

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. M. Stöckle

**PSA im Normbereich und doch ein Prostatakarzinom – eine Analyse von  
Patienten nach radikaler Prostatektomie**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***  
**der medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2009

vorgelegt von: Christoph Brubach  
geboren am: 19.09.1981 in Bad Dürkheim

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>SEITE</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY</b>	<b>7</b>
1.1. Zusammenfassung	7
1.2. Summary	8
<b>2. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Allgemeines zur Anatomie der Prostata	10
2.2. Das Prostatakarzinom	11
2.2.1. Ätiologie	11
2.2.2. Epidemiologie und Inzidenz	12
2.2.3. Einteilung, Klinik und Diagnostik des Prostatakarzinoms	13
2.2.4. Prostataspezifisches Antigen	13
2.2.5. Bedeutung PSA-Wert unter 4 ng/ml	14
2.2.6. Pathologie und Stadieneinteilung	14
2.2.7. Therapie	17
2.2.7.1. kurative Therapieoptionen	17
2.2.7.2. palliative Therapieoptionen	18
2.3. Die radikale Prostatektomie	19
2.3.1. Allgemeines	19
2.3.2. Präoperative Vorbereitung, Operationsablauf und Komplikationen	19
2.3.3. Postoperative Nachsorge	21
2.3.3.1. Lokal begrenztes Prostatakarzinom	21
2.3.3.2. Lokal nicht begrenztes Prostatakarzinom	21
2.3.3.3. Biochemische Progression	22
2.3.3.4. Weiterführende Diagnostik	22
2.3.3.5. Therapie bei Karzinomprogression	22
2.4. Fragestellung	24

<b>3. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Fragebogen der Patienten mit PSA <math>\leq</math> 4ng/ml</b>	<b>25</b>
3.1.1. Erstellung des Fragebogens	25
3.1.2. Aufbau des Fragebogens	26
<b>3.2. Datendokumentation</b>	<b>29</b>
3.2.1. Auffinden von Patienten	29
3.2.2. Ablauf der Fragebogenversendung	29
3.2.3. Ablauf der Fragebogenerfassung	29
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Deskriptiver Teil</b>	<b>30</b>
4.1.1. Fragebogenresonanz des Kollektivs der initial 122 Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom und initialem PSA <4 ng/ml ohne jegliche Vorbehandlung	30
4.1.2. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	32
4.1.3. Prostatakarzinomstadieneinteilung	33
4.1.3.1. Tumorausdehnung	33
4.1.3.2. Lymphknotenstatus	34
4.1.3.3. Grading	35
4.1.3.3.1. Grading von G1-G3	36
4.1.3.3.2. Gleason-Grading	37
4.1.3.4. PSA-Wert vor radikaler Prostatektomie (zwischen 0 und 4 ng/ml)	40
4.1.3.5. Neoadjuvante Hormontherapie	40
4.1.3.6. Orchiektomie	41
4.1.3.7. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier	42
4.1.3.8. Gesamtüberleben	43
4.1.3.9. Tumorspezifisches Überleben	44
4.1.3.10. Progressionsfreies Überleben	45
<b>4.2. Spezieller Teil</b>	<b>46</b>

4.2.1.	Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Befragung	46
4.2.2.	Harnstrahl zum Zeitpunkt der Befragung	47
4.2.3.	Unfreiwilliger Urinverlust und Anzahl der Vorlagen	48
4.2.4.	Hilfsmittel	48
4.2.5.	Postoperative Hormonbehandlung	49
4.2.6.	Orchiektomie	50
4.2.7.	Andere Behandlungen nach der radikalen Prostatektomie	50
4.2.8.	Kenntnis über aktuellen PSA-Wert	52
4.2.9.	Aktueller PSA-Wert	52
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>54</b>
<b>5.1.</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>54</b>
<b>5.2.</b>	<b>deskriptiver Teil</b>	<b>54</b>
5.2.1.	Fragebogenresonanz, Größe des Patientenkollektivs und Zeitraum der Operationen	54
5.2.2.	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	58
5.2.3.	Prostatakarzinom-Stadienverteilung	59
5.2.3.1.	Tumorausdehnung	59
5.2.3.2.	Lymphknotenstatus	63
5.2.3.3.	Grading	65
5.2.3.3.1.	Grading in G1-G3 Prostatakarzinome	65
5.2.3.3.2.	Gleason-Grading	66
5.2.3.4.	PSA-Wert vor radikaler Prostatektomie (zwischen 0 und 4 ng/ml)	68
5.2.3.5.	Neoadjuvante Hormontherapie	68
5.2.3.6.	Orchiektomie	69
5.2.3.7.	Überlebenskurven nach Kaplan-Meier	69
5.2.3.7.1.	Gesamtüberleben	69
5.2.3.7.2.	Tumorspezifisches Überleben	71
5.2.3.7.3.	Progressionsfreies Überleben	71

<b>5.3. spezieller Teil</b>	<b>73</b>
5.3.1. Allgemeinzustand (AZ) zum Zeitpunkt der Befragung	73
5.3.2. Harnstrahl zum Zeitpunkt der Befragung	74
5.3.3. Unfreiwilliger Urinverlust und Anzahl der Vorlagen	75
5.3.4. Postoperative Hormonbehandlung	78
5.3.5. Andere Behandlungen nach der radikalen Prostatektomie	79
5.3.6. Kenntnis des aktuellen PSA-Wertes	79
5.3.7. Aktueller PSA-Wert	81
<b>6. GESAMTFAZIT</b>	<b>83</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>85</b>
<b>8. DANKSAGUNG</b>	<b>93</b>
<b>9. LEBENSLAUF</b>	<b>94</b>

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>SEITE</b>
Abbildung 1: Zonale Anatomie der Prostata nach MCNeal	10
Abbildung 2: Jahr der Operation	31
Abbildung 3: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	32
Abbildung 4: Verteilung der pT-Stadien	33
Abbildung 5: Lymphknotenstatus	34
Abbildung 6: Art des Grading	35
Abbildung 7: Grading	36
Abbildung 8: Gleason-Summen-Score	37
Abbildung 9: Gleason 1	38
Abbildung 10: Gleason 2	39
Abbildung 11: Prätherapeutischer PSA-Wert	40
Abbildung 12: Neoadjuvante Hormontherapie (nach Bestimmung des initialen PSA-Wertes)	41
Abbildung 13: Orchiektomie	42
Abbildung 14: Gesamtüberleben	43
Abbildung 15: Tumorspezifisches Überleben	44
Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben	45
Abbildung 17: Beurteilung des Allgemeinzustandes aus der Sicht des Patienten	46

Abbildung 18: Beurteilung des Harnstrahls aus Sicht der Patienten (prozentuale Verteilung)	47
Abbildung 19: Anzahl der Vorlagen	48
Abbildung 20: Postoperative Hormonbehandlung	49
Abbildung 21: Orchiektomie bei den Befragten	50
Abbildung 22: Sonstige Behandlung	51
Abbildung 23: Kenntnis über aktuellen PSA-Wert	52

## **TABELLENVERZEICHNIS**

## **SEITE**

Tabelle 1: TNM-System nach UICC 6. Auflage 2002: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	16
Tabelle 2: exemplarisches Nachsorgeschema nach radikaler Prostatektomie	21
Tabelle 3: Stufenschema; Therapie des Prostatakarzinomes bei systemischer Progression	23
Tabelle 4: Aktuelle PSA-Werte der Befragten	53
Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit radikaler Prostatektomie bezogen auf die Anzahl der zur Auswertung verwendeten Daten sowie den Zeitraum der Operationen (./. = keine Angabe)	56
Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit PSA-Wert $\leq 4$ ng/ml bezogen auf den Zeitraum der Operationen/Untersuchungen (./. = keine Angabe)	58
Tabelle 7: Altersverteilung, Range und Median der eigenen Daten im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien von Patienten mit Prostatakarzinom und initialem PSA-Wert $\leq 4$ ng/ml (./. = keine Angabe)	59
Tabelle 8: Vergleich der pT-Stadien mit anderen Studienergebnissen (./. = keine Angabe)	60
Tabelle 9: Tumorausdehnung (pT-Stadien) im Vergleich mit anderen Studien (./. = keine Angabe)	62
Tabelle 10: Vergleich der pT-Stadien mit Studie von BERGLUND (2009) (./. = keine Angabe)	63
Tabelle 11: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen im Vergleich mit anderen Studien	65
Tabelle 12: Grading von G1-G3 im Vergleich mit anderen Literaturangaben	66
Tabelle 13: Gleason-Summen-Score im Vergleich mit anderen Literaturangaben	67
Tabelle 14: Gleason $1 \geq 4$ im Vergleich mit Studie von SHAYEGAN (2005)	67
Tabelle 15: Gleason-Summen-Score $\geq 7$ im Vergleich zu anderen Literaturangaben	67
Tabelle 16: Vergleich der Anteile der prätherapeutischen PSA-Werte mit Daten von AHYAI (2007)	68
Tabelle 17: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten mit den Ergebnissen von SHAYEGAN (2005) bei Patienten mit Prostatakarzinom und prätherapeutischem PSA-Wert $\leq 4$ ng/ml	70
Tabelle 18: Vergleich der Prozentangaben für das Tumorspezifische Überleben mit den Ergebnissen von SHAYEGAN (2005) bei prätherapeutischem PSA-Wert $\leq 4$ ng/ml	71
Tabelle 19: Vergleich der Prozentangaben für das Progressionsfreie Überleben im Vergleich mit den Daten von SHAYEGAN (2005) bei prätherapeutischem PSA-Wert $\leq 4$ ng/ml	72
Tabelle 20: Vergleich des subjektiven Allgemeinzustandes mit der Arbeit von KERN (2004) und BATES (1998)	74
Tabelle 21: Vergleich des subjektiven Harnstrahls mit den Daten von KERN (2004)	75

Tabelle 22: Häufigkeit der Anastomosenengen im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien	75
Tabelle 23: Vergleich verschiedener Ergebnisse hinsichtlich Inkontinenz (mit ähnlichen Inkontinenzdefinitionen) aus mehreren Studien	77
Tabelle 24: Häufigkeit postoperativer Hormonbehandlung der eigenen Analyse im Vergleich mit anderen Studien	78
Tabelle 25: Aktuelle PSA-Werte der Befragten	81

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Ca = Karzinom

EAU = European Association of Urology

EORTC QLQ = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

LH-RH = Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon

MOS –SF 36= Medical Outcomes Study short form 36-item questionnaire

OP = Operation

PSA = Prostataspezifisches Antigen

TNM = Tumor/Node/Metastasis

WHOQOL = World Health Organization Quality of Life

## 1. Zusammenfassung/ Summary

### 1.1. Zusammenfassung

Retrospektiv analysiert wurden die Krankheitsverläufe von 122 Patienten, die sich von 1986 bis 2005 einer radikalen Prostatektomie in der Urologischen Universitätsklinik des Saarlandes unterzogen hatten und deren prätherapeutischer Wert des Prostataspezifischen Antigens (PSA) unter 4 ng/ml lag. Bewusst ausgeschlossen wurden Patienten mit präoperativen „PSA-Normalwerten“, die initial erhöhte PSA-Werte hatten, vor dem chirurgischen Eingriff allerdings nach neoadjuvanter Therapie Werte unter 4 ng/ml aufwiesen.

Die Daten der genannten Patienten wurden durch Aktenrecherche und mittels Fragebögen erhoben und in einer ACCESS-Datenbank erfasst bzw. ausgewertet.

In den eigens erstellten und versandten Fragebögen konnten die Patienten im Wesentlichen subjektive Angaben z.B. zum Allgemeinzustand, zum Harnstrahl bzw. zur Harnkontinenz oder auch zum aktuellen PSA-Wert eintragen. Die Resonanz der Fragebogenerhebung lag bei 55%.

Zum Zeitpunkt der Operation waren 60% der Patienten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr; das mediane Alter lag bei 64,4 Jahren.

Der initiale PSA-Wert (vor der radikalen Prostatektomie) lag bei 40% der Patienten zwischen 3 und 4 ng/ml, bei 22% zwischen 2 und 3 ng/ml, bei 25% zwischen 1 und 2 ng/ml und bei 13% der Patienten unter 1 ng/ml. Interessant ist, dass gerade die Patienten mit den niedrigsten Werten (PSA-Wert  $\leq 0,5$  ng/ml) am ehesten (40% der Patienten) fortgeschrittene Prostatakarzinome aufwiesen.

Bei der histologischen Gesamt-Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate ergab sich bei 65% ein pT2-Tumor, in 26% ein pT3-Tumor, und in 7% wurde das Prostatakarzinom als pT1 klassifiziert.

Die Überlebensraten der Patienten sind als sehr gut einzustufen. Das Gesamtüberleben der Patienten nach 5, 10 und 15 Jahren betrug 93,5%, 79% und 62,4%. Das Tumor-spezifische Überleben ergab für die gleichen Zeiträume jeweils 97,9%.

Bei der Fragebogenbeantwortung gaben etwa 70% einen aktuell guten Allgemeinzustand an, ein Viertel schätzten diesen als mittelmäßig und 5% als schlecht ein. Den Harnstrahl empfanden 64% der Patienten als gut und 26% als abgeschwächt. Nur 8% der Befragten hatten subjektiv einen schlechten Harnstrahl. Vollständige Harnkontinenz gaben etwa 70% an, 14% benötigten eine Vorlage pro Tag und nur 3% mussten mehr als 3 Vorlagen pro Tag benutzen. Erfreulicherweise kannten über 2/3 der befragten Patienten ihren aktuellen PSA-Wert. Nur bei 4 Patienten war dieser zwischen 0,1 und 1,1

ng/ml (oberhalb des postoperativen Schwellenwertes) erhöht bzw. angestiegen. Die Resultate unterstreichen, dass auch bei ´normalem` PSA-Wert durchaus an ein Prostatakarzinom zu denken ist. Dies kann sogar –wie im eigenen Krankengut- zu einem Viertel bereits organüberschreitend sein.

---

## **1.2. Summary**

In a retrospective study we reviewed 122 patients who underwent radical prostatectomy between 1986 and 2005 at the Department of Urology, University of the Saarland. Only patients with an initial preoperative prostate specific antigen (PSA) under 4 ng/ml were included. Patients with such low preoperative PSA levels were excluded if they had received any prior therapy for prostate cancer.

Most data were collected from medical records; a special questionnaire was used to describe subjective answers of our patients, mainly about their actual general condition, their urinary continence or their current PSA value. The data were evaluated in an ACCESS-database. The response rate was 55%.

At the time of radical prostatectomy 60% of our patients were between 60 and 70 years old; the median age was 64.4 years at the time of surgery.

The preoperative PSA level was between 3 and 4 ng/ml in 40% of the patients, between 2 and 3 ng/ml in 22%; about 25% of the patients had a PSA level between 1 and 2 ng/ml and 13% a PSA level  $\leq 1$  ng/ml. If the PSA value was  $\leq 0.5$  ng/ml we found a non-organ confined stage (pT3 tumor) in 40% of the cases.

According to the prostatectomy specimen histopathological T2 tumors were found in 65%, pT3 tumors in 26% and pT1 tumors in 7%.

Overall survival probabilities at 5, 10 and 15 years were 93.5%, 79% and 62.4%; cancer specific survival probabilities at 5, 10 and 15 years were 97.9%, respectively.

As to one result of the questionnaire nearly 70% of our patients considered their general condition to be `good`, 25% to be ´medium´ and 4.5% to be `poor`.

About 70% of our patients reported complete urinary continence, 14% use one sanitary pad per day; only 3% need more than three pads per day.

More than 2/3 of our patients could report their current PSA level. Only four patients had a postoperative increased PSA level between 0.1 and 1.1 ng/ml (i.e. above the normal postoperative value of less than 0.03ng/ml).

Patients may have prostatic carcinoma, even if their initial PSA level is under 4 ng/ml. Furthermore their tumor stage may even be non-organ confined (as shown in the own study with a quarter of our patients).

## 2. Einleitung und Fragestellung

### 2.1. Allgemeines zur Anatomie der Prostata

Die mit dem Alter wachsende Prostata umschließt den nach ihr benannten Anteil der Harnröhre (Pars prostatica urethrae) zwischen Blasenhalshals und Diaphragma urogenitale. Ventral an die Symphyse grenzend liegt sie nach dorsal unmittelbar der Rektumvorderwand an, von der sie nur durch einen Bindegewebsraum, die sog. Denonvilliersche Faszie, getrennt ist. Die Lage erklärt die Tatsache, dass die Prostata bei der rektal-digitalen Untersuchung gut zugänglich ist. Dorsokraniel der Prostata liegen die Samenblasen (Vesiculae seminales), deren Ausführungsgänge durch die Prostata verlaufen, um in der prostaticischen Harnröhre zu münden. Die Samenleiter, deren Ampullen sich zwischen den Samenblasen befinden, durchdringen ebenfalls den Drüsenkörper von dorsokraniel und münden auf dem sog. Samenhügel (Colliculus seminalis) in die prostaticische Harnröhre (siehe ABBILDUNG 1).

