T3b Tumor infiltriert die Samenblase
- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblase

### **N Regionärer Lymphknotenbefall**

(Lymphknoten des kleinen Beckens 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 Metastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden
- M1a Metastasen in nicht regionären Lymphknoten
- M1b Knochenmetastase(n)
- M1c Andere Lokalisation(en) (z.B. Lunge und Leber)

In dieser Arbeit wird außerdem folgendermaßen zwischen organbegrenztem und nicht organbegrenztem Prostatakarzinom unterschieden:

- organbegrenztes PC  $\leq pT2pN0M0$
- organüberschreitendes PC  $\geq pT3$  und/oder  $pN1$  und/oder  $M1$

### **2.2.4 Resektions-Klassifikation**

Zusätzlich zur TNM-Einteilung existiert die Resektions-Klassifikation, mit welcher der Pathologe die Beschaffenheit des chirurgischen Absetzungsrandes beurteilt. Eingeteilt wird hier folgendermaßen:

- Rx Resektionsrand nicht beurteilbar
- R0 Tumor-negativer Resektionsrand

- R1 mikroskopisch Tumor-positiver Resektionsrand
- R2 makroskopisch Tumor-positiver Resektionsrand

### 2.2.5 Einteilung in 4 Gruppen nach histopathologischen Gesichtspunkten

Sollten Tumorzellen am tuschemarkierten Resektionsrand nachweisbar sein, so wird das Präparat mit R1 bezeichnet. Dazu kann es kommen, wenn der Tumor nicht in einem Stück entfernt werden kann und der chirurgische Schnitt somit durch Tumorgewebe gelegt werden muss, oder wenn der Tumor zwar im Ganzen entfernt, die Kapsel jedoch intra- oder postoperativ mit chirurgischem Instrumentarium durchstoßen wird, sodass ein Eintreten der Markierungstusche möglich ist. Alleinige Kapselüberschreitung oder Samenblasenbefall wird nicht als positiver Schnitttrand gewertet.

Nach histopathologischen Gesichtspunkten wird das Kollektiv in folgende 4 Gruppen eingeteilt, die miteinander verglichen werden:

- **pT2R0**: organbegrenzter Tumor mit negativem chirurgischen Schnitttrand
- **pT2R1**: organbegrenzter Tumor mit positivem chirurgischen Schnitttrand
- **pT3R0**: organüberschreitender Tumor mit negativem chirurgischen Schnitttrand
- **pT3R1**: organüberschreitender Tumor mit positivem chirurgischen Schnitttrand

### 2.2.6 Grading

In der histopathologischen Untersuchung wird die Zelldifferenzierung und Kernanaplasie beurteilt, um die Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit eines Karzinoms einschätzen zu können.

In Abhängigkeit mehrerer Kriterien (z.B. mittlere Kerngröße, Kerngrößenvariabilität,...) wird die Malignität eines Karzinoms in drei Grade [Grading (G1-G3)] unterteilt:

- G1 Gut differenziert, leichte Anaplasie

- G2 Mäßig differenziert, mäßige Anaplasie (zu dieser Gruppe zählen G1-2 und G2)
- G3 Schlecht differenziert, starke Anaplasie (zu dieser Gruppe zählen G2-3 und G3)

### **2.2.7 Gleason-Score**

Die Einteilung des Prostatakarzinoms nach Gleason wird zusätzlich zum Grading angewandt und erfolgt nach dem Wachstumsmuster der Drüsen. Der Gleason-Score besteht aus zwei Summanden. Der erste Summand gibt an, welche Differenzierung am häufigsten in der Gewebeprobe gefunden wurde, der zweite entspricht der zweithäufigsten Differenzierung. Pro Summand können 1 bis 5 Punkte vergeben werden. Somit erhält man einen Wert von 2 bis 10 Punkten. Mit steigender Zahl nimmt die Aggressivität und die Wachstumstendenz des PC zu.

In vorliegender Arbeit wurde der Gleason-Score in folgende Bereiche unterteilt:

- Gleason 2-6
- Gleason 7
- Gleason 8-10

### **2.2.8 Nachsorge (Follow-Up)**

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen mittels postalisch versandtem Fragebogen zu ihrem aktuellen Nachsorgestatus befragt. In diesem wurden folgende Parameter, bezogen auf die letzte Nachsorgeuntersuchung, abgefragt:

- Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- PSA-Wert in ng/ml
- Befund der digitalen rektalen Untersuchung (DRU)
- Befund des transrektalen Ultraschalls (TRUS)

Hieraus wurde jeweils der Status zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung bestimmt. Der Status kann folgendes aussagen:

- No evidence of disease (NED): Liegt der bestimmte PSA-Wert unter der festgelegten Grenze und sind sowohl DRU als auch TRUS unauffällig, wird von No evidence of disease (NED) gesprochen.

- PSA-Progress: Erreicht ein Patient postoperativ einen PSA-Wert  $\geq 0,5$  ng/ml, so wird von einem PSA-Progress gesprochen, der in Monaten angegeben wird.
- Klinischer Progress: Wird im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase entdeckt, so spricht man von einem klinischen Progress. Die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses wird als progressfreies Überleben in Monaten angegeben

Darüber hinaus wurde die aktuelle Therapie erfragt. Hier standen folgende Antwortmöglichkeiten zur Auswahl:

- keine Therapie
- Hormonentzugsbehandlung
- Radiatio
  - lokal angewandt
  - etwaiger Metastasen
- Chemotherapie

Im Falle einer Therapie wurde auch nach dem jeweiligen Zeitraum bzw. Zeitpunkt der zuletzt erfolgten Behandlung gefragt.

## **2.3 Operationsdaten**

### **2.3.1 Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie**

Die Zeit vom ersten Hautschnitt der Operation bis zum Zeitpunkt der Naht wird als OP-Dauer in Minuten (min) angegeben.

### **2.3.2 Operateur**

Jede Operation wird gemäß der Position des operierenden Arztes einer der 3 Gruppen zugeordnet:



- Chefarzt
- Oberarzt
- Facharzt

## **2.4 Datenerfassung**

Alle erhobenen Informationen bezüglich der Patienten wurden in einer relationalen 4.0 Access-Datenbank gespeichert und registriert. Es wurden ausschließlich vollständig beantwortete Fragebögen in die Datenbank aufgenommen.

## **2.5 Statistik**

In der deskriptiven Statistik wurden qualitative Merkmale mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Für quantitative Merkmale wurden Anzahl, Mittelwert, Median, Minimum und Maximum ermittelt.

Bezüglich der OP-Dauer wurden 95%-Konfidenzintervalle für den Median berechnet. Außerdem wurde für dieses Merkmal der Wilcoxon Rangsummentest benutzt, um die Gruppe pT2R1 mit jeweils einer der 3 anderen Gruppen zu vergleichen.

Zur Auswertung des progressfreien Überlebens wurde die Methode von Kaplan und Meier verwendet, daneben wurden 95%-Konfidenzintervalle für 2- und 5-Jahres-Überlebenszeit berechnet. Mittels dem Log-Rank-Test wurde zusätzlich das progressfreie Überleben in der Gruppe pT2R1 mit jeweils einer der 3 anderen Gruppen verglichen.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde geprüft, ob der Anteil der von bestimmten Operateuren operierten Patienten in der Gruppe pT2R1 im Vergleich zu jeweils einer der 3 anderen Gruppen unterschiedlich war.