Nach McNEAL (1968) lassen sich vier Zonen identifizieren:

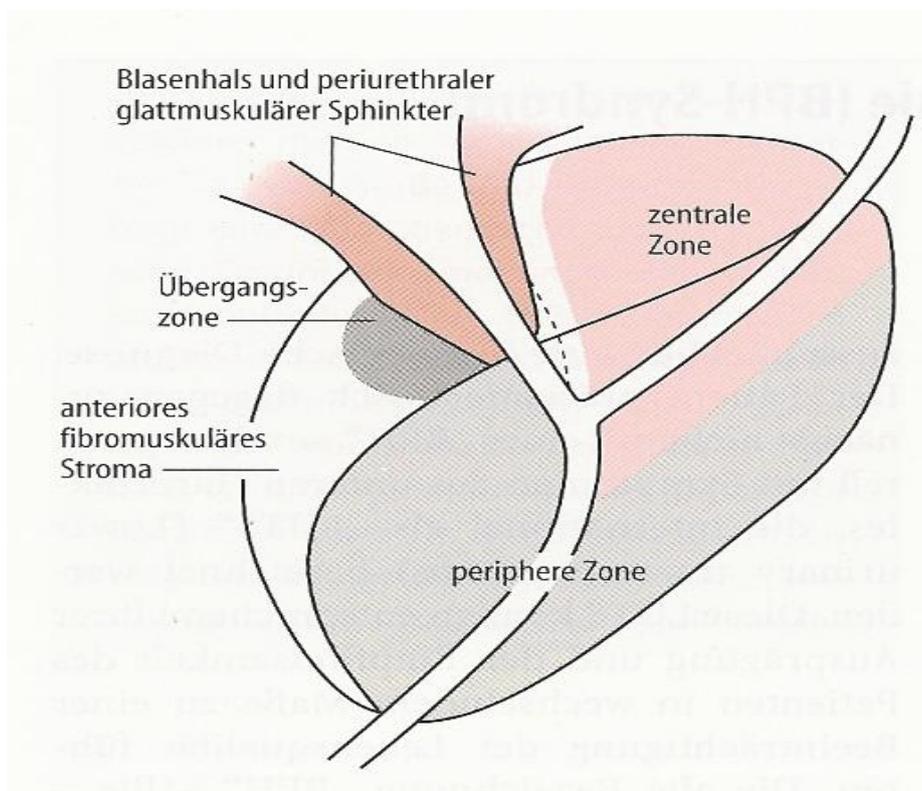


ABBILDUNG 1: ZONALE ANATOMIE DER PROSTATA NACH MCNEAL

Das *anteriore fibromuskuläre Stroma* enthält nur wenige Drüsenzellen und bildet den ventralen zur Symphyse gelegenen Teil der Prostata.

Die *periphere Zone*, die ca. 65-75% des Volumens ausmacht, ist der einzige Teil der Prostata der vom tastenden Finger bei der rektal-digitalen Untersuchung zu erreichen ist und hauptsächlich der Entstehungsort des Prostatakarzinoms.

Die *zentrale Zone*, die ca. 25% des Drüsenvolumens ausmacht, bildet die Basis der Prostata im Dreieck zwischen Harnröhre und Durchtrittsstelle der Samenleiter.

Das sog. präprostatice Gewebe mit der *Übergangs-* oder sog. *Transitionalzone*, ist der kleinste Drüsenanteil (5-10%) und der eigentliche Ausgangspunkt der benignen Prostatiahyperplasie (BPH). Sie umgibt die prostatice Harnröhre von ventral.

Die arterielle Blutversorgung erfolgt für die Prostata, die Samenblasen und den BlasenhalS aus Ästen der Arteria iliaca interna, der Arteria vesicalis inferior sowie der Arteria rectalis media. Der venöse Abfluss erfolgt über ein venöses Geflecht, welches ventral der Prostata liegt, dem sog. Plexus Santorini. Innerviert wird die Prostata durch parasymphatische Fasern der Segmente S2 bis S4, sowie durch sympathische Fasern aus den Segmenten Th11 bis L2 (WALSH, 1998).

Eine besondere Bedeutung haben die 'neurovaskulären Bündel', die beidseits dorsolateral der Prostata verlaufen und neben Arterien zur Blutversorgung der Corpora cavernosa auch Nervenfasern führen, die für die Erektion verantwortlich sind (LEPOR, 1985). Diese sind also nicht für die Innervation der Prostata verantwortlich, sondern verdienen besondere Berücksichtigung, da heutzutage versucht wird diese neurovaskulären Bündel bei der radikalen Prostatektomie –wenn vom Tumorstadium erlaubt- zu schonen, um die erektile Funktion des Patienten postoperativ zu gewährleisten.

## **2.2. Das Prostatakarzinom**

### *2.2.1. Ätiologie*

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist immer noch nicht geklärt (ALKEN, 1992; JOCHAM, MILLER, 2003). Klinische, epidemiologische und experimentelle Beobachtungen deuten auf eine multifaktorielle Genese hin. In der Literatur werden verschiedene Einflußgrößen diskutiert:

- Hormone: Das Prostatakarzinom ist androgenabhängig, vor allem vom Testosteron bzw. vom Dihydrotestosteron (DHT), wie vielfach gezeigt werden konnte und therapeutisch ausgenutzt wird (HUGGINS, 1941; ROSS, 1992).
- Genetik: Im Vergleich zu Patienten mit negativer Familienanamnese, deren absolutes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken 8% beträgt, ergeben sich bei positiver Familienanamnese (also bei in der Verwandtschaft bekanntem Prostatakarzinom) folgende Konstellationen:

Ist ein Vater im Alter von 60 Jahren oder älter erkrankt, beträgt das relative Risiko 1,5 (also ein 1,5-faches Risiko im Vergleich zu Personen mit negativer Familienanamnese), das absolute Risiko ist hier 12%. Bei Erkrankung des Vaters vor dem 60. Lebensjahr ergibt sich ein relatives Risiko von 2,5 und ein absolutes Risiko von 20% für einen Sohn.

Leidet ein Bruder mit 60 Jahren oder älter an einem Prostatakarzinom, so ergibt sich ein relatives Risiko von 2 (absolutes Risiko von 15%). Ist ein Bruder erkrankt, der jünger als 60 Jahre ist, beträgt das relative Risiko 3 und das absolute Risiko 25% für einen Mann im Vergleich zur negativen Familienanamnese.

Sind 2 Verwandte 1. oder 2. Grades erkrankt, ergibt sich ein relatives Risiko von 4 (absolutes Risiko von 30%), bei 3 oder mehr an Prostatakarzinom Erkrankten Verwandten 1. oder 2. Grades beträgt das relative Risiko ebenfalls zu erkranken 5 (absolutes Risiko 35-45%) (BRATT, 2002; S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2009)

- Lebensumstände: Lebens- und Essgewohnheiten (Fette, Eiweiße, Alkohol, Rauchen) bzw. Umweltfaktoren (Abgase, Luftverschmutzung) beeinflussen das Wachstum des Prostatakarzinoms. In Japan ist die Inzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr auf 100000 Einwohner) des Prostatakarzinoms 8,4. Jedoch zeigt sich bei in die USA ausgewanderten Japanern ein Anstieg der Prostata-Malignom-Inzidenz auf 32,2 bis 49,8 (SHIMIZU, 1991). Dies kann als Beeinflussung des Prostatakarzinomwachstums durch Lebens- und Essgewohnheiten interpretiert werden.
- Infektionskrankheiten: Dieser Aspekt wird kontrovers diskutiert; möglicherweise spielen virale Erkrankungen der Harnröhre aufgrund der Verbindung der prostatistischen Drüsen mit der Urethra für die Entstehung des Prostatakarzinoms eine Rolle (PLATZ, 2004).

### *2.2.2. Epidemiologie und Inzidenz*

Das Prostatakarzinom war bis vor Kurzem in Deutschland der zweithäufigste Tumor des Mannes gewesen, neuere Daten aus den USA (und auch aktuell aus Deutschland) belegen, dass es mittlerweile sogar der häufigste maligne Tumor des Mannes geworden ist (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008; JOCHAM, MILLER, 2003). Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist sehr unterschiedlich. Dies kann man geographisch, ethnisch und durch Lebens- und Essgewohnheiten erklären. Ebenfalls hängt die Inzidenz vom Lebensalter ab.

So schwankt die Inzidenz zwischen 1,3 (China), 3,4 (Japan), 30 (Deutschland), 60 bei weißen und 95 bei farbigen Amerikanern (HAUTMANN, HULAND, 2001).

### 2.2.3. Einteilung, Klinik und Diagnostik des Prostatakarzinoms

Es werden 4 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms unterschieden:

- das *inzidentelle Karzinom*, welches zufällig bei histologischen Aufarbeitungen von Operationspräparaten entdeckt wird, ohne dass vorher klinisch der Verdacht bestanden hat.
- das klinisch manifeste Karzinom, oft mit einem rektal tastbaren Prostatatumor, eventuell mit Symptomen, besonders durch Metastasen.
- das okkulte Karzinom, manifestiert sich mit Metastasen, ohne dass ein Prostatakarzinom bekannt gewesen wäre.
- das *latente Karzinom*, das in Autopsien nachgewiesen wird, während der Patient zu Lebzeiten klinisch nicht auffällig war.

Wie die meisten Malignome verursachen Prostatakarzinome initial meist keine Symptomatik. Oft erst wenn der Tumor eine bestimmte Größe erreicht hat oder schon metastasiert hat, klagt der Patient über Beschwerden. Symptome des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms können Miktionsstörungen (durch die subvesikale Obstruktion), Knochenschmerzen (durch ossäre Metastasen)(SAAD, 2006) oder Lymphödeme (durch pelvine Lymphknotenmetastasen) sein (JOCHAM, MILLER, 2003).

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom sollte die digital-rektale Untersuchung und die Bestimmung des PSA-Wertes umfassen; allerdings gehört die Bestimmung des Labor-Wertes nicht zur routinemäßigen Vorsorge-Untersuchung in Deutschland. Fällt eine dieser Untersuchungen pathologisch aus, strebt man eine Abklärung durch Biopsie der Prostata an. Hierbei ist die transrektale Ultraschalluntersuchung hilfreich, die es ermöglicht, auffällige Bezirke der Prostata zu erkennen bzw. Biopsien der Prostata nach einem vorgegebenen Schema durchzuführen.

Bei nachgewiesenem Prostatakarzinom erfolgt zur Erstellung des klinischen Stagings eine Röntgenuntersuchung der Lunge (EAU Guidelines 2007). Desweiteren erfolgt eine Knochenszintigraphie bei klinischen Symptomen (z.B. Knochenschmerzen), bei einem Gleason-Score  $\geq 8$ , bei einem cT3/4 Tumor und/oder bei PSA-Werten  $>10$  ng/ml (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2009).

### 2.2.4. Prostataspezifisches Antigen

Bereits Anfang der 70er Jahre konnte das Prostata-spezifische Antigen (PSA) in normalem, benignem und malignem verändertem Prostatagewebe identifiziert werden (ABLIN, 1970). Erst Ende der 70er Jahre wurde das Glykoprotein PSA charakterisiert (WANG, 1979) und 1980 schließlich erstmals im Serum von Prostatakarzinompatienten nachgewiesen (PAPSIDERO, 1980) und quantifiziert (KURIYAMA, 1980). Bis 1986 konnten durch zahlreiche Studien (SEAMONDS, 1986; STAMEY 1987)

die Organspezifität und die Überlegenheit gegenüber anderen `Tumormarkern´ wie der Prostataspezifischen Alkalischen Phosphatase (PAP) bewiesen werden. Die Firma Hybritech Incorporated (San Diego, USA) etablierte damals den ersten kommerziellen PSA-Assay und hat diesen seither erfolgreich vertrieben.

Da das PSA zwar organ-, jedoch nicht karzinomspezifisch ist, können auch gutartige Veränderungen wie die akute Prostatitis oder die benigne Prostatohyperplasie (BPH) zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führen. Im Zweifelsfall muss bei pathologischen PSA-Werten im Serum (in der Regel über 4 ng/ml), aber auch bei unklaren Prostata-Tastbefunden, wie oben erwähnt, eine weitere Abklärung mittels Prostatabiopsie erfolgen.

Da durch die PSA-Serumbestimmung der sichere Nachweis oder Ausschluss eines Karzinoms nicht möglich ist und da speziell die Wertigkeit des PSA als Früherkennungsmarker verbessert werden soll, ist man auf der Suche nach neuen Parametern, die gerade in der `Grauzone´ des Serum-PSA-Wertes zwischen 4 und 10 ng/ml helfen sollen, zwischen gutartigen und bösartigen Prostataveränderungen zu unterscheiden. Hier sind insbesondere der PSA-Prostatavolumen-Quotient, die PSA-Verdopplungszeit bzw. die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, der Quotient vom freien PSA zum Gesamt-PSA und die altersabhängigen PSA-Referenzwerte zu nennen (MILLER, ABRAHAMSSON, 2006; PANNEK, 1996). Desweiteren gibt es neue Ansätze auf der molekularen Ebene mit der Verwendung z. B. des komplexierten PSA und von PSA- Proformen.

Nach vollständiger Prostataentfernung bei kurativer Behandlung muss die präoperativ meist erhöhte PSA-Serumkonzentration auf einen nicht mehr messbaren Wertebereich fallen. Somit wird das PSA ein echter Tumormarker im Rahmen der Nachsorge nach kurativ-operativer Therapie. Bereits bei einem diskreten (reproduzierbaren) PSA-Anstieg muss von einem Rezidiv bzw. einem Fortschreiten der Erkrankung ausgegangen werden.

#### *2.2.5. Bedeutung PSA-Wert unter 4 ng/ml*

Wie in Kap. 2.2.4 bereits dargelegt, gelten erst PSA-Werte über 10 ng/ml als karzinomverdächtig; Werte zwischen 4-10 ng/ml werden als Befunde in der sog. `Grauzone` bezeichnet. Gleichwohl sollten sich auch Patienten, die einen PSA-Wert  $\leq 4$  ng/dl und einen positiven Tastbefund in der digital rektalen Untersuchung (vgl. das Patientenkollektiv dieser Arbeit), diagnostisch weiteren Untersuchungen unterziehen.

#### *2.2.6. Pathologie und Stadieneinteilung*

Über 90% der Prostatakarzinome entstehen in der peripheren Zone der Prostata (vgl. Kap. 2.1.). Nur etwa 10% aller Prostatakarzinome haben ihren Ursprung in der Übergangszone, aus der sich

normalerweise die benigne Prostatahyperplasie (BPH) entwickelt. Die zentrale Zone, welche um die Ducti ejaculatores liegt, ist selten Entstehungsort für Malignome. Wegen der überwiegend drüsigen Struktur des Organs entstehen 98% der Prostatakarzinome aus Drüsenepithel und sind demnach Adenokarzinome. Selten handelt es sich um Plattenepithel- oder Übergangsepithelkarzinome.

Im Falle einer Metastasierung des Prostatakarzinoms findet man oft als erstes einen Tumorbefall in den Lymphknoten der Fossa obturatoria. Die weiteren Lymphknotenstationen entlang der großen Beckengefäße sowie der paraaortalen Regionen können beim Fortschreiten des Karzinoms ebenfalls betroffen sein.

Typisch für das fortgeschrittene Prostatakarzinom sind osteoblastische Metastasen. Am häufigsten werden bei dieser hämatogenen Streuung die Lendenwirbelkörper und das Becken befallen (SAAD 2006).

Für das klinische Staging gibt es weltweit keine einheitliche Einteilung. In den USA wurde häufig die Klassifikation der „American Urological Association“ (AUA) verwendet, welche heute eigentlich keine Rolle mehr spielt .

Das TNM-System der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 2002 wird in Europa zur histopathologischen Stadieneinteilung , mit dem Präfix `p´ vor dem jeweiligen Stadium, bevorzugt verwendet. Ohne Präfix bezeichnet diese Einteilung das klinische Stadium (s. Tab. 1).

<b>T-Stadien</b>	
<b>pTx</b>	<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>pT0</b>	<b>Kein Anhalt für Primärtumor</b>
<b>pT1a</b>	<b>Tumor zufälliger histologischer Fund in höchstens 5% des resezierten Gewebes, sog. inzidentes PCa</b>
<b>pT1b</b>	<b>Tumor zufälliger histologischer Fund in mehr als 5% des resezierten Gewebes</b>
<b>pT1c</b>	<b>Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. bei erhöhtem PSA-Wert)</b>
<b>pT2a</b>	<b>Tumor befällt eine Hälfte eines Lappens oder weniger</b>
<b>pT2b</b>	<b>Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, jedoch nicht beide Lappen</b>
<b>pT2c</b>	<b>Tumor befällt beide Lappen</b>
<b>pT3a</b>	<b>Extrakapsuläre Ausbreitung</b>
<b>pT3b</b>	<b>Infiltration der Samenblasen</b>
<b>pT4</b>	<b>Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen</b>
<b>pN</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
<b>pN0</b>	<b>Keine regionären Lymphknotenmetastasen</b>
<b>pN1</b>	<b>Metastase(n) in regionären Lymphknoten</b>
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>Mx</b>	<b>Fernmetastasen können nicht beurteilt werden</b>
<b>M0</b>	<b>Keine Fernmetastasen</b>
<b>M1</b>	<b>Nicht regionäre Lymphknoten oder Knochenmetastasen oder sonstige Metastasen</b>

TABELLE 1: TNM-SYSTEM NACH UICC 6. AUFLAGE 2002: STADIENEINTEILUNG DES PROSTATAKARZINOMS

Für das *Grading*, d. h. die Bestimmung des Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrades des Prostatakarzinoms, werden als Parameter das Ausmaß der verbleibenden drüsigen Ausdifferenzierung und das Ausmaß der zellulären Atypie herangezogen. MOSTOFI (WHO 1982) unterschied hierbei drei Differenzierungsgrade von:

- G1: dem hochdifferenzierten Adenokarzinom, über
- G2: dem wenig differenzierten Adenokarzinom, bis zu
- G3: dem undifferenzierten Adenokarzinom.

Bei pluriformen Tumoren richtet sich das Grading nach dem bösartigsten Anteil.

Große Verbreitung erfährt das *Gleason-Grading*. GLEASON (1966) betrachtete dabei den Grad der glandulären Differenzierung und die Beziehung der Drüsen zum Stroma bei geringer Vergrößerung. Zytologische Eigenschaften (nukleare Anaplasien) werden nicht berücksichtigt. Man unterscheidet:

*Gleason 1:* Umschriebene Knoten von einheitlichen und begrenzten Drüsen

*Gleason 2:* Drüsen locker angeordnet, aber noch umschrieben. Minimale Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma.