## **2.6 Datenschutz**

Alle Studienteilnehmer wurden über die EDV-technische Aufnahme ihrer Daten aufgeklärt und wurden über die ärztliche Schweigepflicht in Kenntnis gesetzt. Die

Vorgabe der Ethikkommission der Technischen Universität München wurde in allen Punkten eingehalten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtkollektiv

1883 Patienten der im Zeitraum von April 1990 bis Juli 2005 in der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München mit Prostatakarzinom im Stadium pT2 und pT3 operierten Patienten wurden in der Datenbank erfasst.

##### 3.1.1 Alter und PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 64,2 Jahren, der jüngste Patient war 37 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Der Median lag bei 64 Jahren.

Der PSA-Wert bei Diagnosestellung konnte von 1731 der Patienten evaluiert werden. Im Durchschnitt lag der PSA-Wert bei Diagnosestellung bei 13,0 ng/ml, der Median betrug 8,2 ng/ml. Der geringste gemessene PSA-Wert war 0,2 ng/ml, der größte 326 ng/ml (dieser Wert bestätigte sich bei mehrfacher Überprüfung).

##### 3.1.2 Tumordifferenzierung

**Tab.1: Häufigkeitsverteilung der G-Stadien in den unter 2.2.6 festgelegten Gruppen**

<b>Grading</b>	<b>Anzahl der Patienten n</b>	<b>Prozent</b>
<b>G1</b>	184	9,9%
<b>G2</b>	1143	61,5%
<b>G3</b>	533	28,6%

Bei der Unterteilung des Kollektivs nach der Tumordifferenzierung fielen 28,6% der Patienten in die Gruppe G3, welche die Tumoren mit den pathologischen Graden G2-3 und G3 beinhaltet.

**Tab.2: Häufigkeitsverteilung nach Gleason-Score in den unter 2.2.7 festgelegten Gruppen**

Gleason-Score	Anzahl der Patienten n	Prozent
≤6	820	62,9%
=7	304	23,3%
≥8	179	13,8%

13,8 Prozent der Patienten hatten einen Gleason-Score gleich oder größer 8. Bei 580 Patienten war kein Gleason-Score bekannt, da dieser erst seit 1997 routinemäßig bestimmt wird.

### 3.1.3 Operationsdaten

**Tab.3: Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie in min**

	Anzahl d. Patienten	Mittelwert	Minimum	Median	Maximum
<b>OP-Dauer</b>	1851	188,4 min	55,0 min	180,0 min	420,0 min

Die Dauer der Operation betrug im Durchschnitt 188,4 Minuten.

**Tab.4: Aufteilung der durchgeführten radikalen Prostatovesikulektomien nach Position des Operateurs (Chefarzt, Oberarzt, Facharzt)**

	Anzahl der Operationen	Prozent
<b>Chefarzt</b>	992	52,8%
<b>Oberarzt</b>	815	43,3%
<b>Facharzt</b>	73	3,9%

Über die Hälfte der Operationen (52,8%) wurden vom Chefarzt durchgeführt, 43,3% der Patienten wurden von einem Oberarzt und 3,9% von einem Facharzt operiert.

### 3.1.4 Follow-Up

Das Follow-Up lag im Durchschnitt bei 38 Monaten (1 - 197 Monate).

## 3.2 Einteilung nach den histopathologischen Gesichtspunkten der TNM-Klassifikation in 4 Gruppen

**Tab.5: Häufigkeitsverteilung der Patienten in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5) in Prozent und Anzahl**

	pT2R0	pT2R1	pT3R0	pT3R1
<b>Prozentuale Verteilung (n)</b>	59,7% (1124)	8,1% (153)	16,6% (312)	15,6% (294)

Bei der Unterteilung des Kollektivs in die 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten (s. Material und Methoden 2.2.5) definierten Gruppen fallen 59,7% der Patienten in die Gruppe pT2R0, 8,1% in die Gruppe pT2R1, 16,6% in die Gruppe pT3R0 und 15,6% in die Gruppe pT3R1.

### 3.2.1 Alter und PSA-Wert bei Diagnose

**Tab.6: Diagnosealter in Jahren in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5)**

<b>Alter (in Jahren)</b>	pT2R0	pT2R1	pT3R0	pT3R1
<b>Durchschnitt</b>	64,2	63,8	64,4	64,5
<b>Median</b>	64	64	65	65
<b>Range</b>	37 – 79	46 – 75	46 – 78	43 - 76

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in allen 4 Gruppen etwa bei 64 Jahren.

**Tab.7: PSA-Wert bei Diagnose in ng/ml in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.25)**

PSA bei Diagnose in ng/ml	pT2R0	pT2R1	pT3R0	pT3R1
Durchschnitt	9,5	15,1	16,6	21,6
Median	7,0	9,3	11,0	15,0
Range	0,2 – 177	1,3 – 326	0,8 – 212	0,3 - 172

Der Median der PSA-Werte bei Diagnosestellung betrug in der Gruppe pT2R0 7,0 ng/ml, in der Gruppe pT2R1 9,3 ng/ml. In der Gruppe pT3R0 betrug der Median der präoperativen PSA-Werte 11,0 ng/ml und in der Gruppe pT3R1 15,0 ng/ml. Eine Kontrolle der hohen Maximalwerte ist jeweils erfolgt.

### 3.2.2 Tumordifferenzierung

**Tab.8: Grading in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5)**

Grading	pT2R0	pT2R1	pT3R0	pT3R1
G1	13,8% (153)	7,2% (11)	3,6% (11)	3,1% (9)
G2	68,3% (758)	64,5% (98)	49,7% (152)	46,2% (135)
G3	17,9% (199)	28,3% (43)	46,7% (143)	50,7% (148)

In der Gruppe pT2R0 hatten 17,9% der Patienten ein Tumorigradung von G3, in der Gruppe pT2R1 28,3%. In der Gruppe pT3R0 wurden 46,7% der Tumoren als schlecht differenziert (G3) beurteilt, in der Gruppe pT3R1 50,7%.

**Tab.9: Gleason-Score in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5)**

Gleason-Score	pT2R0	pT2R1	PT3R0	PT3R1
≤ 6	74,2% (641)	66,0% (70)	34,5% (68)	30,2% (41)
= 7	19,8% (171)	20,8% (22)	36,0% (71)	29,4% (40)
≥ 8	6,0% (52)	13,2% (14)	29,5% (58)	40,4% (55)

Der Gleason-Score lag bei 74,2% der Patienten der Gruppe pT2R0 unter 6. In der Gruppe pT2R1 lag er bei 66,0%, in der Gruppe pT3R0 bei 34,5% und in der Gruppe pT3R1 nur noch bei 30,2% unter 6.

In der Gruppe pT2R0 hatten nur 6% der Patienten einen Gleason-Score größer oder gleich 8, in der Gruppe pT2R1 bereits 13,2% und in der Gruppe pT3R1 über 40% der Patienten.

### 3.2.3 Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie

**Tab.10: Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie in min in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5)**

OP-Dauer (in min)	pT2R0	pT2R1	PT3R0	PT3R1
Durchschnitt	183,3	183,5	193	205,8
Median	180	175	185	195
95% Konfidenzintervall	[175; 180]	[165; 180]	[180; 190]	[185; 205]
Range	60 – 405	85 – 365	105 – 420	110 - 395

Die OP-Dauer betrug in der Gruppe pT2R0 im Median 180 Minuten. In der Gruppe pT2R1 betrug sie im Median 175 Minuten, in der Gruppe pT3R0 185 und in der Gruppe pT3R1 195 Minuten.