*Gleason 3:* Tumor infiltriert das umgebende Prostatagewebe. Die Drüsen variieren erheblich an Größe und Gestalt, sind aber begrenzte Einheiten.

*Gleason 4:* Drüsen nicht mehr abgrenzbar, sind verschmolzen und zeigen unregelmäßige Grenzen.

*Gleason 5:* Glanduläre Differenzierung aufgehoben. Tumoren bestehen aus soliden Nestern oder Einzelzellen.

Da viele Tumoren multifokales Wachstum und verschiedene Grade aufweisen, werden die Grade des größten und zweitgrößten Tumorareals addiert und als kombinierte Gleason Summe (z. B. 3+4=7) angegeben. Die Gleason Summe kann daher von 2 bis 10 reichen, wobei am ehesten Grad 3+3=6 oder größere Summen vorkommen.

### 2.2.7. Therapie

In Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten bzw. abhängig vom Tumorstadium bieten sich verschiedene Therapieoptionen an.

Grundsätzlich wird zwischen kurativen und palliativen Maßnahmen unterschieden.

#### 2.2.7.1. kurative Therapieoptionen

1. Bei Patienten mit günstigem Differenzierungsgrad (T1 oder T2 Tumoren, Gleason-Score = 6) in der Prostatabiopsie sowie PSA-Wert <10ng/ml (KLOTZ 2005) empfehlen einige Autoren insbesondere aus Skandinavien ein sog. *'watchful waiting'* (kontrolliertes Zuwarten) mit engmaschigen Kontrollen des

PSA-Wertes ohne Nachteil auf das Langzeitüberleben (JOHANSSON, 1994). Es gibt aber auch Hinweise in einer prospektiven randomisierten Studie, dass die radikale Prostatektomie einen Überlebensvorteil gegenüber 'watchful waiting' bringt (BILL-AXELSON, 2005).

2. Die *radikale Prostatektomie* wird heute als Standardtherapieverfahren des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (klinisches Stadium T2) mit kurativer Zielsetzung angesehen. Allgemein gilt, dass die Lebenserwartung des Patienten mindestens 10 Jahre betragen sollte, damit der Patient von der radikalen Prostatektomie profitiert.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Stadium T3) kann auch noch eine radikale Prostatektomie gegebenenfalls mit erweiterter Lymphadenektomie als kurative Therapie empfohlen werden. Allerdings sollen vorteilhafterweise laut EAU-Leitlinien 2007 der PSA < 20 ng/ml und der Gleason Score ≤ 8 sein, es besteht jedoch bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko (ungefähr 50%) für ein biochemisches Rezidiv. (EAU 2007)

3. Brachytherapie: Eine *Bestrahlung* der Prostata durch Einbringen radioaktiver Seeds in das befallene Prostatagewebe ist ebenfalls als kuratives Verfahren bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen (bei T1b-T2a, N0, M0, Gleason-Score = 6 und PSA-Wert ≤ 10 ng/ml) einzustufen (EAU 2007). Sie ist durchaus als 'Konkurrenzverfahren' zur Prostatektomie zu sehen.

4. *Externe Radiatio*: Bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom mit Tumorstadium T1c-T2c, die eine Operation ablehnen oder nicht operationsfähig (wegen erhöhter kardiologischer/anästhesiologischer Risiken etc.) sind, ist die externe Radiatio als Alternative zur radikalen Prostatektomie anzusehen.

#### 2.2.7.2. *palliative Therapieoptionen*

1. Da die Mehrzahl der Prostatakarzinome androgenabhängig wächst, eröffnet sich die Option der *androgenablativen Therapie*, d.h. es wird ein chemischer Androgenentzug (z.B. mit GnRH-Analoga) oder die operative plastische Orchiektomie durchgeführt. Da mit dieser Therapie keine Heilung zu erwarten ist, wird sie bei Patienten durchgeführt, die entweder einer anderen Therapie nicht zugänglich sind oder aber bei denen bereits ein fortgeschrittenes Karzinom vorliegt.

2. Eine *Chemotherapie* wird als palliativer Therapieansatz beim hormonrefraktären Prostatakarzinom durchgeführt.

3. Bei schmerzhaften Knochenmetastasen können isolierte Befunde im Sinne einer Schmerztherapie und auch zur Stabilisierung bei Frakturgefahr einer lokalen *Bestrahlung* zugeführt werden. Bei diffusen Knochenschmerzen kann eine *Radionuklidtherapie* in Erwägung gezogen werden. Prinzipiell hat sich

sogar bei asymptomatischer Knochenmetastasierung die Gabe eines *Bisphosphonats* zur Prophylaxe von Komplikationen am Skelettsystem bewährt (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2009).

## 2.3. Die radikale Prostatektomie

### 2.3.1. Allgemeines

Die radikale Prostatektomie beinhaltet die komplette Entfernung der Prostata inklusive der beiden Samenblasen. Die Urethra wird bei dieser OP mit dem Blasen Hals reanastomosiert. Meistens erfolgt zugleich eine pelvine Lymphadenektomie.

Prinzipiell gibt es folgende Möglichkeiten bzw. Zugangswege der radikalen Prostatektomie:

1. **Retropubischer Zugang** (offen chirurgisch), wobei man entweder am Blasen Hals (deszendierend) oder am Apex prostatae (aszendierend) mit der Prostatektomie beginnt.
2. **Perinealer Zugang** (offen chirurgisch), wobei hier die pelvine Lymphadenektomie über denselben Zugang eigentlich nicht durchführbar ist.
3. **Laparoskopischer Zugang**, wobei man sich den Vorteil einer niedrigeren Morbidität durch den Nachteil einer längeren Operationszeit erkaufte (VALLANCIEN, 2002). Diese Technik wird zunehmend von urologisch-laparoskopischen Zentren durchgeführt.
4. **Laparoskopischer Zugang mit Verwendung eines Operationsroboters, die sog. DaVinci-Roboter assistierte Prostatektomie:**

Hierbei sitzt der Operateur an einer Konsole neben dem eigentlichen Operationstisch und steuert über Bedienelemente millimetergenau die Laparoskopie-Instrumente, welche über 0,5 bis 1 cm kleine Schnitte in den Patienten eingebracht werden und an Roboterarmen befestigt sind. Ein hochauflösendes 3D-Videobild wird über eine Kamera (die ebenfalls über einen laparoskopischen Zugang eingeführt wird) dem Operateur geliefert. Dieser steuert die Roboterarme über die erwähnten Bedienelemente mit einer 5:1 Übersetzung, was höchste Präzision verspricht.

### 2.3.2. Präoperative Vorbereitung, Operationsablauf und Komplikationen

Fällt im Rahmen der Vorsorge ein auffälliger Prostatastastbefund und/oder ein erhöhter PSA-Wert auf, werden Prostatastanzbiopsien zum Ausschluss oder Nachweis eines Prostatakarzinoms durchgeführt (siehe Kap. 2.2.3). Wird histologisch die Diagnose gesichert und ist der Patienten für eine radikale Prostatektomie vorgesehen, erfolgen präoperativ ein Knochenszintigramm zum Ausschluss von Knochenmetastasen und ein Röntgenbild des Thorax zum Ausschluss von pulmonalen Filiae.

Allerdings wird seit der routinemäßigen Bestimmung des Serum-PSA die Anfertigung eines Knochenszintigramms nur bei Patienten mit klinischen Symptomen (z.B. Knochenschmerzen), bei Erhöhung der skelettalen alkalischen Phosphatase und/oder PSA-Werten  $> 20$  ng/ml für notwendig erachtet (EAU Guidelines 2007)(siehe Kap. 2.2.3.).

Unter bestimmten Voraussetzungen (Patient präoperativ ohne erektile Dysfunktion mit Wunsch nach deren Erhaltung, prä- und intraoperativ nicht zu palpierender Tumor auf der Seite der Nervenschonung, kein nennenswerter G3-Anteil in der Biopsie, kein palpabler Tumor im Apexbereich und keine Gefährdung der Radikalität des Eingriffs (First International Consultation on Prostate Cancer)) kann auf Wunsch des Patienten ein- oder beidseits der Gefäß-Nerven-Strang im Sinne einer Erektionsprotektion erhalten werden.

Die EAU hat in ihren Leitlinien 2007 folgende Kontraindikationen für einen Nervenerhalt definiert:

- Gleason Score  $>7$  in der Stanzbiopsie
- jeder cT3 Tumor
- cT2c Tumoren
- mehr als eine Stanze in der Stanzbiopsie mit Gleason Score  $\geq 7$  auf einer Seite

Wesentliche Komplikationen können sein (HAUTMANN, HULAND (2001); LEIN (2006), EAU Leitlinie 2007):

- die Blutung vor allem aus dem dorsalen Venenplexus (Plexus Santorini), den Prostatapfeilern und den Gefäß-Nerven-Bündeln mit der möglichen Folge einer Eigen- oder Fremdbluttransfusion
- die Verletzung des Enddarms bei der Präparation der Prostatarückfläche oder der Harnleiter beim Absetzen der Prostata im Bereich des Blasenhalsses
- Lymphozele
- sowie die allgemeinen chirurgischen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Thrombose und Embolie

Als spezielle urologische Komplikationen sind zu nennen:

- die (Stress-)Harn-Inkontinenz durch Verletzung des äußeren Schließmuskels, der dem Prostata-Apex dicht benachbart liegt
- die erektile Dysfunktion durch Resektion/Durchtrennung der seitlich der Prostata verlaufenden Gefäß-Nerven-Bündel
- eine Urinleckage/-fistel bei Undichtigkeit der urethrovesikalen Anastomose
- Blasenhalsostruktion/Urethrastrikturen (Enge der urethrovesikalen Anastomose)
- ureterale Obstruktion (Enge/Verletzung der Ureterostien bzw. der distalen Ureteren)

### 2.3.3. Postoperative Nachsorge

#### 2.3.3.1. Lokal begrenztes Prostatakarzinom

Bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen wird nach der radikalen Prostatektomie bei den zunächst dreimonatigen Nachsorgeuntersuchungen der rektale Tastbefund des Prostatabettes erhoben und (seit 1987) der PSA-Wert bestimmt (s. Tab. 2).

1. und 2. Jahr postoperativ	3. Jahr postoperativ	Ab dem 4. Jahr postoperativ
Rektal-digitale Untersuchung, PSA alle 3 Monate	Rektal-digitale Untersuchung, PSA alle 6 Monate	Rektal-digitale Untersuchung, PSA alle 12 Monate
<b>Zusatzuntersuchungen (Röntgen Thorax, Knochenszintigramm, CT-Abdomen) nur bei Progression (biochemisch oder klinisch)</b>		

TABELLE 2: EXEMPLARISCHES NACHSORGESCHEMA NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE

#### 2.3.3.2. Lokal nicht begrenztes Prostatakarzinom

Patienten mit einem lokal nicht begrenzten Karzinom, d.h. organüberschreitenden Karzinom (Stadium pT3/4 und/oder pN+), werden postoperativ nach radikaler Prostatektomie unterschiedlich weiter betreut: sie können sofort eine zusätzliche Hormonbehandlung erhalten; dies ist unmittelbar intraoperativ mittels Orchiektomie beidseits möglich. Alternativ unterziehen sich diese Patienten der medikamentösen Gabe eines LHRH-Analogons (mit zusätzlicher Gabe eines Antiandrogens für die ersten 2 Wochen). Weitere medikamentöse Möglichkeiten sind die Behandlung mit einem Antiandrogen (gegebenenfalls kombiniert mit einem 5- $\alpha$ -Reduktase-Inhibitors) oder mit einem LHRH-Antagonisten.

Initial nach RP kann aber auch eine „wait and see“-Strategie gewählt werden; diese Patienten werden also primär nicht antihormonell behandelt; bei ihnen wird eine Therapie erst bei Progression der Erkrankung (PSA-Anstieg) eingeleitet.

#### 2.3.3.3. *Biochemische Progression*

Von einer biochemischen Progression spricht man beim Vorliegen eines isolierten PSA-Anstieges ohne klinischen Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder Metastasen. Kommt es bei der Nachsorge zu einem nur wenig erhöhten PSA-Wert mit langsamem Anstieg des PSA, muss in erster Linie ein Lokalrezidiv mittels rektaler Tastuntersuchung und gegebenenfalls einer transrektalen Ultraschalluntersuchung mit simultaner Probenentnahme ausgeschlossen werden.

#### 2.3.3.4. *Weiterführende Diagnostik*

Eine Knochenszintigraphie ist bei asymptomatischen Patienten nicht sinnvoll. Bei Patienten mit Skelettbeschwerden ist sie jedoch unabhängig vom PSA-Anstieg indiziert.

Je nach Beschwerden des Patienten, aber auch anhand von z. B. Sonographie-Befunden können weiterführende Untersuchungen wie eine Computertomographie veranlasst werden.

#### 2.3.3.5. *Therapie bei Karzinomprogression*

Im Falle einer Karzinomprogression gibt es verschiedene adjuvante und palliative Therapieansätze. Bei einem Lokalrezidiv besteht die Möglichkeit eine lokale Bestrahlung der Prostataloge durchzuführen; bei einem systemischen Progress kann nach folgendem Stufenschema vorgegangen werden mit der Möglichkeit der Anwendung oben genannter palliativer Therapieregime (s. Tab. 3).

			<b>4. Stufe:</b>
			palliative Massnahmen:
		<b>3. Stufe:</b>	
		<b>Antiandrogenentzug:</b>	<b>Chemotherapie</b>
	<b>2. Stufe:</b>		
	max. Androgenblockade:		
<b>1. Stufe:</b>		<b>Absetzen des Anti-</b>	<b>lokale Radiatio</b>
Hormondeprivation:	<b>LHRH-Analoga</b>	<b>Androgen</b>	<b>Radionuklidtherapie</b>
	<b>+</b>		
	<b>Antiandrogen</b>		
<b>Orchiektomie</b>			<b>Bisphosphonattherapie</b>
<b>LHRH-Analoga (ggf. plus Antiandrogen)</b>			
<b>LHRH-Antagonisten</b>			
<b>Antiandrogen</b>			

TABELLE 3: STUFENSHEMA; THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMES BEI SYSTEMISCHER PROGRESSION

## 2.4. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, das untersuchte Patientenkollektiv der Universitätsklinik Homburg mit anderen Literaturangaben zu vergleichen und den Krankheitsverlauf zu analysieren. Das Kollektiv beinhaltet Patienten, welche mit radikaler Prostatektomie in den Jahren 1986-2005 bei Prostatakarzinom behandelt wurden und deren prätherapeutischer PSA-Wert -ohne jegliche Vorbehandlung-  $\leq 4\text{ng/ml}$  betrug.

Im ersten Teil der Arbeit werden die objektiven Daten der Prostatakarzinompatienten zusammengetragen und analysiert.

Im Detail handelt es sich hier um:

- das Alter der Patienten
- die Tumorausdehnung (pT-Stadium)
- den Lymphknotenstatus (pN-Stadium)
- das Grading (G1-3 bzw. Gleason-Grading)
- die Höhe des PSA-Wertes
- die Anzahl der Orchiektomien
- die Überlebenskurven

Diese Daten dienen auch der Beantwortung der Fragen, ob Prostatakarzinome unseres Patientenkollektives (PSA  $\leq 4\text{ng/ml}$  ohne Vorbehandlung!) eventuell mehr oder weniger weit fortgeschritten sind, mehr oder weniger aggressiv sind, eher jüngere oder ältere Patienten befallen, als Prostatakarzinome mit einem initial eher karzinomverdächtigen PSA-Wert von  $\geq 4\text{ng/ml}$  oder typischerweise  $\geq 10\text{ng/ml}$ . Ein Schwerpunkt liegt auf dem Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen.

Zum anderen soll die Arbeit einen Vergleich von Angaben der Patienten (mit Hilfe eines Fragebogens) postoperativ darlegen.

Dazu gehört:

- der Allgemeinzustand des Patienten
- die Beurteilung des Harnstrahls
- die Kontinenz (Anzahl der Vorlagen, Hilfsmittel)
- die adjuvante Hormonbehandlung
- zusätzliche Behandlungen
- aktueller postoperativer PSA-Wert

Verglichen werden unsere Daten sowohl mit Daten der Literatur zum Prostatakarzinom bei prätherapeutischem PSA  $\leq 4\text{ng/ml}$  als auch mit Literatur zum Prostatakarzinom allgemein bzw. zum Prostatakarzinom bei `typischem` PSA-Wert.

### **3. MATERIAL UND METHODIK**

#### **3.1. Allgemeines Vorgehen**

Mit Hilfe einer ACCESS-Datenbank, die 2100 Datensätze beinhaltet, wurden die Patienten erfasst, die sich in den Jahren vom 1986 bis 2005 in der Urologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag darin, die Krankheitsverläufe derjenigen Patienten, die mit einem prätherapeutischen PSA-Wert von  $\leq 4\text{ng/ml}$  behandelt wurden ( $n=122$ ) durch Erstellung und Auswertung eines Patientenfragebogens (im Sinne einer retrospektiven Betrachtung) zu evaluieren.

Wichtig hierbei war es, zum einen postoperative Beschwerden zu erfassen (Leistungsfähigkeit, Kontinenz), zum anderen eine mögliche Progression des Tumors festzustellen (PSA-Anstieg, Hormonpräparateinnahme) oder zusätzliche Behandlungen im Anschluss an die radikale Prostatektomie (z.B. Harnröhrenschlitzung) zu eruieren.

Es soll nochmals betont werden, dass die Verläufe, der an Prostatakarzinomkranken Patienten mit initialem PSA  $\leq 4\text{ng/ml}$  (ohne jegliche Vorbehandlung bei der prätherapeutischen PSA-Bestimmung!) und nachfolgender Therapie durch radikale Prostatektomie erfasst wurden. Hiermit war die Grundlage geschaffen zu evaluieren, ob es bei diesem Patientenkollektiv Unterschiede im Vergleich zu Prostatakarzinompatienten bzw. Prostatakarzinomen mit einem PSA  $> 4\text{ng/ml}$  gibt.

Die statistische Aufarbeitung war aufgrund der hohen Selektion, eingeschränkter Fallzahlen, der variablen Patientendaten sowie fehlender Kontrollgruppen nur eingeschränkt möglich.

#### **3.2. Fragebogen der Patienten mit PSA $\leq 4\text{ng/ml}$**

##### *3.2.1. Erstellung des Fragebogens*

Um den postoperativen Krankheitsverlauf von Patienten analysieren zu können, wurde ein Patientenfragebogen erstellt. Wichtig war, dass dieser übersichtlich und leicht verständlich war, um eine hohe Compliance und damit Resonanz zu erzielen, desweiteren durfte der Fragebogen nicht die kognitiven Fähigkeiten der meist alten Patienten übersteigen. Der Fragebogen wurde somit übersichtlich auf eine DIN A4 Seite erstellt.

Die Fragen wurden, unter Vermeidung medizinischer Fachausdrücke, möglichst einfach formuliert. Nahezu alle Fragen wurden als Mehrfachauswahl gestellt, von denen je eine Antwort angekreuzt werden musste. Nur einige Angaben konnte bzw. musste der Patient handschriftlich vermerken.

### *3.2.2. Aufbau des Fragebogens*

Zunächst wurde eine Frage nach dem Allgemeinzustand der Patienten gestellt. Anschließend folgte eine Frage nach der Leistungsfähigkeit der Patienten.

Diese Fragen dienten vor allem dazu zu sehen, ob trotz Erkrankung eine gute körperliche Leistungsfähigkeit besteht, wobei natürlich andererseits klar ist, dass vor allem bei alten multimorbiden Patienten im Falle einer schlechten körperlichen Leistungsfähigkeit, dies nicht nur Folge ihrer Prostataerkrankung bzw. deren Therapie ist, sondern oft viele Krankheitsfaktoren eine Rolle spielen. Desweiteren wurde eruiert, wie die Patienten ihren Harnstrahl beurteilen (Vorhandensein einer eventuellen Harnröhrenstriktur, etc.) und ob sie unfreiwillig Urin verlieren (Anzahl der Vorlagen), um eine Inkontinenz zu verifizieren.

Desweiteren wurde erfragt, ob sie bei vorhandener Inkontinenz Hilfsmittel benutzen.

Es folgten detailliertere Fragen nach der Hormonbehandlung und ob bzw. wann eine Hodengewebsentfernung (Orchiektomie) durchgeführt wurde, dies könnte auf eine mögliche postoperative Progression des Tumors bzw. ein primär fortgeschrittenes Prostatakarzinom hinweisen.

Zur Eruiierung einer erweiterten postoperativen Therapie wurde gefragt, ob und in welcher Form weitere Behandlungen ihrer Prostataerkrankung (Harnröhrenschlitzung, Bestrahlung oder Medikamente durchgeführt wurden respektive werden.

Als letztes sollte der aktuelle PSA-Wert beziehungsweise die letzten PSA-Werte, sofern erinnerlich, notiert werden. Dadurch wurde der derzeitige PSA-Status ersichtlich (Remission oder mögliche Progression des Tumors).

Der Patient wurde weiterhin gebeten, den Urologen und den Hausarzt möglichst mit vollständiger Adresse anzugeben, um somit die Möglichkeit von Rückfragen zu gewährleisten.

Am Ende des Fragebogens wurde dem Patienten für besondere Mitteilungen Raum gelassen.

Da zum einen der Großteil der radikalen Prostatektomien vor dem Jahr 2000 stattfand und in diesem Zeitraum noch kein Nerverhalt bei radikalen Prostatektomien durchgeführt wurde, und zum anderen laut persönlicher Mitteilung die Frage nach der erektilen Funktion von den meisten Patienten nur ungern bzw. gar nicht beantwortet wird, wurde bewusst auf die Frage, ob eine erektile Dysfunktion postoperativ besteht, verzichtet!

**Fragebogenlayout:**

«Nachname\_Patient», «Vorname\_Patient» aus «PLZ\_Patient» «Stadt\_Patient»

**Kreuzen Sie bitte die für Sie zutreffenden Antworten an.**

Wie beurteilen Sie Ihren Allgemeinzustand?      gut       mittel       schlecht

Wie beurteilen Sie Ihren Harnstrahl?      gut       abgeschwächt       schlecht   
Verlieren Sie unfreiwillig Urin?      keinen       1 Vorlage am Tag   
2 - 3 Vorlagen am Tag       4 - 5 Vorlagen am Tag   
mehr als 5 Vorlagen am Tag

Benutzen Sie Hilfsmittel?      Penisklemme       Kondomurinal       Windeln

Nehmen Sie Medikamente zum Hormonentzug?      nein       ja

Welche?....., seit wann?.....

Wurde bei Ihnen eine Hodengewebsektomie durchgeführt?      nein       ja   
Wann?.....

Hatten Sie weitere Behandlungen wegen Ihrer Prostataerkrankung?      nein       ja   
Welche?      Harnröhrenschlitzung       Bestrahlung   
Andere:.....

Kennen Sie Ihren aktuellen PSA-Labor-Wert?      nein       ja

Wie hoch war er? .....      Datum (ungefähr):.....

Um gegebenenfalls weitere Befunde zu erhalten, würden wir Sie bitten, uns den **Namen und die Anschrift** (sofern vorhanden) anzugeben

*Ihres Urologen:*      und      *Ihres Hausarztes:*

.....

A large, solid grey rectangular area intended for the patient to provide additional information or comments.

Haben Sie noch besondere Angaben oder Mitteilungen, bitte fügen Sie diese hier ein.

A second large, solid grey rectangular area, identical to the first, for the patient to provide additional information or comments.

Senden Sie den **Bogen ausgefüllt** in dem beigefügten Umschlag **zurück!** Vielen Dank!

### **3.3. Datendokumentation**

#### *3.3.1. Auffinden von Patienten*

Die Daten der Patienten wurden teilweise aus einer ACCESS-Datei entnommen, in der alle radikalen Prostatektomien der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums dokumentiert werden. Die meisten relevanten Daten wurden jedoch aus den Krankenakten herausgesucht bzw. über telefonische Rücksprachen sowohl mit den Hausärzten als auch mit den Urologen der Patienten eruiert und mittels einer PC-Eingabemaske in die vorhandene Datenbank überführt.

#### *3.3.2. Ablauf der Fragebogenversendung*

Zu Beginn wurde mit Hilfe der Patientenakten die Anschrift der Patienten ermittelt bzw. bei fehlender Adresse telefonische Rücksprache mit einem behandelnden Arzt gehalten. Nun wurde ein Anschreiben verfasst in dem die Patienten über die Bedeutung und Sinnhaftigkeit des Fragebogens informiert wurden. Ein besonderer Hinweis galt natürlich der Tatsache, dass alle Informationen streng vertraulich unter der Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht behandelt werden würden.

#### *3.3.3. Ablauf der Fragebogenerfassung*

Der Postausgang wurde mit Datum sowie den Personalien der Patienten tabellarisch festgehalten. Der Posteingang der zurückgesandten Fragebögen wurde dokumentiert, ebenso wurden die nicht beantworteten Bögen in der Datenbank registriert. Hierunter fielen Bögen, welche ohne weitere Angaben zurückgesandt wurden oder solche mit dem Vermerk „Unbekannt Verzogen“ oder „Verstorben“.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptiver Teil

#### *4.1.1. Fragebogenresonanz des Kollektivs der initial 122 Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom und initialem PSA <4 ng/ml ohne jegliche Vorbehandlung*

Der Fragebogen wurde an 121 Patienten verschickt (ein Patient war bekanntlich schon verstorben), die sich in den Jahren von 1986 bis einschließlich 2005 in der Urologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes einer radikalen Prostatektomie unterzogen und deren prätherapeutisches PSA  $\leq$  4ng/ml (ohne jegliche Vorbehandlung) betrug.

Davon wurden 3 Briefe von Angehörigen zurückgeschickt, mit der Angabe der Patient sei verstorben. 20 Briefe kamen ungeöffnet zurück. Bei diesen konnte auch trotz intensiver Recherche bei Hausärzten bzw. Urologen kein Kontakt mehr hergestellt werden.

66 Patienten sendeten einen beantworteten Fragebogen zurück. Hiermit ergibt sich eine Resonanz von 55,93%, wenn man alle Briefe berücksichtigt und 67,35%, wenn man die ungeöffneten Briefe abzieht. Die folgenden Ergebnisse basieren auf den Angaben dieser Fragebögen und der vorhandenen Datenbank.

Das Säulendiagramm in Abbildung 2 zeigt die Anzahl der Patienten pro Zeitabschnitt, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen und deren PSA  $\leq$  4,0ng/ml präoperativ betrug (zur nochmaligen Klarstellung: es handelt sich hier um eine Subgruppe der durchgeführten radikalen Prostatektomien an der urologischen Klinik in Homburg in den Jahren 1986 bis 2005).

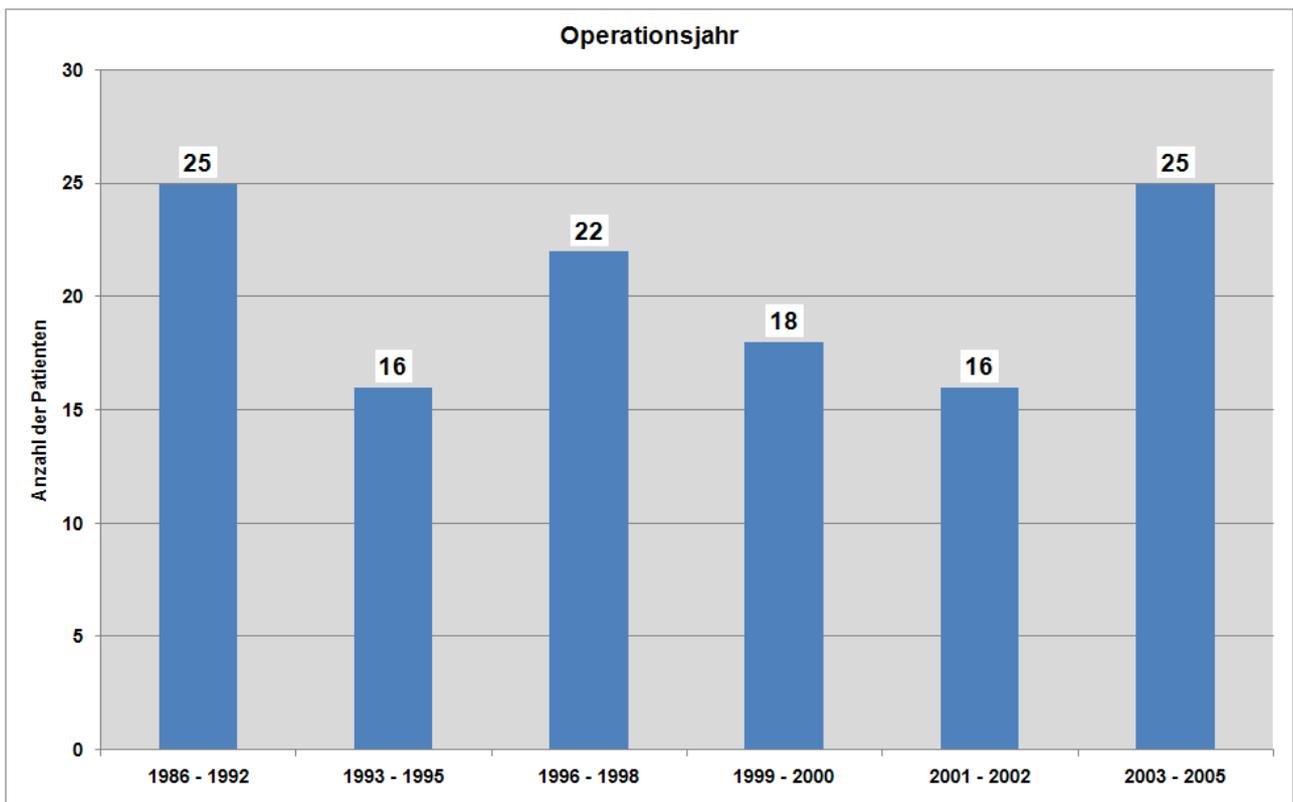


ABBILDUNG 2: JAHR DER OPERATION

#### 4.1.2. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Zum Zeitpunkt der Operation waren 59,84% (n=73) der evaluierten Patienten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. In absteigender Häufigkeit fand man mit 22,95% (n=28) Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, 13,11% (n=16) der Patienten waren älter als 70 Jahre und nur 4,1% (n=5) waren jünger als 50 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 42,3, der älteste 77,7 Jahre alt. Daraus ergibt sich ein Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation von 64,4 Jahren (Median). Es gab keinen Patienten, bei dem das exakte Geburtsdatum nicht mehr eruiert werden konnte.

Das Säulendiagramm in Abbildung 3 zeigt die Übersicht über die Altersverteilung der evaluierten Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

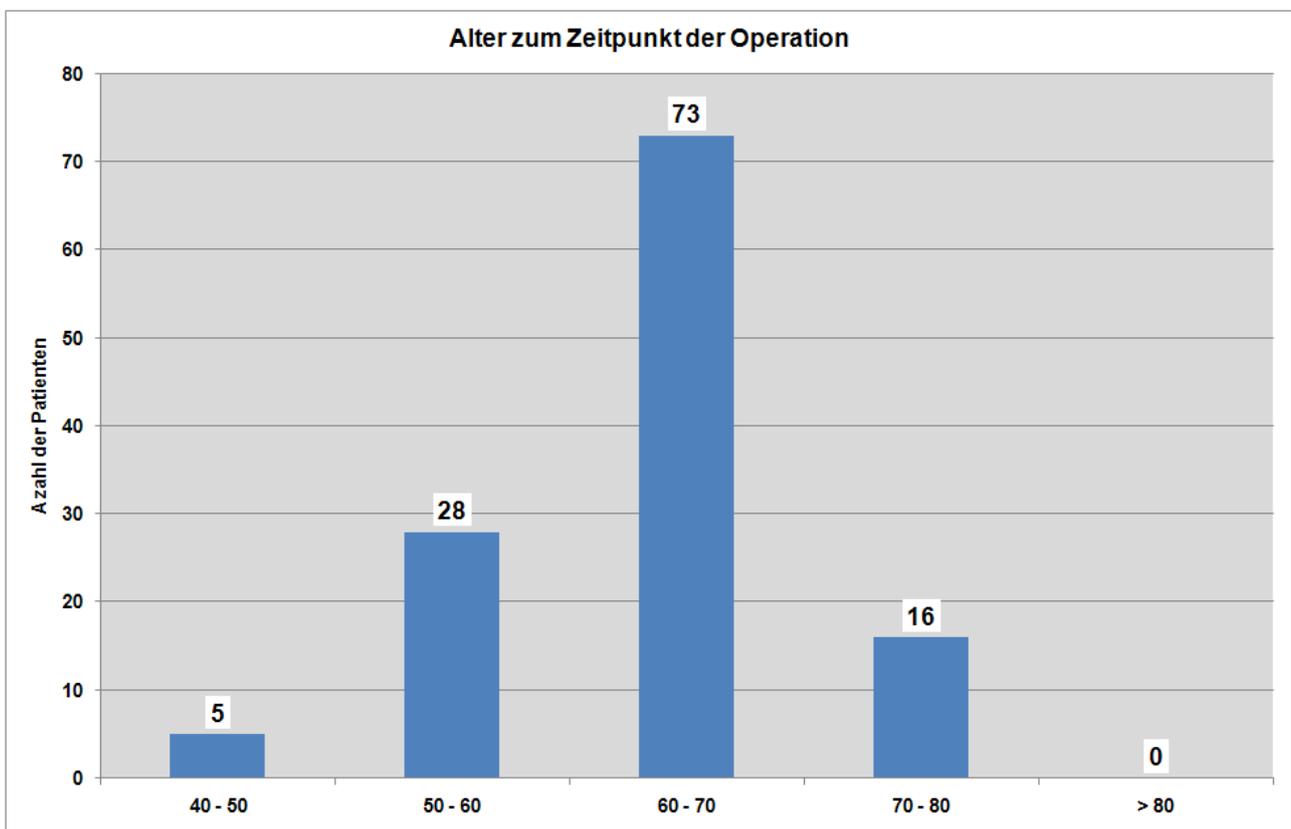


ABBILDUNG 3: ALTERSVERTEILUNG ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION

### 4.1.3. Prostatakarzinomstadieneinteilung

#### 4.1.3.1. Tumorausdehnung

Bei 99,18% (n=121) der Prostatektomiepräparate konnte das Stadium festgestellt werden. Es fehlt somit das pT-Stadium eines Patienten, da das pT-Stadium weder in seiner Akte vermerkt war, noch ein pathologischer Befund vorliegt und folglich nicht mehr eruiert werden konnte.

In 26,23% (n=32) der Fälle lag ein pT3 Tumor vor. Wesentlich häufiger, nämlich 64,75% (n=79) der Tumoren wiesen ein Stadium pT2 auf. Bei 6,56% (n=8) der Präparate wurde ein histologischer Befund mit pT1-Stadium festgestellt. Infiltrierende Tumoren des Stadiums pT4 wurden bei keinem der Patienten gefunden. Bei 0,8% (n=1) lag nur eine Benigne Prostatahyperplasie (BPH) vor, desweiteren handelte es sich in 0,8% (n=1) um ein Urothel-Ca.

Das Balkendiagramm in Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Tumorstadien.