**Tab.13: Vergleich der OP-Dauer in der Gruppe pT2R1 mit den anderen 3 Gruppen (pT2R0, pT3R0, pT3R1) mittels Wilcoxon-Test**

Gruppen	Variable	p-Wert
pT2R1 vs. PT2R0	OP-Dauer	0,3633
pT2R1 vs. pT3R0	OP-Dauer	0,0085
pT2R1 vs. pT3R1	OP-Dauer	<0,0001

Beim Vergleich der OP-Dauer zwischen den Gruppen pT2R0 und pT2R1 ergab sich im Wilcoxon-Test ein p-Wert von 0,3633.

Ein tendenzieller Unterschied ergab sich beim Vergleich der Gruppen pT2R1 und pT3R0 mit einem p-Wert von 0,0085.

Beim Vergleich der Gruppen pT2R1 und pT3R1 ergab sich ein p-Wert von unter 0,0001.

### 3.2.4 Position des Operateurs der radikalen Prostatovesikulektomie

**Tab.11: Anteil der positiven Schnittränder an der Gesamtzahl der durchgeführten Operationen in Prozent und Anzahl**

Operateur	Anzahl der durchgeführten Operationen	Anteil der positiven Schnittränder
Chefarzt	992	20,0% (198)
Oberarzt	815	29,3% (237)
Facharzt	73	16,4% (12)



Bei allen durchgeführten Operationen verursachte der Chefarzt in 20,0% der Fälle einen positiven Schnittrand. Bei den Oberärzten kam es bei 29,3% der Operationen zu einem positiven chirurgischen Schnittrand, in der Gruppe der Fachärzte wurden in 16,4% der Operationen positive Schnittränder verursacht.

**Tab.12: Aufteilung der durchgeführten Operationen nach Position des Operateurs in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5) in Prozent und Anzahl**

Operateur	pT2R0	pT2R1	PT3R0	PT3R1
<b>Chefarzt</b>	54,5% (611)	39,9% (61)	58,9% (183)	46,6% (137)
<b>Oberarzt</b>	41,0% (460)	56,2% (86)	37,9% (118)	51,4% (151)
<b>Facharzt</b>	4,5% (51)	3,9% (6)	3,2% (10)	2,0% (6)

Aus der Gruppe pT2R0 wurden 45,5% der Operationen nicht vom Chefarzt, sondern von einem Oberarzt oder einem Facharzt durchgeführt. In der Gruppe pT2R1 war dies bei 60,1% der Operationen der Fall. In der Gruppe pT3R0 operierte in 41,1% der Fälle nicht der Chefarzt sondern ein Oberarzt oder ein Facharzt. In der Gruppe pT3R1 lag diese Quote bei 53,4%.

**Tab.14: Vergleich der Verteilung der Position des Operators zwischen den beiden Gruppen pT2R0 und pT2R1 mittels Chi-Quadrat-Test**

Position des Operators	Häufigkeit n (Prozent)		Chi-Quadrat-Test p-Wert
	pT2R1	pT2R0	
<b>Chefarzt</b>	61 (39,9%)	611 (54,5%)	0,0016
<b>Oberarzt</b>	86 (56,2%)	460 (41,0%)	
<b>Facharzt</b>	6 (3,9%)	51 (4,5%)	

Im Vergleich der Verteilung der Position des Operators zwischen den Gruppen pT2R0 und pT2R1 mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,0016.

**Tab.15: Abhängigkeit der Verteilung in die beiden Gruppen pT2R1 und pT3R0 in Abhängigkeit von der Position des Operators mittels Chi-Quadrat-Test**

Position des Operators	Häufigkeit n (Prozent)		Chi-Quadrat-Test p-Wert
	pT2R1	pT3R0	
<b>Chefarzt</b>	61 (39,9%)	183 (58,9%)	0,0006
<b>Oberarzt</b>	86 (56,2%)	118 (37,9%)	
<b>Facharzt</b>	6 (3,9%)	10 (3,2%)	

Bei der Untersuchung der Verteilung der operierten Patienten in die Gruppen pT2R1 und pT3R0 in Abhängigkeit von der Position des Operators mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,0006.

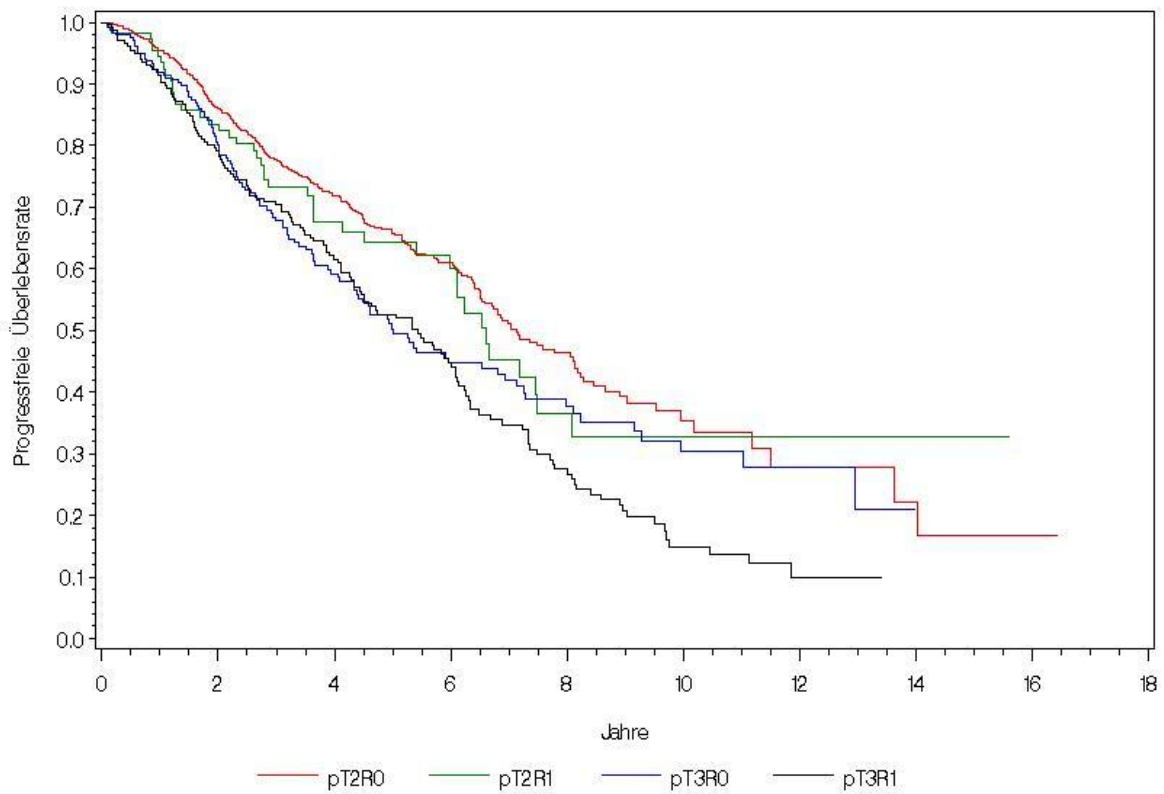
**Tab.16: Abhängigkeit der Verteilung in die beiden Gruppen pT2R1 und pT3R1 in Abhängigkeit von der Position des Operators mittels Chi-Quadrat-Test**

Position des Operators	Häufigkeit n (Prozent)		Chi-Quadrat-Test p-Wert
	pT2R1	pT3R1	
<b>Chefarzt</b>	61 (39,9%)	137 (46,6%)	0,2465
<b>Oberarzt</b>	86 (56,2%)	151 (51,4%)	
<b>Facharzt</b>	6 (3,9%)	6 (2,0%)	

Bei der Untersuchung der Verteilung der operierten Patienten in die Gruppen pT2R1 und pT3R1 in Abhängigkeit von der Position des Operators mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,2465.