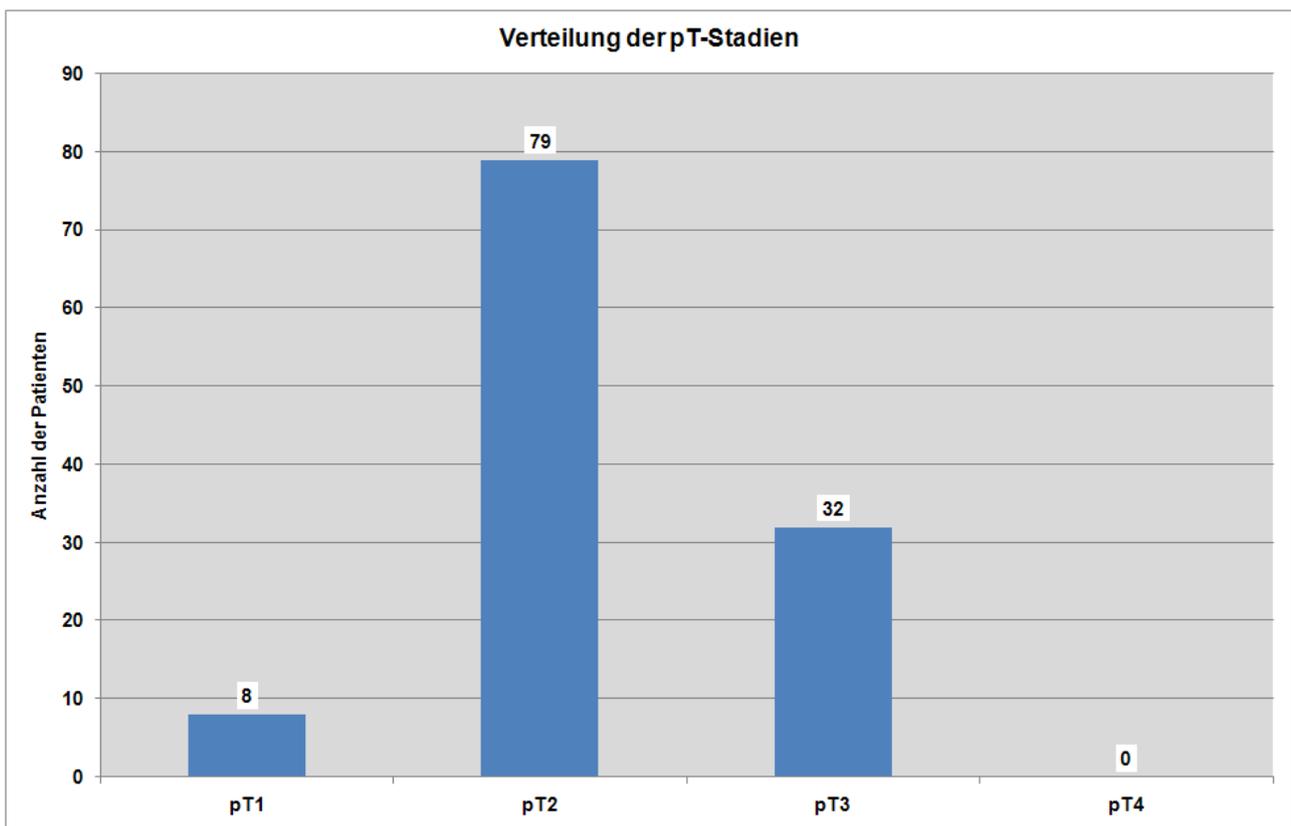


ABBILDUNG 4: VERTEILUNG DER PT-STADIEN

#### 4.1.3.2. Lymphknotenstatus

Das Diagramm in Abbildung 5 gibt einen Überblick über den Lymphknotenstatus entlang der Iliacalgefäße und im Bereich des Nervus obturatorius, erhoben anlässlich der radikalen Prostatektomie der Patienten mit  $PSA \leq 4\text{ng/ml}$ .

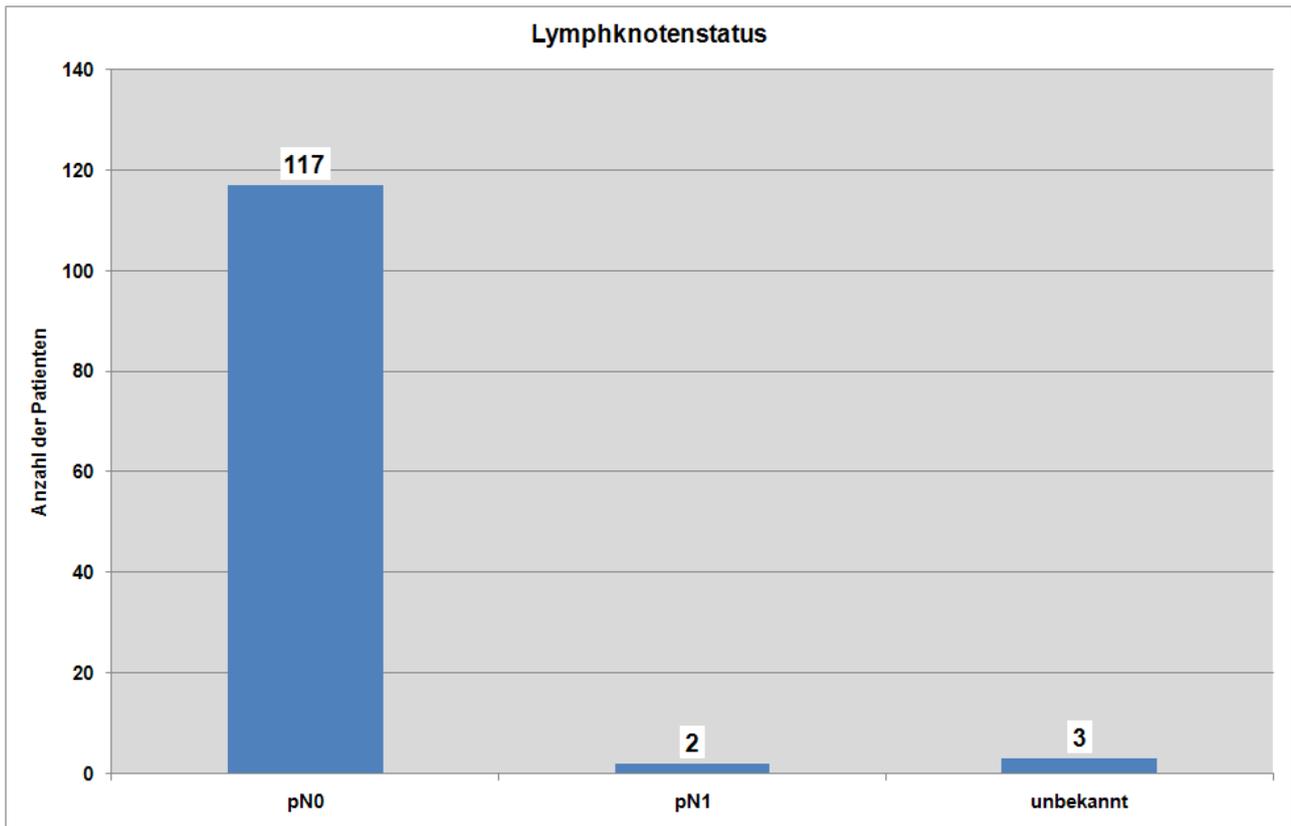


ABBILDUNG 5: LYMPHKNOTENSTATUS

#### 4.1.3.3. Grading

Wie in Kap. 2.2.6 erläutert, wird der Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrad eines Prostatakarzinoms zum einen durch das Ausmaß der verbleibenden drüsigen Ausdifferenzierung und das Ausmaß der zellulären Atypie bestimmt (Grading von G1-G3),

zum anderen durch den Grad der glandulären Differenzierung und die Beziehung der Drüsen zum Stroma (Gleason-Grading). In den letzten Jahren setzte sich das Gleason-Grading durch.

Dadurch, dass die Beobachtung der Patienten mit radikaler Prostatektomie und prätherapeutischem  $PSA \leq 4\text{ng/ml}$  bis ins Jahr 1986 zurückreicht, gibt es sowohl Patienten ( $n=34$ ), deren Prostatakarzinom mit dem Grading G1-G3 klassifiziert wurden, als auch Patienten ( $n=69$ ), deren Prostatakarzinom nach dem Gleason-Grading eingeteilt wurde.

Bei 19 Patienten war weder ein Grading G1-G3 noch ein Gleason-Grading dokumentiert, da zum einen kein histopathologischer Befund vorlag, zum anderen auch kein Grading in der Akte dokumentiert wurde. Trotz intensiver Recherche im Institut für Pathologie, ließen sich die Befunde nicht mehr auffinden, was sicherlich auch an den teilweise lange zurückliegenden Operationsdaten liegt.

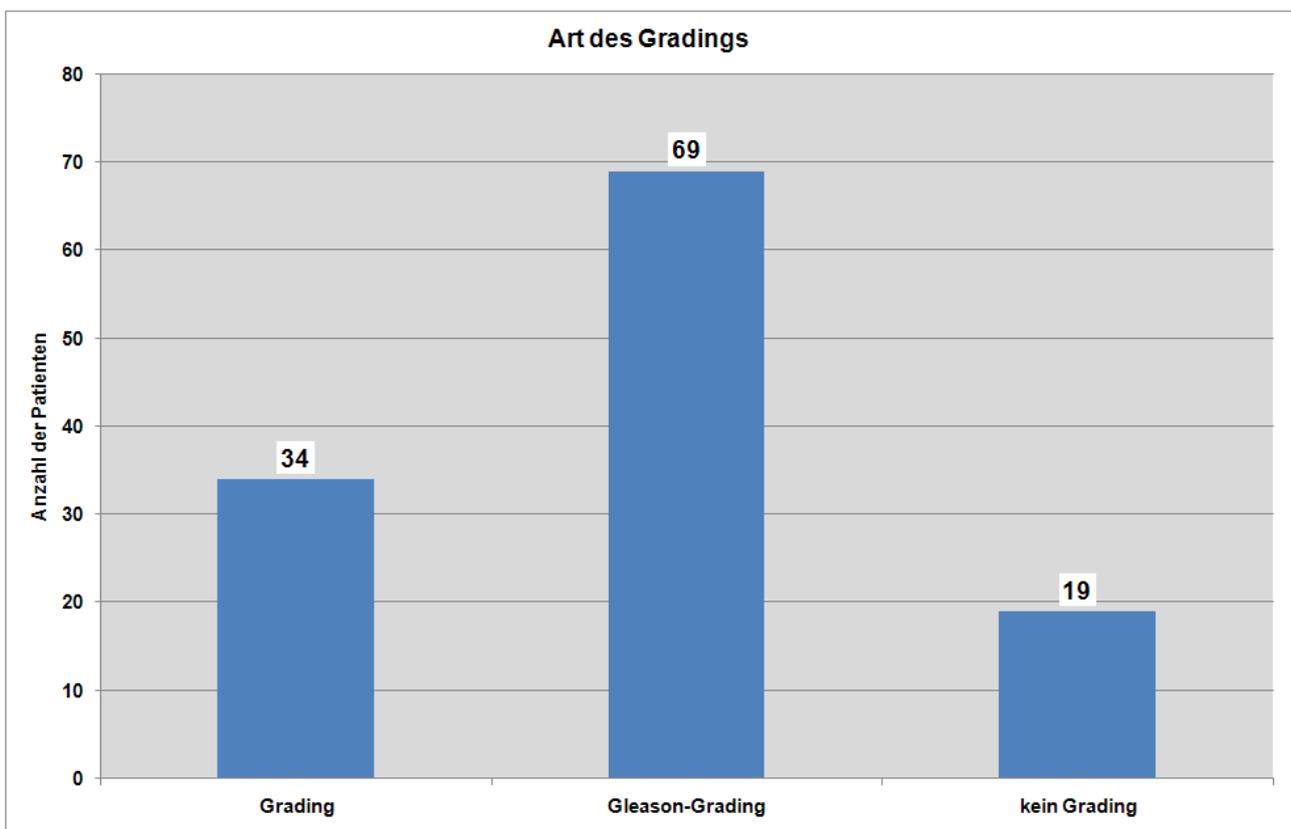


ABBILDUNG 6: ART DES GRADINGS

#### 4.1.3.3.1. Grading von G1-G3

Bei 34 Patienten (27,86%) wurde ein Grading von G1-G3 durchgeführt. Die nachstehenden Prozentangaben beziehen sich auf diese 34 Personen.

8,82% (n=3) hatten einen G1 Tumor, mit G1-2 wurde ein Präparat (2,94%) beurteilt. 44,12% (n=15) wiesen einen G2 Tumor auf. 3 Patienten (8,82%) hatten einen G 2-3 Tumor, 29,41% (n=10) einen G3 Tumor. Bei einem Präparat handelte es sich um ein Urothel-Ca, und ein Resektat wurde als Benigne Prostatahyperplasie (BPH) identifiziert.

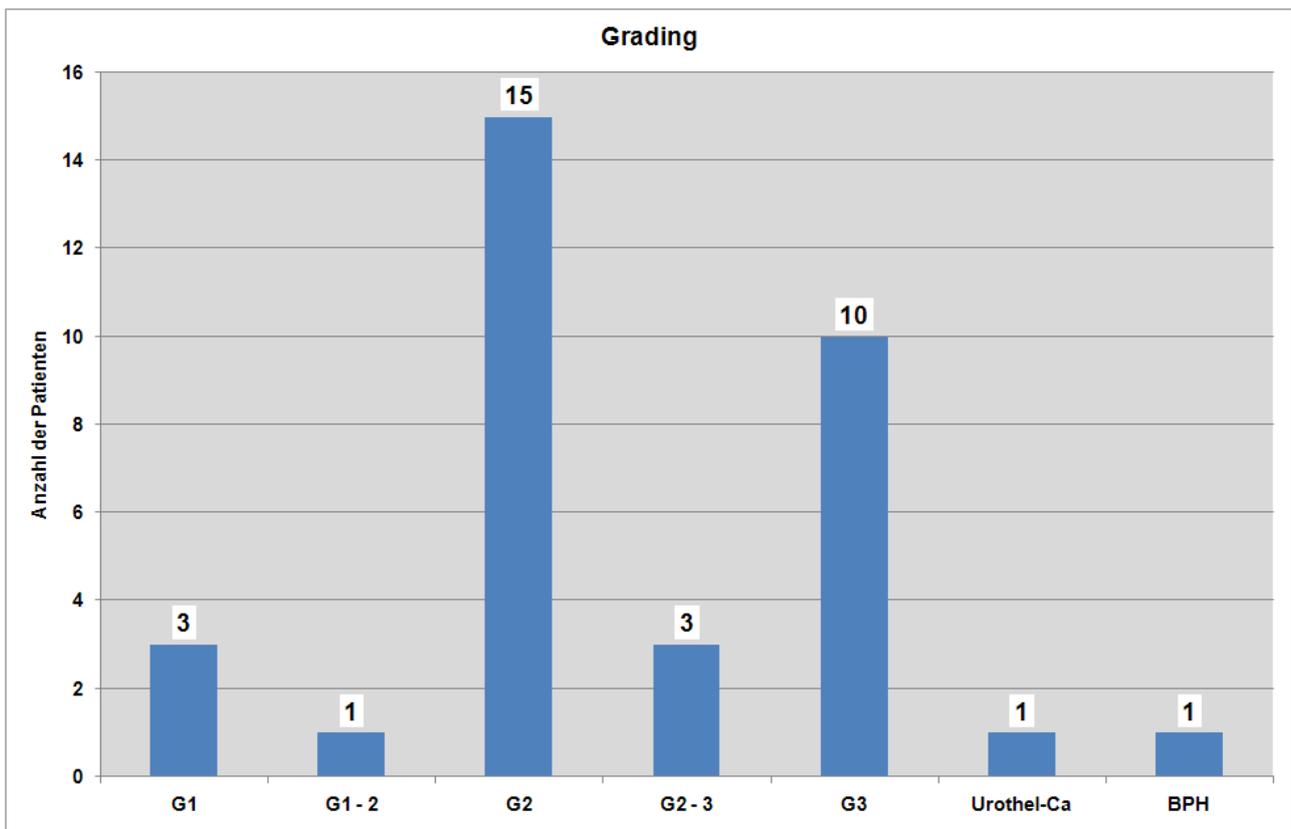


ABBILDUNG 7: GRADING

#### 4.1.3.3.2. Gleason-Grading

Wie in Kap. 2.2.6 erwähnt, richtet sich das Gleason-Grading nach dem Grad der glandulären Differenzierung und nach der Beziehung der Drüsen zum Stroma. Man unterscheidet 5 Grade, entsprechend Gleason 1 bis Gleason 5. Da viele Tumoren multifokales Wachstum und verschiedene Grade aufweisen, werden die Grade des größten und zweitgrößten Tumorareals addiert und als kombinierte Gleason-Summe angegeben.

Bei 56,56% (n=69) wurde ein Gleason-Grading erhoben. Die folgenden Prozentangaben beziehen sich auf diese 69 Patienten.

Eine Gleason-Summe von 5 hatten zwei Personen (7,25%). 40,58% (n=28) hatten eine Summe von 6, 47,83% (n=33) der Patienten wiesen einen Score von 7 auf, nur 2,9% (n=2) hatten einen Summenwert von 8 und 5,8% (n=4) bekamen einen Gleason-Score von 9.

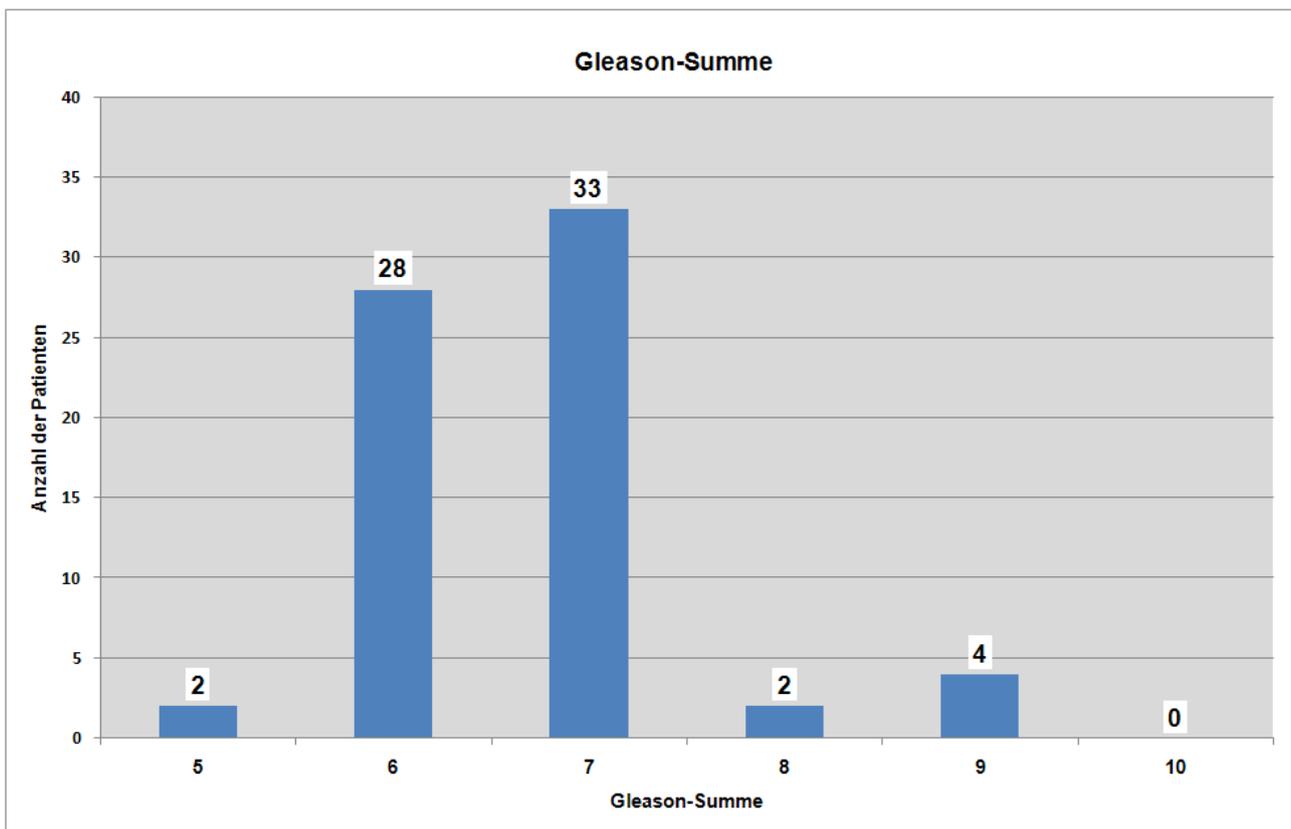


ABBILDUNG 8: GLEASON-SUMMEN-SCORE

Die weitere Unterteilung in den ersten Gleason-Score (Gleason 1) und den zweiten Gleason-Score (Gleason 2) ist, wie folgt:

*Gleason 1:* 53 Patienten (76,81%) hatten 3 Gleason Punkte, 15 Personen (21,74%) bekamen einen Score von 4 und 1,45% (n=1) einen von 5.

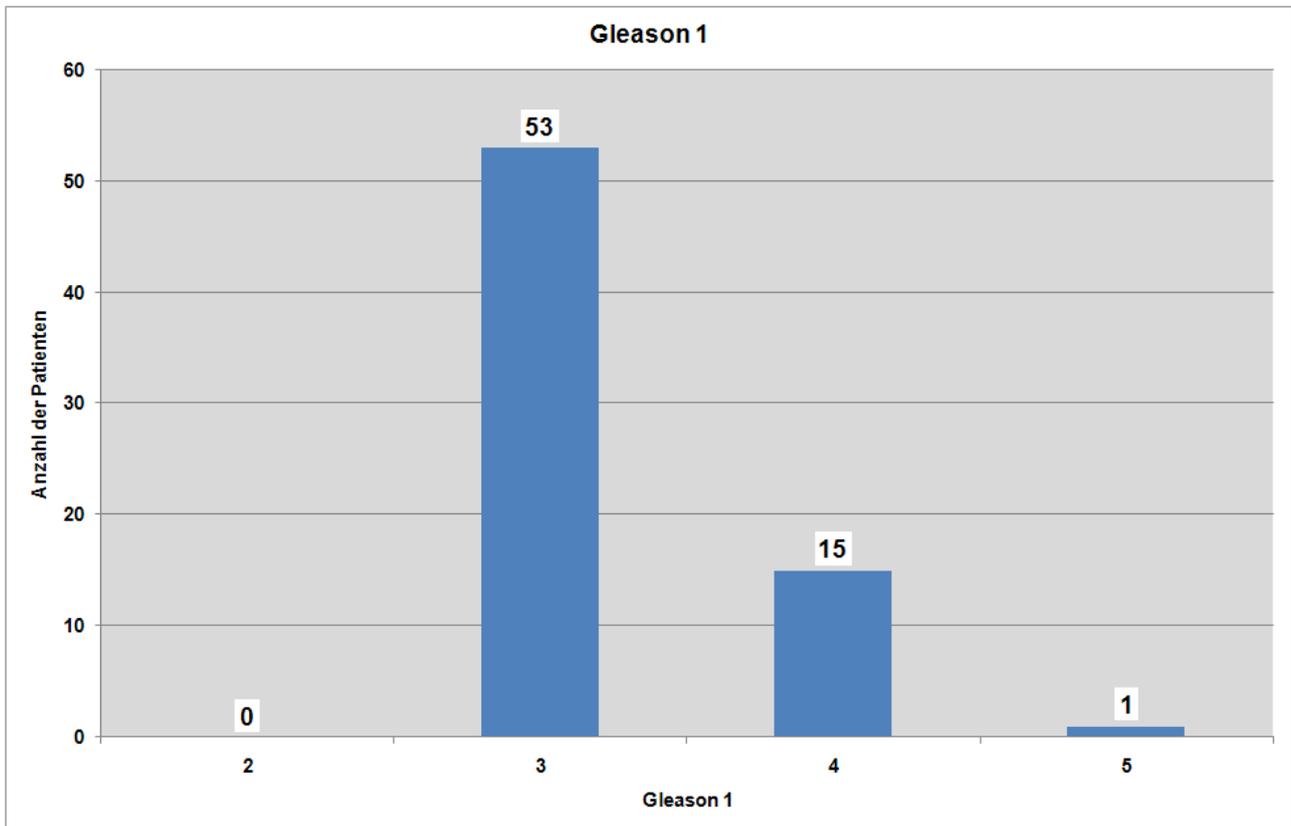


ABBILDUNG 9: GLEASON 1

Gleason 2: 4,35% (n=3) hatten 2 Gleason Punkte, 53,62% (n=37) Patienten bekamen 3, 36,23% (n=25) wurden mit einem Score von 4 und 5,8% (n=4) mit 5 beurteilt.

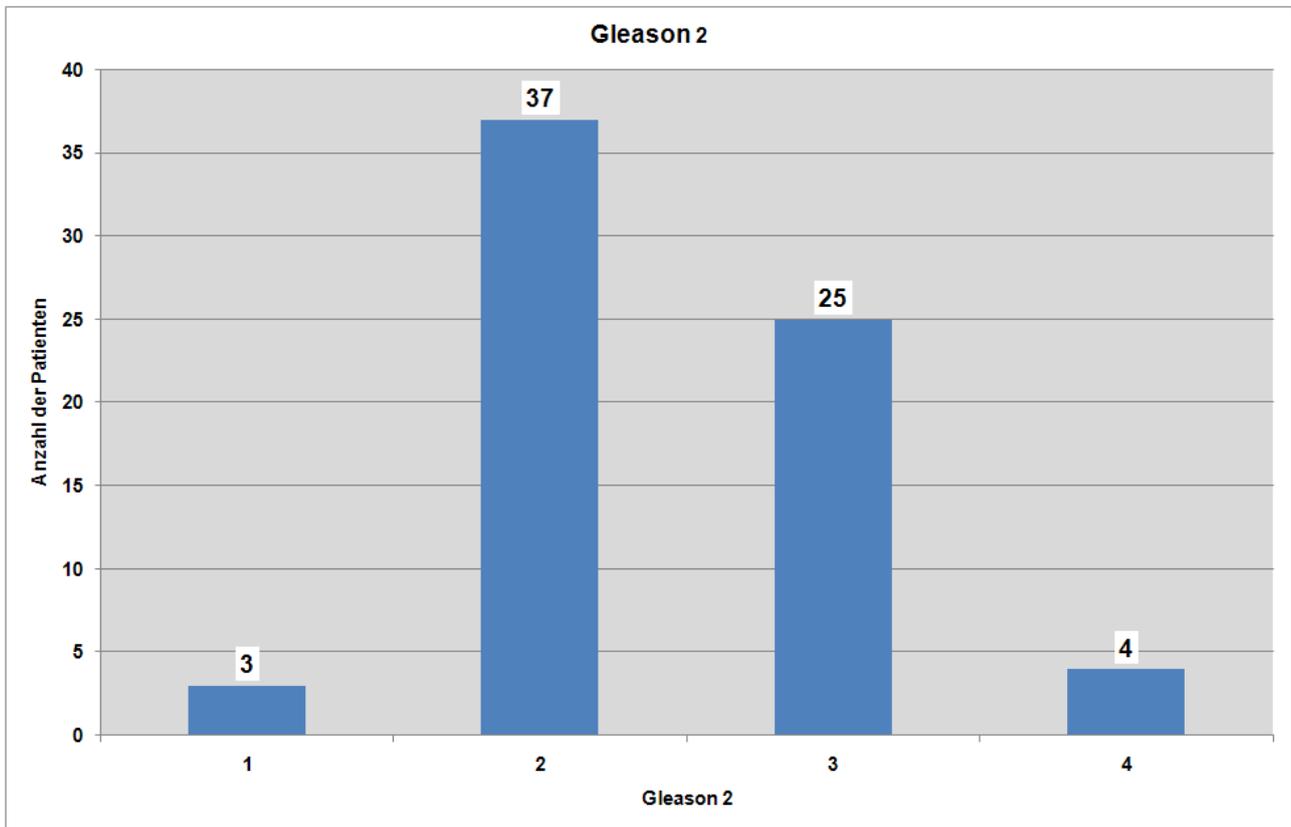


ABBILDUNG 10: GLEASON 2

#### 4.1.3.4. PSA-Wert vor radikaler Prostatektomie (zwischen 0 und 4 ng/ml)

Von den 122 Patienten hatten 13,11% (n=16) einen PSA-Wert vor radikaler Prostatektomie zwischen 0 und 1 ng/ml. Bei 30 Patienten (24,59%) lag der prätherapeutische Wert zwischen 1 und 2 ng/ml. 22,13% (n=27) hatten ein PSA von 2 bis 3 ng/ml und bei 49 Patienten (40,16%) war der Wert zwischen 3 und 4 ng/ml.

Zur nochmaligen Klarstellung: Alle diese initialen PSA-Werte waren vor jedweder Behandlung bestimmt worden, d.h. Patienten, die in irgend einer Art neoadjuvant vor der PSA-Bestimmung behandelt wurden und daher niedrige PSA-Werte hatten, wurden konsequent von dieser Nachbeobachtung und Analyse ausgeschlossen!

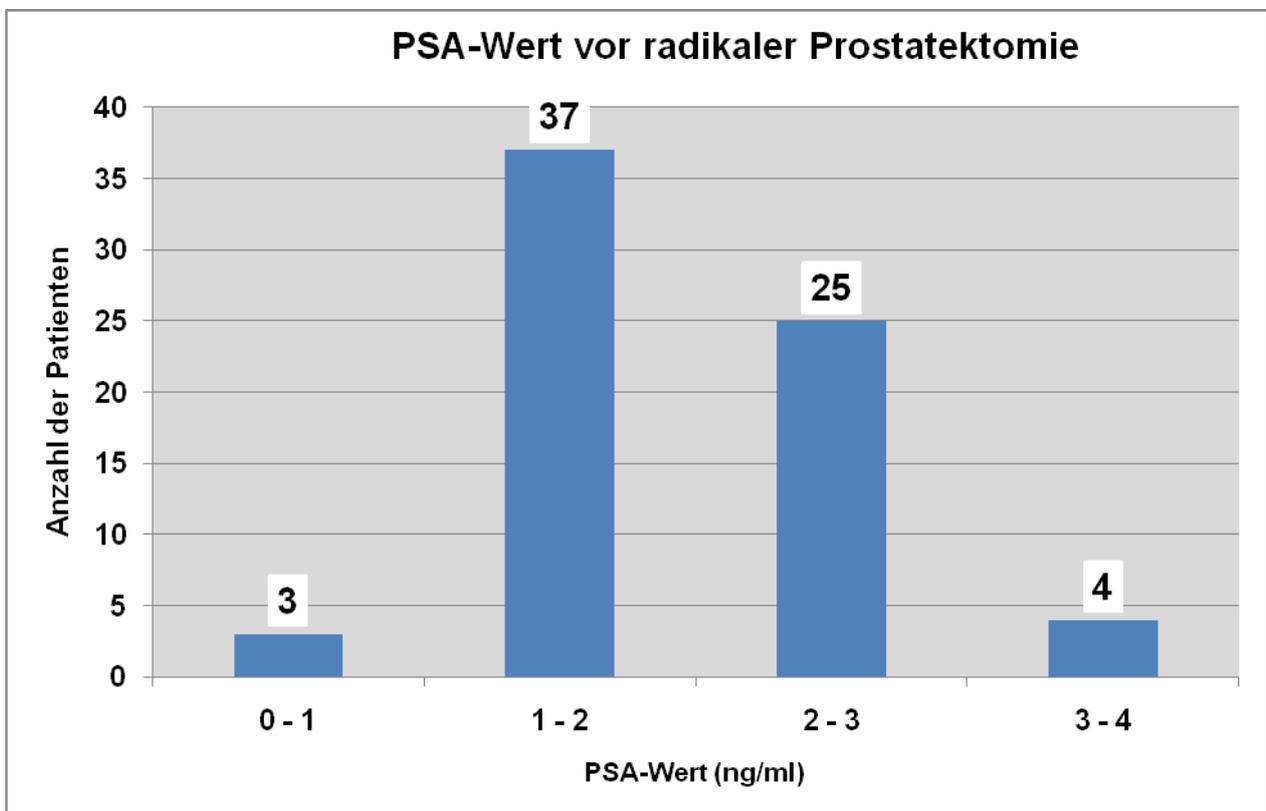


ABBILDUNG 11: PRÄTHERAPEUTISCHER PSA-WERT

#### 4.1.3.5. Neoadjuvante Hormontherapie

Hier wurde evaluiert, ob Patienten nach ihrer prätherapeutischen PSA-Bestimmung von  $\leq 4$  ng/ml eine neoadjuvante Hormontherapie (also vor der radikalen Prostatektomie) erhielten. Insgesamt 121 Patienten (99,18%) bekamen keine neoadjuvante Hormontherapie.

Lediglich 1 Patient (0,82%) wurde nach PSA-Wert-Bestimmung neoadjuvant vorbehandelt, der PSA-Wert dieses Patienten betrug vor der neoadjuvanten Hormontherapie 3,9ng/ml.

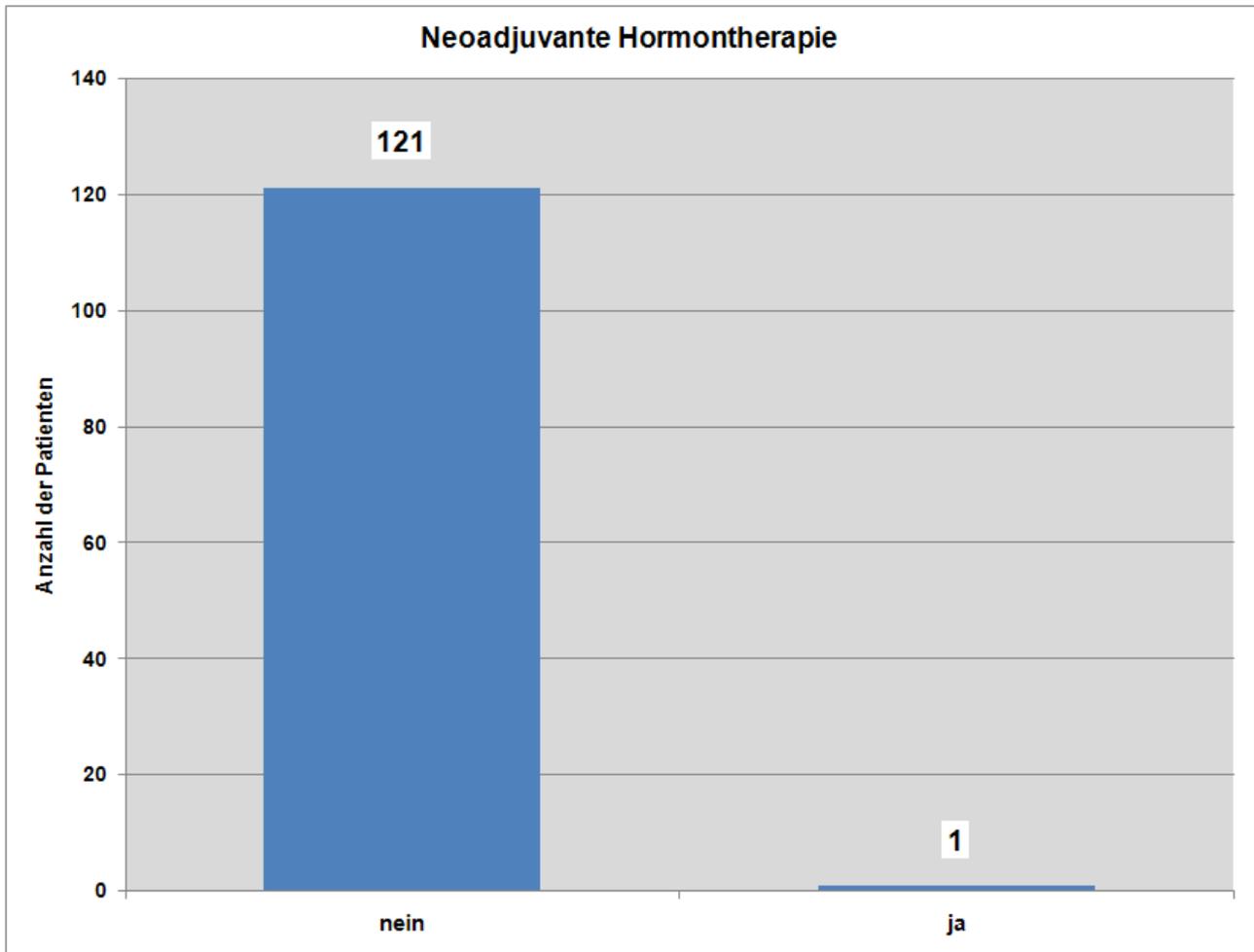


ABBILDUNG 12: NEOADJUVANTE HORMONTHERAPIE (NACH BESTIMMUNG DES INITIALEN PSA-WERTES  $\leq 4$  NG/ML)

#### 4.1.3.6. Orchiectomie

Von den 122 Patienten wurde bei 25 Patienten (20,49%) zusätzlich zur radikalen Prostatektomie eine Orchiectomie beidseits durchgeführt.