### 3.3 Progressfreies Überleben in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen

Prognostische Bedeutung von pTxRx für progressfreies Überleben



**Abb.1: Progressfreies Überleben in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen**

**Tab.17: Progressfreies Überleben inklusive 95%-Konfidenzintervallen nach 2 und nach 5 Jahren in den 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (s. Material und Methoden 2.2.5) in Prozent**

Gruppe	2 Jahre progressfreies Überleben mit 95% KI	5 Jahre progressfreies Überleben mit 95% KI
pT2R0	86% [83%; 88%]	66% [62%; 70%]
pT2R1	84% [75%; 89%]	64% [53%; 74%]
pT3R0	80% [74%; 85%]	50% [43%; 57%]
pT3R1	79% [73%; 84%]	53% [45%; 59%]

Die progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren lag in der Gruppe pT2R0 bei 66%. In der Gruppe pT2R1 lag sie bei 64%, in der Gruppe pT3R0 bei 50% und in der Gruppe pT3R1 lebten nach 5 Jahren noch 53% der Patienten ohne einen biochemischen Progress.

**Tab.18: Vergleich des progressfreien Überlebens zwischen der Gruppe pT2R1 und den anderen 3 Gruppen (pT2R0, pT3R0, pT3R1) mittels Log-Rank-Test**

PT2R1 vs. pTxRx	p-Wert
pT2R1 vs. pT2R0	0,4547
pT2R1 vs. pT3R0	0,2751
pT2R1 vs. pT3R1	0,0438

Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,4547 für den Vergleich des progressfreien Überlebens der Gruppen pT2R0 und pT2R1.

Für den Vergleich des progressfreien Überlebens der Gruppen pT2R1 und pT3R0 ergab sich ein p-Wert von 0,2751.

Für den Vergleich des progressfreien Überlebens der Gruppen pT2R1 und pT3R1 ergab sich ein p-Wert von 0,0438.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Frage, inwiefern sich organbegrenzte Prostatatumoren mit positivem chirurgischen Schnittrand (pT2R1) von solchen mit negativem chirurgischen Schnittrand (pT2R0) und organüberschreitend wachsenden Prostatatumoren mit positivem und negativem chirurgischen Schnittrand bezüglich verschiedener Parameter unterscheiden. Untersucht wurden hierzu das Patientenalter und der PSA-Wert bei Diagnosestellung, die Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie, das pathologische Grading und der Gleason-Score. Zudem wurde geprüft, ob sich pT2R1-Tumoren bezüglich der Dauer des progressfreien Überlebens eher wie organbegrenzte Tumoren mit negativem chirurgischen Schnittrand (pT2R0) oder wie organüberschreitende Tumoren (pT3R0 bzw. pT3R1) verhalten. Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, den prognostischen Wert des chirurgischen Schnittrandes bei lokal begrenztem Tumorwachstum genauer zu untersuchen und zu überprüfen, ob eine höhere Anzahl durchgeführter Prostatovesikulektomien durch einen Chirurgen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines positiven chirurgischen Schnittrandes hat.

Diverse Studien belegen, dass die Operationserfahrung eines Chirurgen großen Einfluss auf die Progressionsrate hat [5,8,29,40]. Diese Studien konzentrierten sich meist auf die Häufigkeit der in bestimmten Krankenhäusern oder von einzelnen Chirurgen durchgeführten Operationen. Mit steigender Anzahl der durchgeführten Operationen durch einen Chirurgen wuchs auch die Erfahrung des Chirurgen und umso besser waren die funktionellen Ergebnisse der Operationen bzw. die Progressionsrate. Es zeigte sich, dass diese gesteigerte chirurgische Erfahrung das Outcome verschiedener Operationen wie zum Beispiel Ösophagektomie [5], Pankreatektomie [8], Colonkarzinom-Operationen [40] und Brustkrebs-Operationen [29] verbesserten. Die radikale Prostatovesikulektomie ist ebenso wie die genannten eine sehr komplexe Operation und daher ist anzunehmen, dass auch hier die Qualität der Operationsergebnisse mit der Erfahrung des Chirurgen und der Operationstechnik korreliert.

Eastham et al. [16] untersuchten den Einfluss des operierenden Chirurgen auf das Entstehen eines positiven Schnittrandes bei Patienten mit Prostatakarzinom in den Stadien T1-T3. Untersucht wurden 44 Chirurgen, deren Anzahl an radikalen

Prostato-vesikulektomien von unter 10 bis über 1500 Operationen schwankte. Sie fanden heraus, dass die Wahrscheinlichkeit, einen positiven chirurgischen Schnittrand zu verursachen, je nach Operateur zwischen 10% und 48% betrug. Hiermit wurde 2003 erstmals beschrieben, dass beim Prostatakarzinom der operierende Chirurg und vermutlich auch die angewandte Operationstechnik einen Risikofaktor für einen positiven chirurgischen Schnittrand darstellt. Begg et al. [6] beobachteten, dass selbst unter vieloperierenden Chirurgen ein erheblicher Unterschied des Morbidität-Outcomes zwischen den einzelnen Chirurgen bestand. Sie untersuchten 999 verschiedene Chirurgen und deren postoperative Komplikationsraten nach radikaler Prostato-vesikulektomie. Hierbei zeigte sich im Sinne einer Lernkurve ein Trend zur Verbesserung, je höher die Anzahl der durchgeführten Operationen war. Die dabei beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Chirurgen waren so groß, dass sie nur durch Zufall nicht erklärt werden konnten. Begg et al. schlossen daraus, dass die Erfahrung des Chirurgen einen wichtigen Einfluss auf das Ergebnis einer Operation hat.

Vickers et al. [48] untersuchten 2007 in einer groß angelegten Studie die Lernkurve bei der radikalen retropubischen Prostato-vesikulektomie. 7765 Patienten mit klinisch gesichertem, organbegrenzt und organüberschreitend wachsendem Prostatakarzinom, die von 72 verschiedenen Chirurgen operiert wurden, wurden in diese Studie eingeschlossen. Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Für jeden Patienten wurde die Erfahrung des ihn operierenden Chirurgen ermittelt, indem sie mit der Anzahl der von diesem Chirurgen bereits selbst durchgeführten Prostato-vesikulektomien gleichgesetzt wurde. Diese wurde mit der Wahrscheinlichkeit für einen PSA-Progresses in einen statistischen Zusammenhang gebracht. Es stellte sich heraus, dass die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach der Operation einen PSA-Progress zu erleiden, bei 17,9% lag, falls die Anzahl der zuvor vom selben Chirurgen getätigten Operationen bei ca. 10 lag. Patienten, deren Chirurg bereits etwa 250 Prostato-vesikulektomien durchgeführt hatte, hatten nur noch ein Risiko von 10,7% für einen PSA-Progress nach 5 Jahren. Die von Vickers et al. ermittelte, graphisch dargestellte Lernkurve erreichte in etwa bei 250 durchgeführten Operationen ein Plateau, ab welchem sich keine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben mehr nachweisen ließ. Vor Erreichen dieses Plateaus zeigte sich eine deutlich



ansteigende Kurve. In einer späteren Studie untersuchten Vickers et al. 2008 [47], ob diese Lernkurve vom pathologischen Stadium der Krankheit abhing. Sie verglichen hierzu organbegrenzte Tumoren mit organüberschreitenden Tumoren und fanden heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit organbegrenzt wachsendem Prostatakarzinom nach 5 Jahren rezidivfrei zu leben fast 100% erreichte, wenn er von einem der erfahrensten Chirurgen operiert wurde. Bei Patienten mit organüberschreitendem Tumor erreichte die Lernkurve bei 70% ein Plateau, etwa ein Drittel dieser Patienten konnte also durch die Operation allein nicht geheilt werden. Vickers et al. schlossen daraus, dass der Hauptgrund, warum Patienten mit lokal begrenzt wachsenden Prostatakarzinomen ein Rezidiv im Sinne eines PSA-Progresses erlitten, eine geringe Operationserfahrung sei.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Operateure in drei Gruppen unterteilt (Chefarzt, Oberärzte und Fachärzte), um die Häufigkeitsverteilung für das Entstehen eines positiven chirurgischen Schnittrandes zu untersuchen. Jeder Gruppe wurde die Anzahl durchgeführter Prostatovesikulektomien, unterteilt in die 4 nach histopathologischen Gesichtspunkten definierten Gruppen (pT2R0, pT2R1, pT3R0, pT3R1), zugeordnet. Mehr als die Hälfte der radikalen Prostatovesikulektomien (52,8%) wurden vom Chefarzt durchgeführt. Insgesamt verursachte der Chefarzt in 20,0% der durchgeführten Operationen einen positiven Schnittrand. In der Gruppe der Oberärzte, die über 43% der Operationen durchführte, wurde in 29,3% der Fälle und in der Gruppe der Fachärzte nur in 16,4% der Fälle ein positiver Schnittrand im pathologischen Bericht beschrieben. Hier bleibt jedoch zu beachten, dass sich die Gruppen Oberarzt und Facharzt im Gegensatz zum Chefarzt jeweils aus mehreren Operateuren zusammensetzten und die Gruppe Facharzt lediglich eine sehr kleine Zahl von Operationen (knapp 4% der durchgeführten Prostatovesikulektomien) vorweisen konnte. Bei der Gegenüberstellung der Gruppen pT2R0 und pT2R1 mittels Chi-Quadrat-Test (siehe 3.2.4) zeigte sich mit einem p-Wert von 0,0016 ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines positiven Schnittrandes bei organbegrenztem Tumor und der Position des Operateurs zugunsten des Chefarztes. Er produzierte bei Prostatovesikulektomien im gleichen Tumorstadium (organbegrenzte Tumoren) deutlich weniger positive Schnittränder als die Oberärzte und die Fachärzte. Auch beim Vergleich der Gruppen pT2R1 und

pT3R0 zeigte sich mit einem p-Wert von 0,0006 eine statistisch signifikante Abhängigkeit zugunsten des Chefarztes, der fast 60% der Karzinome im Stadium pT3R0, also mit negativem chirurgischen Schnittrand, resezierte. Lediglich beim Vergleich der Gruppen pT2R1 und pT3R1 ergab sich keine statistische Abhängigkeit, was nicht verwundert, da es sich hierbei um die beiden Gruppen handelt, die sich nur im Tumorstadium und nicht in der Qualität des Schnittrandes voneinander unterscheiden.

Bringt man diese Ergebnisse nun in Korrelation mit der Tatsache, dass der Chefarzt die meisten Operationen selbst getätigt und somit mehr Erfahrung in der Durchführung einer radikalen Prostatovesikulektomie hat, untermauern die Ergebnisse dieser Arbeit die der bereits bestehenden Studien. Offensichtlich verbessert die Erfahrung, also die Anzahl der durchgeführten Operationen, das Ergebnis derselben. Unklar ist allerdings, inwiefern das Patientenkollektiv präoperativ einen vergleichbaren Anteil der klinischen Tumorstadien in den verschiedenen Operateurgruppen aufwies. Eine ungleiche Verteilung auf die Operateurgruppen könnte eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen und möglicherweise als Erklärung dienen, dass beispielsweise in einer der Gruppen mehr R1-Resektionen getätigt wurden.

In der vorliegenden Studie wurde außerdem nur der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines positiven Schnittrandes und der Position des Operateurs geprüft. Ein direkter Zusammenhang zwischen Operateur und rezidivfreiem Überleben wurde nicht hergestellt. Auch die Anzahl der bereits im Vorfeld getätigten Prostatovesikulektomien als Indikator für die Erfahrung des Chirurgen wurde nicht berücksichtigt. Diese zusätzlichen Parameter könnten dabei helfen, zukünftige Studien zu verfeinern.

Mehrere Arbeiten untersuchten bereits, ob ein positiver Schnittrand bei radikaler Prostatovesikulektomie das Progressionsrisiko beeinflusst. Etliche jüngere Studien [30,36,39,46] kamen einstimmig zu dem Schluss, dass ein positiver chirurgischer Schnittrand bei RP das Risiko für einen biochemischen oder klinischen Krankheitsprogress erhöht.

Die amerikanische Forschungsgruppe um Barocas [2] verglich 4747 Patienten, die einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen wurden hinsichtlich des progressfreien Überlebens nach 3 Jahren. Aus dem Patientenkollektiv wurden

ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit 4 Gruppen gebildet (lokal begrenzter Tumor mit positivem Schnittrand, lokal begrenzter Tumor mit negativem Schnittrand sowie organüberschreitender Tumor mit positivem bzw. negativem Schnittrand). Bei Patienten mit lokal begrenztem PC und negativem chirurgischen Schnittrand lag die Rate progressfreien Überlebens nach 3 Jahren bei 96,4%. Bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor und positivem chirurgischen Schnittrand lag sie bei 87,8%, für organüberschreitende Tumoren mit negativem Schnittrand bei 91,3% und für ebensolche mit positivem Schnittrand bei 73,9%. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der Patienten mit positivem Schnittrand bei lokal begrenztem Tumor und Patienten mit positivem Schnittrand bei organüberschreitendem Tumor. Keiner der Patienten wurde vor einem möglichen Progress einer adjuvanten oder einer neoadjuvanten Therapie unterzogen, diese hatten also keinen Einfluss auf das Intervall zum biochemischen Progress oder auf das progressfreie Überleben. Limitiert war diese Studie durch relativ kurze Follow-Up-Zeit (im Durchschnitt 30,9 Monate) und einen niedrigen Anteil an Patienten mit PSA-Progress (10,9%).

Blute et al. [9] untersuchten ein Kollektiv von 1512 Patienten und fanden eine höhere PSA-Progressrate bei Patienten mit lokal begrenztem PC und positivem Schnittrand als bei solchen mit lokal begrenztem Geschehen und negativem Schnittrand. Nach 5 Jahren lag die Quote der Patienten, die keinen Progress erlitten hatten bei 86% für R-negative und bei 78% für R-positive organbegrenzte Tumoren.

Auch bei Freedland et al. [18] wurde das Kollektiv von 1621 Patienten auf ähnliche Art und Weise eingeteilt, wie es in der vorliegenden Arbeit vorgenommen wurde, allerdings in 5 statt in 4 verschiedene Gruppen, die zusätzliche Gruppe beinhaltete Patienten, deren Tumor die Samenbläschen infiltrierte. Es zeigte sich, dass Patienten mit negativem chirurgischen Schnittrand bei lokal begrenztem PC (entspricht pT2R0) eine geringere PSA-Progressrate hatten als alle anderen Gruppen. Es fand sich kein Unterschied im Risiko für einen PSA-Progress zwischen Patienten mit lokal begrenztem Tumor und positivem Schnittrand (entspricht pT2R1) und Patienten mit extrakapsulärer Ausbreitung des Tumors und ebenfalls positivem Schnittrand (entspricht pT3R1). Ebenso hatte der chirurgische Schnittrand keinen prognostischen Wert beim Vergleich von Patienten, deren PC bereits organüberschreitend ausgedehnt war und entweder

einen positiven oder negativen Schnittrand aufwies (entspricht pT3R0 und pT3R1). Die PSA-Progressrate war in den 3 Gruppen pT2R1, pT3R0 und pT3R1 somit vergleichbar. Auch die PSA-progressfreie Überlebensrate nach 5 Jahren war in diesen drei Gruppen ähnlich, sie lag zwischen 52% und 58%. Lokal begrenzte Tumoren mit positivem chirurgischen Schnittrand verhielten sich scheinbar wie organüberschreitende Tumoren. Freedland et al. schlugen daher vor, das TNM-System, sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, dergestalt zu verändern, dass ein positiver Schnittrand automatisch als T3 gewertet wird.