Bei 93 Patienten (76,23%) wurde keine Orchiectomie durchgeführt und bei 3,28% (n=4) ließ sich dies nicht mehr nachvollziehen.

Bis ins Jahr 2000 wurden Patienten mit einem Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium pT3 unmittelbar intraoperativ oder innerhalb von einigen Tagen (bei Indikation auf Grund des

histopathologischen Befundes) zwecks Hormonentzugs orchiectomiert. Dieses Therapiekonzept wurde mit der Klinikleitung von Prof. Stöckle verlassen.

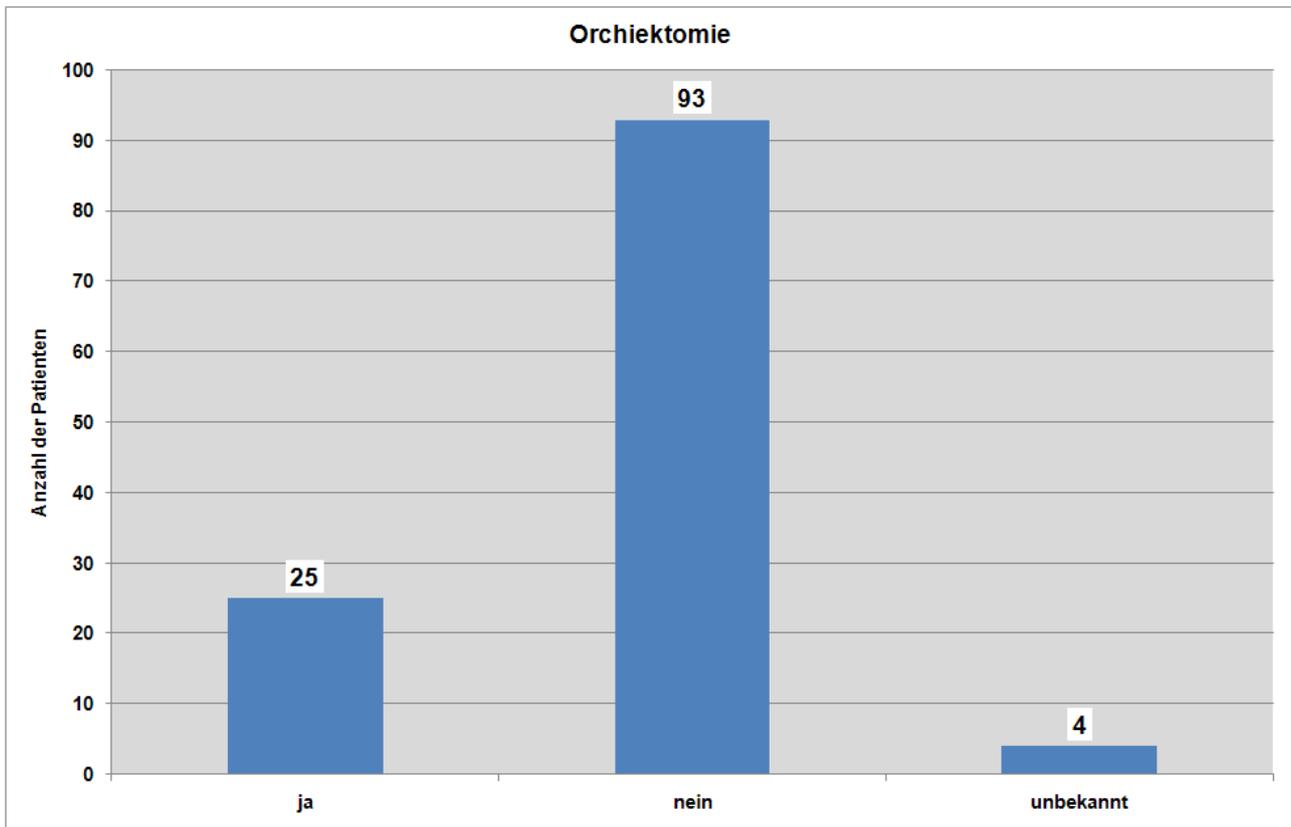


ABBILDUNG 13: ORCHIEKTOMIE

#### 4.1.3.7. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

Anhand der Daten der Patienten wurde nach Kaplan-Meier die Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben, das Tumorspezifische Überleben und das progressionsfreie Überleben berechnet und graphisch dargestellt.

#### 4.1.3.8. Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben ergeben sich nach Kaplan-Meier folgende Wahrscheinlichkeiten:

- die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 100%
- die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 93,54%
- die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 78,96%
- die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 62,36%

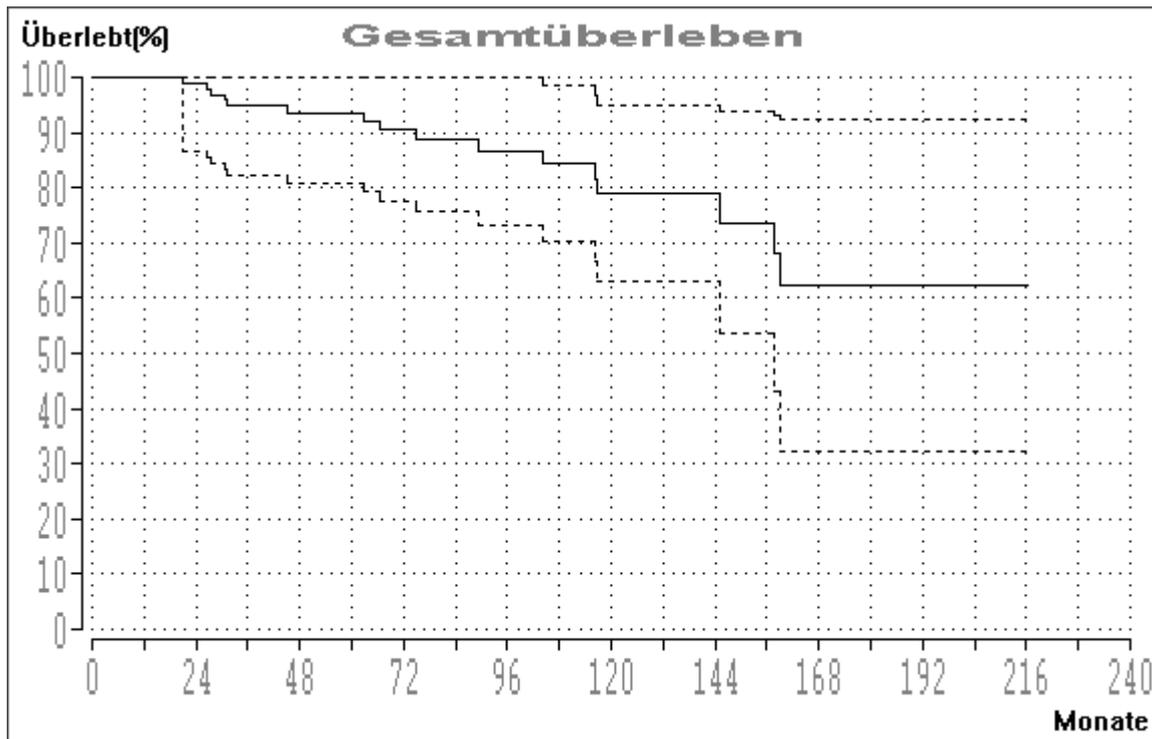


ABBILDUNG 14: GESAMTÜBERLEBEN

#### 4.1.3.9. Tumorspezifisches Überleben

Für das Tumorspezifische Überleben ergeben sich nach Kaplan-Meier folgende Wahrscheinlichkeiten:

- die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 100%
- die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 97,9%
- die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 97,9%
- die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 97,9%

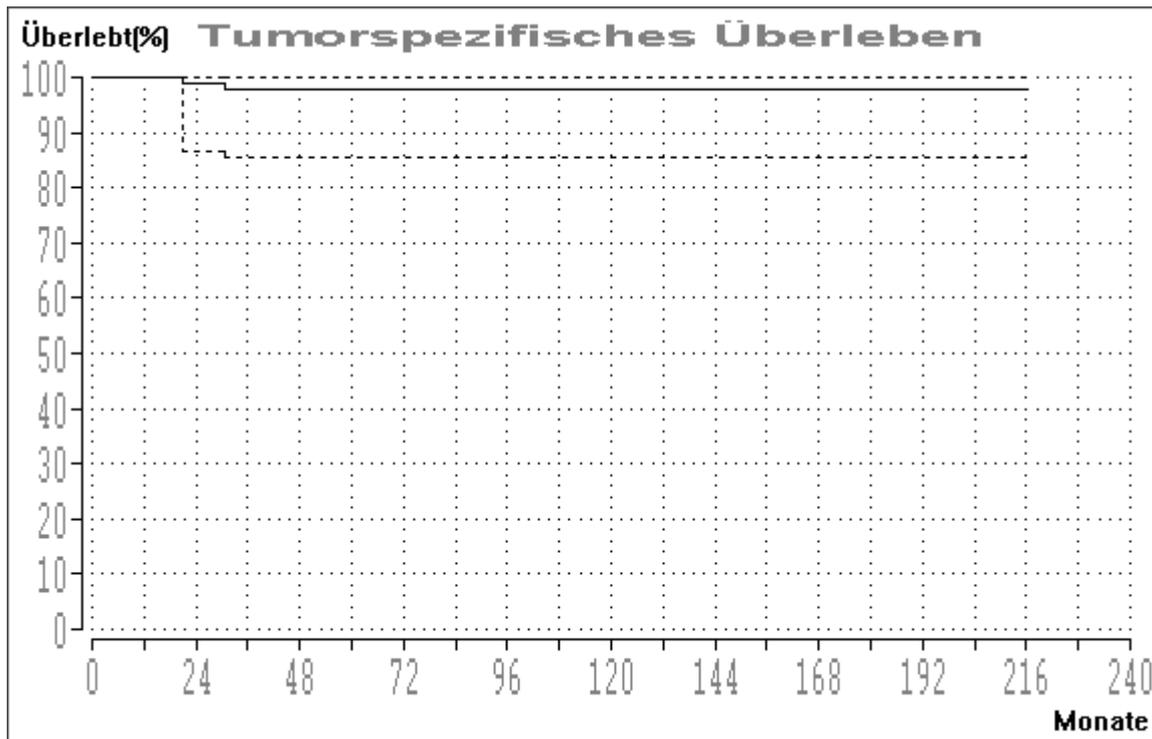


ABBILDUNG 15: TUMORSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN

#### 4.1.3.10. Progressionsfreies Überleben

Für das Progressionsfreie Überleben ergeben sich nach Kaplan-Meier folgende Wahrscheinlichkeiten:

- die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 98,08%
- die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 86,1%
- die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 70,18%
- die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 60,31%

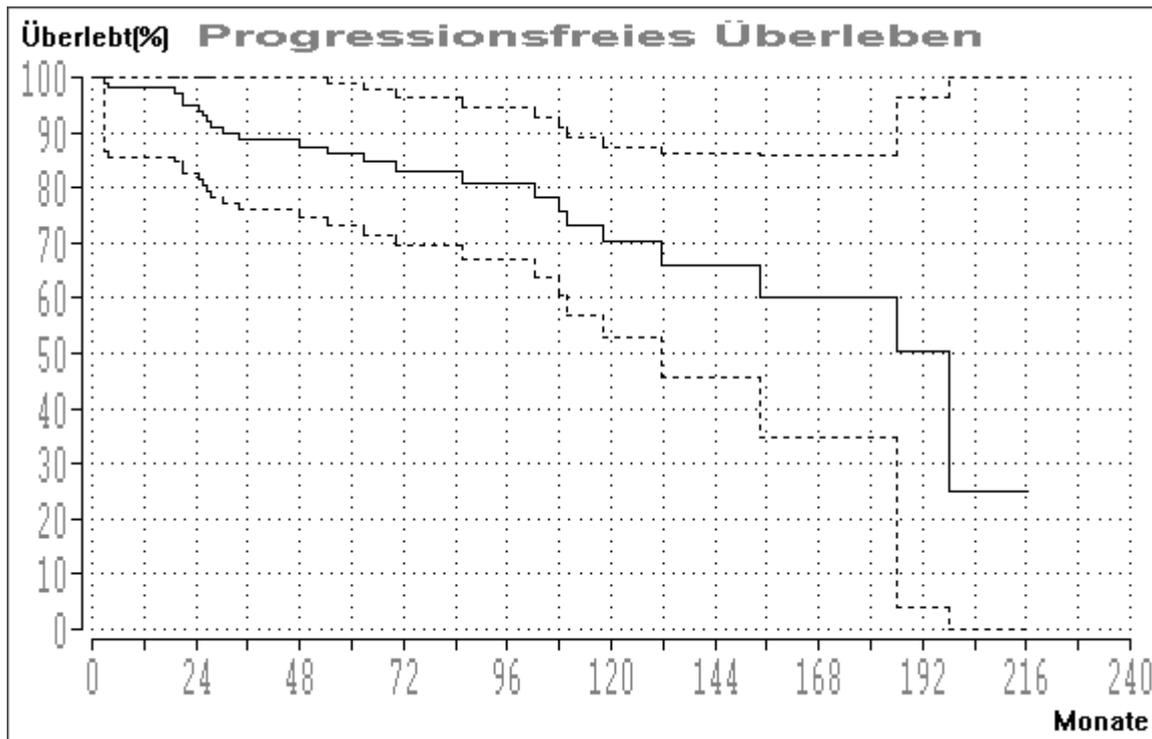


ABBILDUNG 16: PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

## 4.2. Spezieller Teil

Der spezielle Teil der Ergebnisse bezieht sich auf die Inhalte der beantworteten Fragebögen. Es wurden 66 Fragebögen ausgefüllt zurückgeschickt. Alle folgenden Prozentangaben beziehen sich auf diese 66 Patienten.

### 4.2.1. Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Befragung

Einen guten Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Befragung gaben 69,7% (n=46) der Erkrankten an. 24,24% (n=16) der Patienten bewerteten ihren Allgemeinzustand als mittelmäßig und 4,54% (n= 3) des Kollektives schätzten ihn schlecht ein. Ein Patient machte dazu keine Angaben.

Die prozentuale Verteilung der eigenen Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten liefert Abbildung 17.

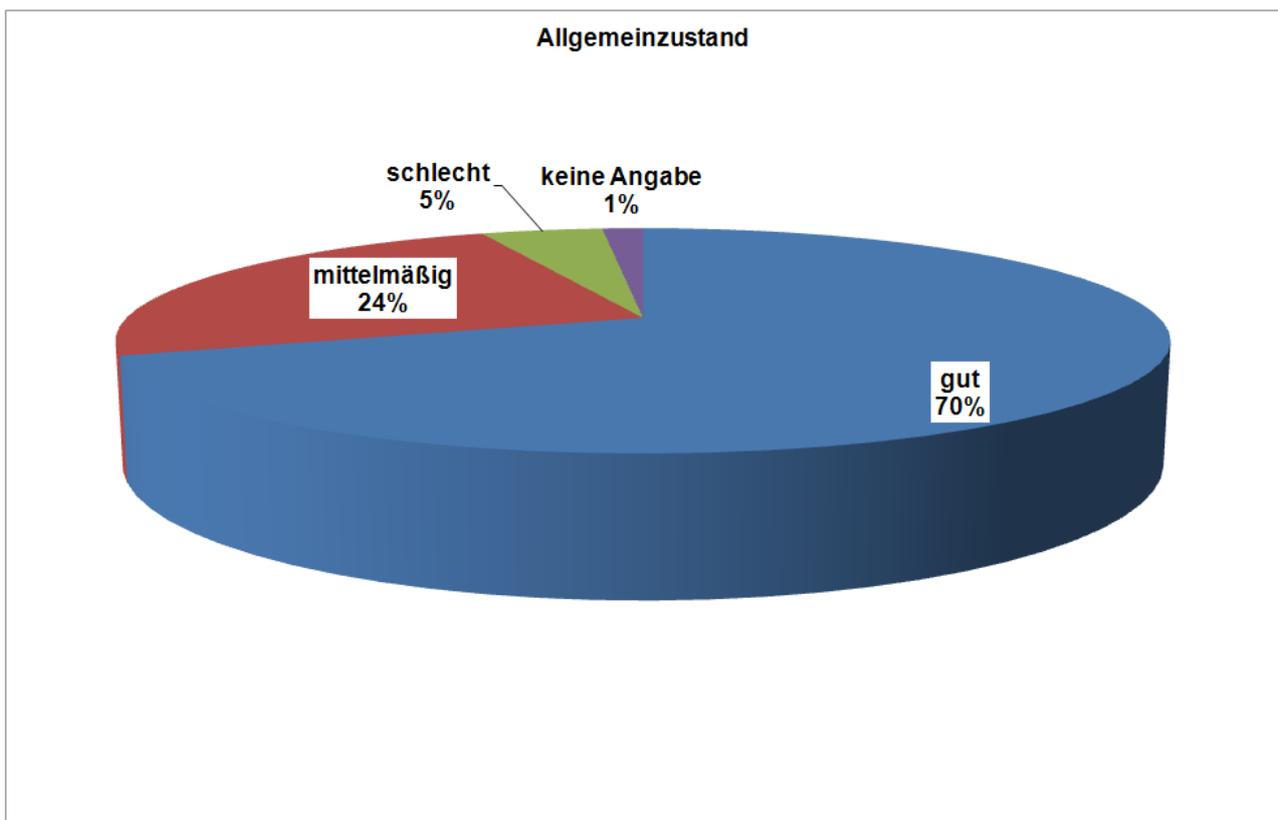


ABBILDUNG 17: BEURTEILUNG DES ALLGEMEINZUSTANDES AUS DER SICHT DES PATIENTEN (PROZENTUALE VERTEILUNG)

#### 4.2.2. Harnstrahl zum Zeitpunkt der Befragung

Einen subjektiv guten Harnstrahl hatten 63,64% (n=42) der Patienten. 25,76% (n=17) gaben diesen als abgeschwächt an. Nur 7,6% (n=5) der Befragten empfanden ihren Harnstrahl als schlecht. Eine Ureterostomie (Implantation des Harnleiters in die Haut zur direkten Harnableitung) hatte ein Patient (1,52%).