In der vorliegenden Arbeit lag die Rate progressfreien Überlebens nach 5 Jahren in der Gruppe pT2R1 mit 64% zwischen der Gruppen pT2R0 (66%) und den Gruppen pT3R0 (50%) und pT3R1 (53%), näherte sich dabei aber eindeutig an die Gruppe der lokal begrenzten Tumoren mit negativem chirurgischen Schnittrand an. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Progressionsrisiko von lokal begrenzten Tumoren mit positivem chirurgischen Schnittrand (pT2R1) im Vergleich zu den organüberschreitenden Tumoren (pT3R0 und pT3R1). Dieses Ergebnis wird durch einen p-Wert von 0,0438 (Log-Rank-Test) bestätigt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen, zu denen Freedland et al. gelangten, zeigte sich in der vorliegenden Studie kein nennenswerter Unterschied im Progressionsrisiko aufgrund der Qualität des chirurgischen Schnittrandes bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Der Vorschlag von Freedland et al., ein lokal begrenztes PCA mit positivem chirurgischen Schnittrand automatisch als T3 einzustufen, kann also nicht bestätigt werden, eher sollte in Betracht gezogen werden, eine eigenständige Zwischengruppe einzuführen.

Ochiai et al. [35] untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Länge des positiven chirurgischen Schnittrandes bzw. dem Gleason-Score und der Dauer eines PSA-progressfreien Überlebens. Untersucht wurde eine Gruppe von 117 Männern, die sich in den Stadien pT2 und pT3a einer radikalen Prostatovesikulektomie unterzogen. Die Länge des positiven Schnittrandes wurde erhoben, indem alle Tumorflächen, die in Kontakt mit der Markierungstusche gekommen waren ausgemessen und addiert wurden. Es stellte sich heraus, dass Patienten, deren addierte Gesamtschnittlänge mehr als 3 mm betrug, eine signifikant schlechtere Prognose aufwiesen als Patienten mit einer Länge des positiven Schnittrandes von weniger als 3 mm oder weniger als 1 mm. Die 5-

Jahresrate PSA-progressfreien Überlebens lag bei ersteren bei 52,4%, in den anderen beiden Gruppen bei 80,2% bzw. bei 87,3%. Zusätzlich untersuchten Ochiai et al. die Korrelation zwischen Gleason-Score und PSA-Progress und stellten fest, dass ein Gleason-Score von 8 oder mehr ebenso wie eine Länge des positiven Schnittrandes von mehr als 3 mm ein unabhängiger prädiktiver Faktor bezüglich eines Progresses war.

Die Forschergruppe um Merrill [31] kam zu dem Ergebnis, dass ein großes Tumolvolumen ( $>2 \text{ cm}^3$ ), falls es zusammen mit einem Gleason-Score von 7 oder höher vorliegt, einen Indikator für einen PSA-Progress darstellt. Diese Studie bestätigte die Ergebnisse bereits vorangegangener Untersuchungen [28,43]. Im Gegensatz dazu war das Tumolvolumen bei einem Gleason-Score bis 6 kein prädiktiver Faktor, auch wenn es sehr groß war, so Merrill et al.. Bis zu einem Gleason-Score von 6 waren die meisten Tumore noch organbegrenzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Gleason-Score nicht wie in der Studie von Ochiai et al. mit weiterführenden statistischen Tests untersucht, ebenso wurde nur indirekt ein Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und der Progressrate hergestellt, indem die Häufigkeitsverteilung zwischen dem Gleason-Score und der Entstehung eines positiven Schnittrandes dargestellt und dieser wiederum mit der Progressrate verrechnet wurde. So lag die Zahl der Patienten mit einem Gleason-Score größer oder gleich 8 in der Gruppe pT2R0 nur bei 6,0%. In der Gruppe pT2R1, also bei gleichem pathologischen Tumorstadium, aber positivem chirurgischen Schnittrand, waren das bereits 13,2%. Kleiner oder gleich 6 war der Gleason wiederum in der Gruppe pT2R0 bei 74,2% und in der Gruppe pT2R1 nur bei 66,0%. Die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Schnittrand zu erzeugen, nimmt also mit steigendem Gleason-Score zu. Betrachtet man die Gruppen der organüberschreitenden Karzinome, so bestätigt sich diese Annahme, denn 29,5% der R0-resezierten Tumoren (pT3R0) hatten einen Gleason-Score größer oder gleich 8 und immerhin 40,4% der Tumoren mit einem positiven Schnittrand (pT3R1). Bei einem Gleason-Score kleiner oder gleich 6 verhielt es sich wiederum entgegengesetzt (34,5% bei pT3R0 und 30,2% bei pT3R1). Diese Zahlen legen nahe, dass die Höhe des Gleason-Score mit dem Anteil an positiven Schnitträndern korreliert. Je höher der Gleason-Score ist, desto wahrscheinlicher ist ein R1-Befund. Indirekt kann so möglicherweise auch auf eine erhöhte Progresswahrscheinlichkeit bei höherem Gleason-Score geschlossen werden.

In Zusammenhang mit der Entstehung eines positiven chirurgischen Schnittrandes gebracht, verhielt sich das Tumorgrading ähnlich wie der Gleason-Score: In der Gruppe pT2R1 wurden 28,3% der Tumoren mit G3 klassifiziert, bei negativem Schnittrand (pT2R0) waren das nur 17,9%. In den beiden Gruppen der organüberschreitenden Prostatakarzinome lag der prozentuale Anteil der G3-Tumoren in der Gruppe pT3R0 bei 46,7% und bei 50,7% in der Gruppe pT3R1. Die Wahrscheinlichkeit, bei einem lokal begrenzten Tumor einen positiven chirurgischen Schnittrand zu erzeugen, schien größer zu sein, je schlechter der Differenzierungsgrad war.

Je höher das pathologische Grading und je höher der Gleason-Score ist, desto aggressiver ist das Wachstum eines Karzinoms und desto wahrscheinlicher ist es, dass es bereits sehr nahe an die Kapsel gewachsen ist und diese vielleicht auch schon in geringem Maße infiltriert oder sogar überschritten hat. Diese Tatsachen können der Grund dafür sein, dass sowohl ein höherer Gleason-Score als auch ein höheres pathologisches Grading das Risiko für einen R1-Befund erhöhen, wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen.

Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag in der untersuchten Gruppe pT2R1 mit durchschnittlich 15,1 ng/ml zwischen den Durchschnittswerten der beiden Gruppen pT2R0 und pT3R0 (9,5 bzw. 16,6 ng/ml). Diese Tatsache könnte damit erklärt werden, dass bei den Patienten, die mit einem tumorpositiven Resektionsrand operiert wurden, bereits ein fortgeschritteneres Tumorstadium vorlag (siehe auch die höheren Prozentzahlen der Tumoren mit einem Gleason-Score  $\geq 8$  in der Gruppe pT2R1) und die Operationsumstände dadurch verglichen mit den negativ resezierten pT2-Tumoren erschwert waren.

Die Untersuchung des Patientenalters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lieferte keinen Hinweis darauf, dass ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Entstehen eines positiven Schnittrandes besteht, das Durchschnittsalter lag in allen 4 Gruppen (pT2R0, pT2R1, pT3R0, pT3R1) bei etwa 64 Jahren.

Bei der Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den lokal begrenzten Tumoren mit negativem und solchen mit positivem chirurgischen Schnittrand. Sie lag in beiden Gruppen durchschnittlich bei 183 min. Die Operationszeiten der organüberschreitenden Tumoren wiederum waren im Durchschnitt etwas länger (193 min in der Gruppe

pT3R0 und 206 min in der Gruppe pT3R1), was allerdings zu erwarten war. Im Wilcoxon-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Operationszeiten zwischen der Gruppe pT2R1 und der Gruppe pT3R1. Diese längeren OP-Zeiten sind am wahrscheinlichsten durch den Größenunterschied der Tumoren, bereits stattgefundenen Infiltrationen in benachbarte Gewebe und den daraus resultierenden komplizierteren Operationsbegebenheiten bedingt.

Als limitierend für die vorliegende Studie kann angesehen werden, dass es sich lediglich um eine Single-Center-Studie handelt, aussagekräftiger wäre möglicherweise eine Multi-Center-Untersuchung. Dadurch könnte die Zahl der untersuchten Patienten deutlich erhöht und somit die Signifikanz verbessert werden. Interessant wäre zudem zu untersuchen, wie groß der Anteil an pT2R1-Resektionen bzw. wie die Verteilung der Patienten in die 4 definierten Gruppen (pT2R0, pT2R1, pT3R0, pT3R1) in anderen Kliniken ist. Diese Verteilung könnte mit den vorliegenden Daten verglichen werden, um herauszufinden, ob ein Unterschied zwischen den einzelnen Kliniken besteht und ob ein etwaiger Grund für diesen Unterschied ausgemacht werden kann. Denkbar wäre zum Beispiel, dass in anderen Kliniken andere Operationstechniken (wie z.B. laparoskopisch, perineal oder roboterassistiert) bevorzugt angewandt werden, welche häufiger oder aber auch seltener zu R1-Resektionen führen.

Die Studie könnte zudem verfeinert werden, wenn neben dem Risiko eines PSA-Progresses zusätzlich die karzinomspezifische Mortalität in Abhängigkeit von einer R1-Resektion untersucht würde. Dies war in vorliegender Studie aufgrund eines zu geringen Follow-Up (im Durchschnitt 38 Monate) nicht möglich. Daneben könnte die Lokalisation des Rezidivs (lokal, Fernmetastasen) und der Lymphknotenstatus in die Untersuchung mit aufgenommen werden.

Zudem könnten weitere Parameter wie die Länge und die Anzahl positiver chirurgischer Schnittränder bzw. das Tumolvolumen untersucht werden, um die Studie auszubauen.

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten:

Bezüglich der Position des operierenden Chirurgen zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Resektionsrand zu erzeugen, abnahm, je größer die Anzahl der von diesem Arzt durchgeführten radikalen

Prostatovesikulektomien war. Je größer also die Erfahrung des Chirurgen, desto besser war das Ergebnis der Operation. Die höhere Erfahrung korrelierte mit einer höheren hierarchischen Stellung des Operateurs.

Betrachtet man das Risiko, einen PSA-Progress zu entwickeln, zeigten die lokal begrenzten Tumoren mit positivem chirurgischen Schnittrand (pT2R1) eine größere Neigung, einen Progress zu entwickeln als diejenigen mit negativem chirurgischen Schnittrand (pT2R0), aber eine geringere als die organüberschreitenden Tumoren, die ein deutlich höheres Progressrisiko zeigten. Eine Tendenz hin zu der Gruppe pT2R0 war zu erkennen.

Es stellte sich außerdem heraus, dass das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mit der Qualität des chirurgischen Schnittrandes korreliert. Im Gegensatz dazu war die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Schnittrand größer, je höher der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose war.

Es zeigte sich zudem, dass durchaus ein Zusammenhang zwischen pathologischen Parametern und chirurgischem Ergebnis besteht. Je schlechter der Differenzierungsgrad des Tumors ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, einen positiven chirurgischen Schnittrand zu erzeugen. Ebenso verhält es sich mit dem Gleason-Score. Je höher dieser ist, desto höher ist die Anzahl der R1-Resektionen.

Erwartungsgemäß zeigte sich, dass die Operationszeiten bei organüberschreitenden Tumoren im Durchschnitt länger waren als bei lokal begrenzt wachsenden. Es bestand kein Unterschied zwischen der Dauer einer R0- und einer R1-Resektion bei gleichem Tumorstadium.

Letztendlich sollte diese Arbeit vor allem aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens hinsichtlich des progressfreien Überlebens einen Denkanstoß geben, eine eigenständige Klassifikationsgruppe für lokal begrenzt wachsende Prostatakarzinome mit positivem chirurgischen Schnittrand einzuführen.



## 5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Männern. Seit Einführung der PSA-Bestimmung werden immer häufiger lokal begrenzt wachsende Tumoren diagnostiziert. Als Behandlungsmethoden für ein lokal begrenztes Karzinom stehen vor allem die radikale Prostatovesikulektomie oder eine Bestrahlung zur Option. Wird eine radikale Prostatovesikulektomie durchgeführt, so besteht das Risiko für das Auftreten eines positiven chirurgischen Schnittrandes, was bedeutet, dass Tumorzellen am Schnittrand detektiert wurden und höchstwahrscheinlich auch, dass Tumorzellen im Körper des Patienten verblieben sind. Die prognostische Relevanz eines solchen positiven chirurgischen Schnittrandes ist noch nicht endgültig geklärt. Primär lokal begrenzt wachsende Tumoren, bei denen ein positiver chirurgischer Schnittrand entdeckt wird, werden histopathologisch als T2-Tumoren klassifiziert. Dass hier ein gewisser Widerspruch vorliegt, liegt auf der Hand: eigentlich handelt es sich um ein organbegrenztes Tumorgeschehen, dennoch zeigt der Resektionsrand eigentlich eine Organüberschreitung, sodass nach radikaler Prostatovesikulektomie Tumorzellen im Körper verbleiben.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob verschiedene Faktoren (Position des operierenden Chirurgen, präoperativer PSA-Wert, Gleason-Score, Grading) zu einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines R1-Befundes bei lokal begrenzt und lokal überschreitend wachsenden Tumoren führen. Zusätzlich wurde der prognostische Wert eines positiven Schnittrandes bezüglich eines PSA-Progresses geprüft. Hierzu wurden 1883 Patienten nach histopathologischen Kriterien in vier Gruppen eingeteilt (pT2R0, pT2R1, pT3R0, pT3R1) und mit verschiedenen statistischen Tests miteinander verglichen. Hauptaugenmerk lag dabei auf der Gruppe pT2R1 und den Unterschieden, die sich zwischen dieser und den drei anderen Gruppen zeigten.

Bezüglich des Diagnosealters zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Im Vergleich zur Gruppe pT2R0 zeigte sich in der Gruppe pT2R1 ein im Median höherer PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ein höherer Anteil an Tumoren, die vom Pathologen mit einem Grading G3 eingestuft worden waren sowie ein im Durchschnitt höherer Gleason-Score. Die Dauer der radikalen Prostatovesikulektomie unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen kaum.

Bei den lokal überschreitenden Tumoren zeigten sich hingegen deutlich längere Operationszeiten bei den R1-Befunden. Außerdem stellte sich heraus, dass der Chefarzt einen deutlich geringeren Anteil an R1-Resektionen im Vergleich zu seinen Oberärzten aufwies.

Es zeigte sich ein leicht erhöhtes Progressionsrisiko für lokal begrenzte Prostatakarzinome mit positivem chirurgischen Schnittrand im Vergleich zu schnittrandnegativ resezierten, lokal begrenzten Tumoren. In den beiden Gruppen der organüberschreitenden Tumoren war das Progressionsrisiko deutlich höher. Zudem sank mit zunehmender Erfahrung des Operateurs das Risiko für einen positiven Schnittrand. Betrachtet man diese Ergebnisse vereint, so kann man festhalten, dass chirurgische Erfahrung und verbesserte Operationstechnik einen großen Einfluss auf die Prognose von Prostatakarzinomen haben, die noch operabel sind.

Daneben zeigte sich, dass auch zwischen präoperativem PSA-Wert, Grading, Gleason-Score und dem Entstehen eines positiven Schnittrandes ein Zusammenhang besteht. Dieser lässt sich am ehesten damit begründen, dass bei allen drei Parametern, je höher sie sind, das Tumorwachstum fortgeschrittener ist, also die Operationsbedingungen erschwert sind und somit die Wahrscheinlichkeit steigt, dass ein R1-Befund entsteht.

Insgesamt zeigte sich, dass sich lokal begrenzt wachsende Prostatatumoren bezüglich verschiedener Parameter anders verhalten, sobald ein positiver Schnittrand entdeckt wird. Zwar kann man sie wohl noch nicht als organüberschreitende Tumoren bezeichnen, eine Tendenz dorthin ist jedoch zu erkennen. Diese Erkenntnis sollte künftig, nachdem sie durch weitere Studien bestätigt wurde, bei der postoperativen Therapieplanung bedacht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ: The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 13: 21-27 (1989)
2. Barocas DA, Han M, Epstein JI, Chan DY, Trock BJ, Walsh PC, Partin AW : Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? *Urology* 58: 746-751 (2001)
3. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI: Pathological features of hereditary prostatic cancer. *J. Urol.* 153: 987-992 (1995)
4. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH: American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. (1992)
5. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF: Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 280(20): 1783-1784 (1998)
6. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT: Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N. Engl. J. Med.* 347: 693-696 (2002)
7. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H: Prostata. In: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2003-2004 – Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Bezug über das Internet oder die Krebsregister der Länder, S.68-71 (2008)
8. Birkmeyer JD, Warshaw AL, Finlayson SR, Grove MR, Tosteson AN: Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 126: 178-183 (1999)
9. Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H: Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer* 82: 902-908 (1998)
10. Bravo MP, Castellanos E, del Rey Calero J: Dietary factors and prostatic cancer. *Urol. Int.* 46: 163-166 (1991)

11. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J. Urol.* 150: 797-802 (1993)
12. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.* 151: 1283-1290 (1994)
13. Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, Slezak J, Myers RP, Bostwick DG: Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 86: 1775-1782 (1999)
14. Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G: Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur. J. Cancer* 36: 1347-1350 (2000)
15. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ: Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 95: 868-878 (2003)
16. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT: Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.* 170: 2292-2295 (2003)
17. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF: Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J. Urol.* 147: 888-890 (1992)
18. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Terris MK, Elashoff D, Amling CL: Should a positive margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database. *J. Urol.* 169: 2142-2146 (2003)
19. Gerber GS, Chodak GW: Routine screening for cancer of the prostate. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 329-335 (1991)
20. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C: Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *Prostate* 19: 43-52 (1991)

21. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol. Clin. North Am.* 28: 555-565 (2001)
22. Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL: Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 6: 7-17 (1985)
23. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 142: 71-74 (1989)
24. Jack RH, Davies EA, Moller H: Testis and prostate cancer incidence in ethnic groups in South East England. *Int. J. Androl.* 30: 215-221 (2007)
25. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 52: 23-47 (2002)
26. Keetch DW, Humphrey PA, Smiths DS, Stahl D, Catalona WJ: Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J. Urol.* 155: 1841-1843 (1996)
27. Keetch DW, Rice JP, Suarez BK, Catalona WJ: Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J. Urol.* 154: 2100-2102 (1995)
28. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M: Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J. Urol.* 172: 508-511 (2004)
29. Lee-Feldstein A, Anton-Culver H, Feldstein PJ: Treatment differences and other prognostic factors related to breast cancer survival. Delivery systems and medical outcomes. *JAMA* 271: 1163-1168 (1994)
30. Mann MJ, Decastro GJ, Desai M, Benson MC, McKiernan JM: Predictive significance of surgical margin status after prostatectomy for prostate cancer during PSA era. *Urology* 72: 1203-1207 (2008)
31. Merrill MM, Lane BR, Reuther AM, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Klein E: Tumor volume does not predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with surgical Gleason score 6 or less prostate cancer. *Urology* 70: 294-298 (2007)
32. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK: Characteristics of prostate cancers

- detected in a multimodality early detection program. The Investigators of the American Cancer Society – National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 72: 1701-1708 (1993)
33. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G: Clinicostatistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet. Stat. Med.* 6: 304-305 (1956)
  34. Morton MS, Griffiths K, Blacklock N: The preventive role of diet in prostatic disease. *Br. J. Urol.* 77: 481-493 (1996)
  35. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, Bhadkamkar V, Babaian RJ: Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology* 71: 308-312 (2008)
  36. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M: Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int.* 102(10): 1413-1418 (2008)
  37. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann. Intern. Med.* 118: 793-803 (1993)
  38. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JAV, Catalona WJ: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J. Urol.* 172: 910-914 (2004)
  39. Saether T, Sorlien LT, Viset T, Lydersen S, Angelsen A: Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker? *Scand. J. Urol. Nephrol.* 27: 1-8 (2008)
  40. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AW, Warren JL, Begg CB: Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 284: 3028-3035 (2000)
  41. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J. Clin.* 54: 41-52 (2004)
  42. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J. Urol.* 146: 1305-1307 (1991)
  43. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM: Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 281: 1395-1400 (1999)

44. Stanford JL, Ostrander EA: Familial prostate cancer. *Epidemiol. Rev.* 23: 19-23 (2001)
45. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Wash PC: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17: 337-347 (1990)
46. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.* 179: 47-51 (2008)
47. Vickers AJ, Bianco FJ, Gonen M, Cronin AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, Reuther AM, Kattan MW, Pontes JE, Scardino PT: Effects of pathological stage on the learning curve for radical prostatectomy: evidence that recurrence in organ-confined cancer is largely related to inadequate surgical technique. *European Urology* 53: 960-966 (2008)
48. Vickers AJ, Bianco FJ, Serio AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, Reuther AM, Kattan MW, Pontes JE, Scardino PT: The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. *J. Natl. Cancer Inst.* 99: 1171-1177 (2007)
49. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, The CZ, Paffenbarger RS Jr: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 87: 652-661 (1995)
50. Wieder JA, Soloway MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Urol.* 160: 299-315 (1998)

## **7 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München und gleichzeitig Doktorvater für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Unterstützung bei dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Kathleen Herkommer bedanken, die mir mit ständiger Präsenz bei Planung und Durchführung dieser Dissertationsarbeit unentbehrlich zur Seite stand und sich stets Zeit für meine Fragen nahm.

Des weiteren geht mein herzlicher Dank an die Statistikerin Frau Prof. Dr. Martina Kron, die mir bei der statistischen Bearbeitung meiner Daten eine große Hilfe war.

Abschließend gilt mein Dank allen Patienten, deren Daten in diese Arbeit miteingeflossen sind.