Ein Patient erteilte hierzu keine Angabe.

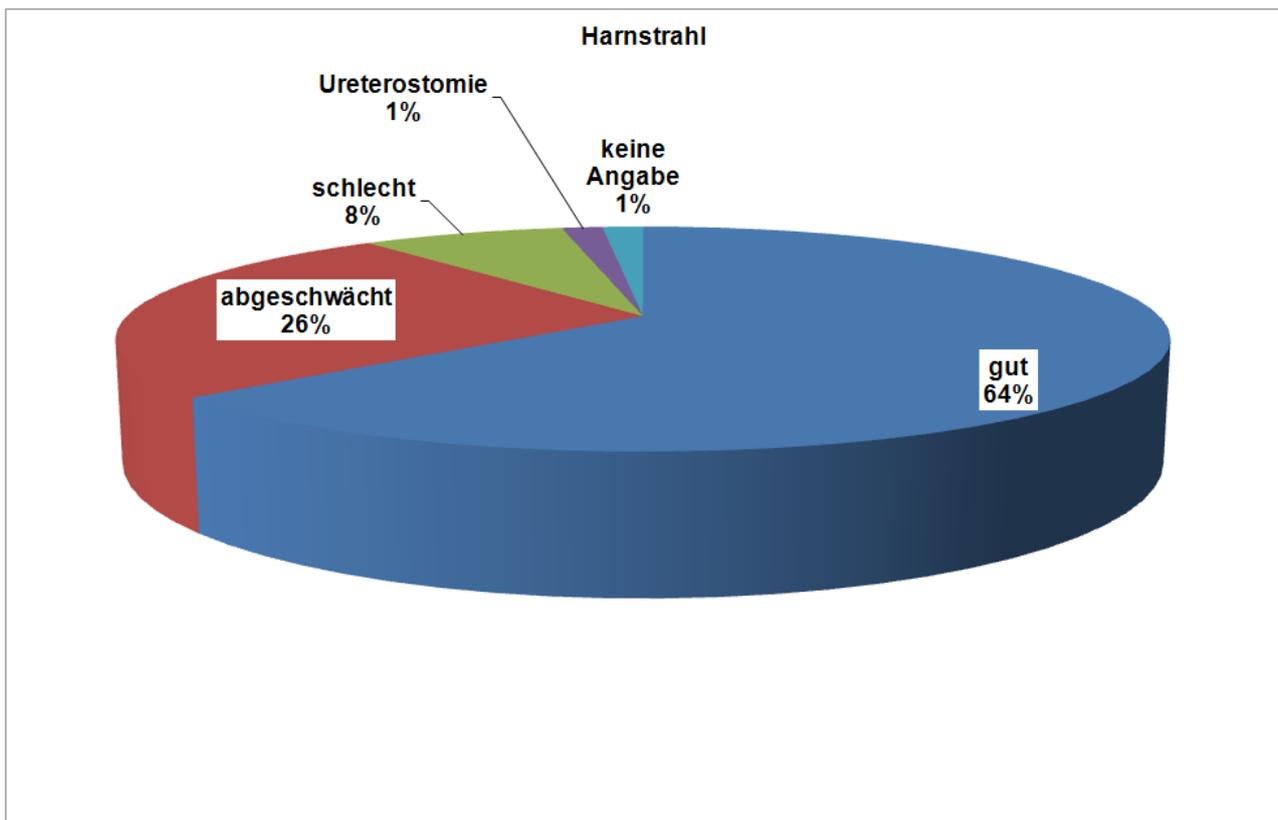


ABBILDUNG 18: BEURTEILUNG DES HARNSTRAHLS AUS SICHT DER PATIENTEN (PROZENTUALE VERTEILUNG)

#### 4.2.3. Unfreiwilliger Urinverlust und Anzahl der Vorlagen

Bei der Frage nach unfreiwilligen Urinverlust gaben 69,7% (n=46) der Befragten an, keinen Urin zu verlieren. 13,64% (n=9) benötigten eine Vorlage pro Tag.

12,12% (n=8) der Patienten verbrauchten 2 bis 3 Vorlagen am Tag. Nur 3,03% (n=2) mussten 4-5 Vorlagen verwenden.

Eine Ureterostomie hatte ein Patient.

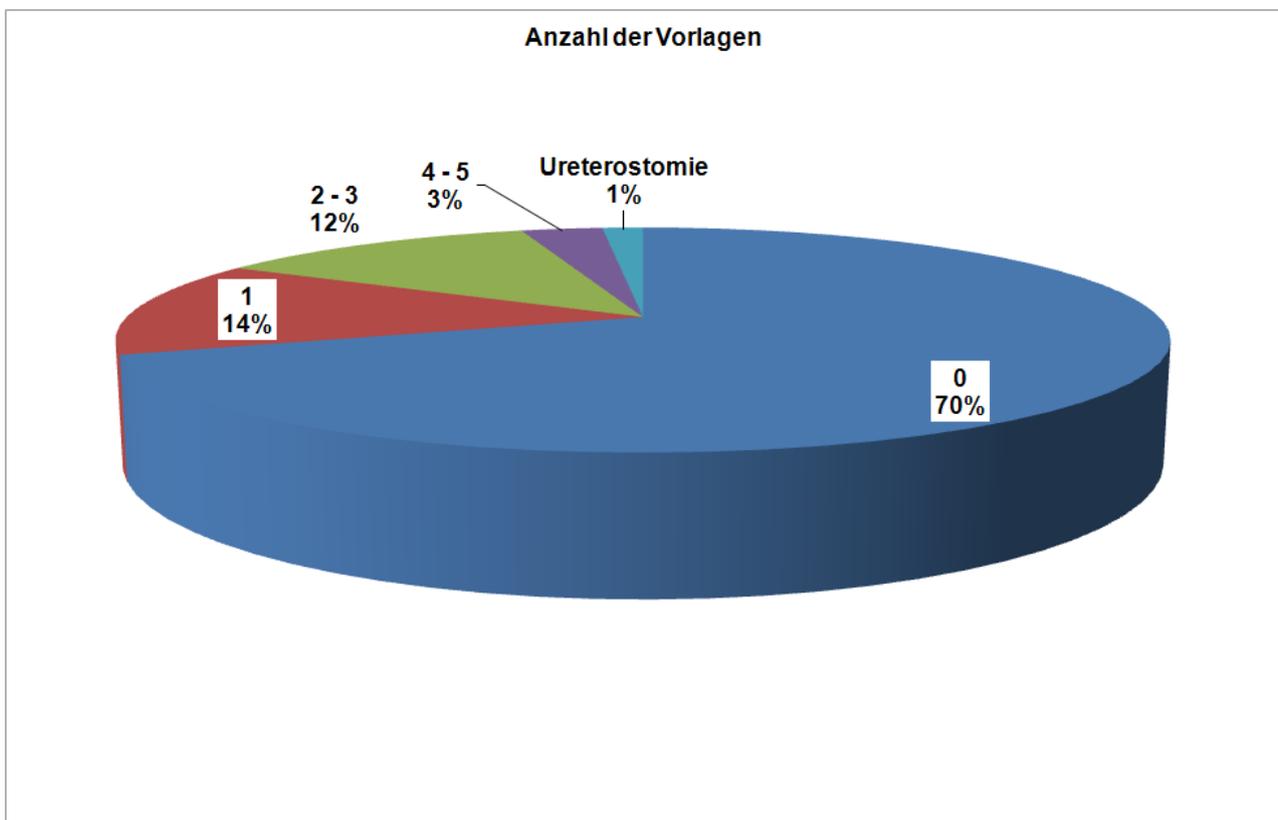


ABBILDUNG 19: ANZAHL DER VORLAGEN

#### 4.2.4. Hilfsmittel

Kein Patient berichtet von Hilfsmitteln (Penisklemme, Blasenkatheter), die er wegen Inkontinenzbeschwerden benötigt.

#### 4.2.5. Postoperative Hormonbehandlung

Bei der Frage nach postoperativer Hormonbehandlung gaben 86,36% (n=57) der Patienten an, keine in Anspruch zu nehmen. 7,58% (n=5) der Befragten bekamen eine postoperative Hormonbehandlung im weiteren Verlauf der Erkrankung. Dies waren im Einzelnen: Je eine Behandlung mit Zoladex (Wirkstoff: Goserelin) beziehungsweise Profact 3 Depot (Wirkstoff: Buserelin), zwei Patienten erhielten Trenantone (Wirkstoff: Leuprorelin), d.h. alle erhielten LH-RH-Agonisten.

Ein Patient konnte keine Angaben zur Medikation machen.

Somit wurde bei 5 Patienten Tumorprogression unterstellt!

Keine Angaben über eine Hormonbehandlung machten 6,06% (n=4) der Patienten.

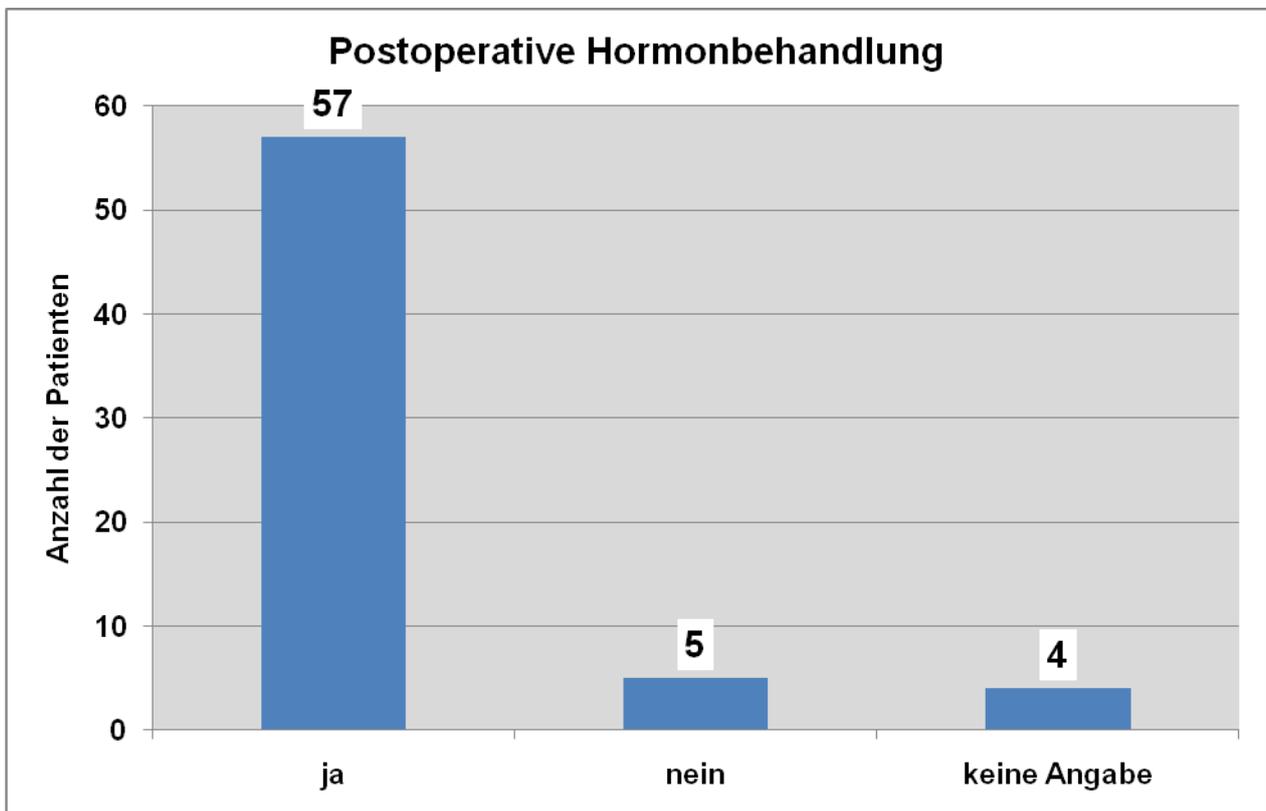


ABBILDUNG 20: POSTOPERATIVE HORMONBEHANDLUNG

#### 4.2.6. Orchiektomie

Von allen Patienten des Kollektivs (n=122) wurden bekanntlich 25 Patienten (siehe Kap. 3.6.) unmittelbar nach radikaler Prostatektomie orchiectomiert. Bezogen auf unseren Fragebogen (n=66 Antworten) gaben 15,15% (n=10) der Patienten, die unseren Fragebogen beantwortet zurückgesendet haben, an, intraoperativ oder nach bekanntwerden des histopathologischen Befundes orchiectomiert worden zu sein.

74,24% (n=49) der Patienten, die auf unseren Fragebogen geantwortet haben, hatten keine Orchiectomie und 10,61% (n=7) der Patienten, die geantwortet haben, konnten keine Angabe darüber machen.

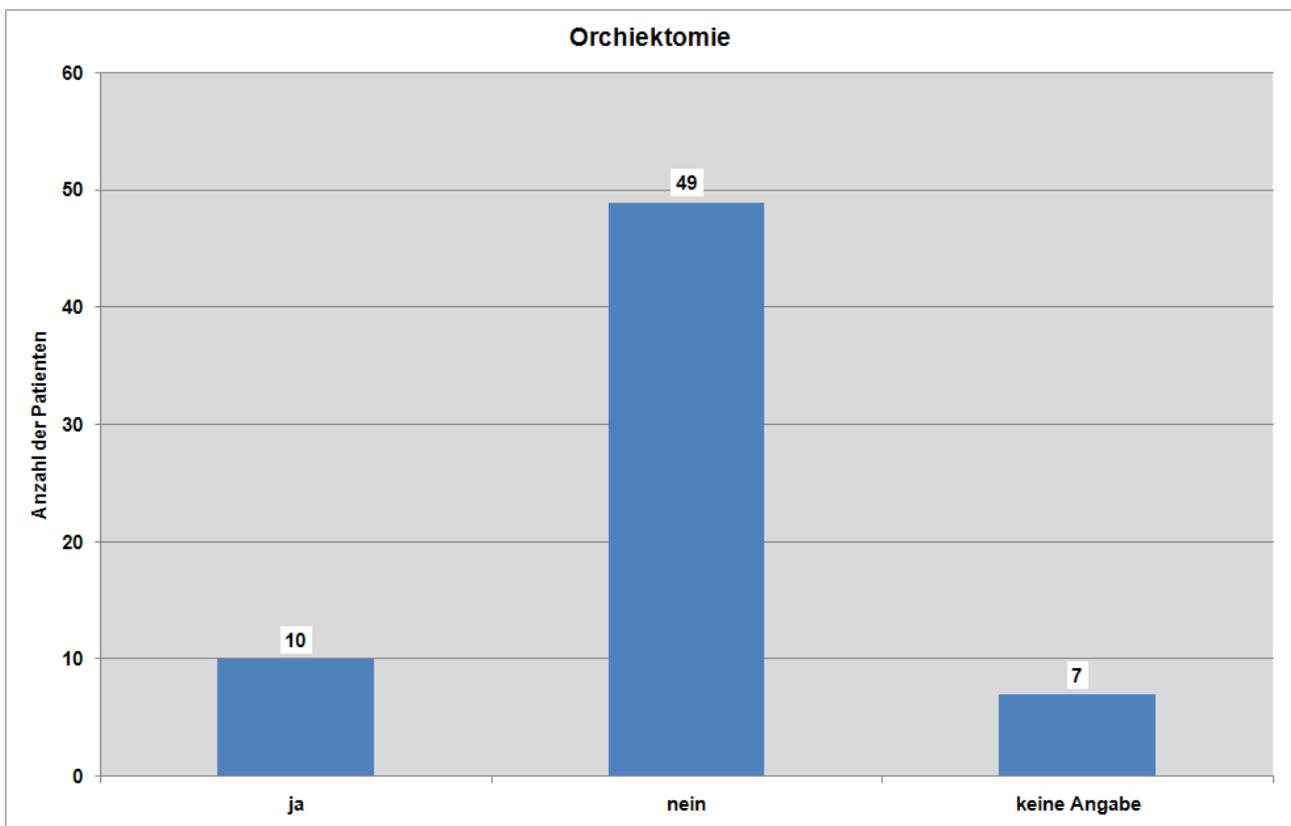


ABBILDUNG 21: ORCHIEKTOMIE BEI DEN BEFRAGTEN

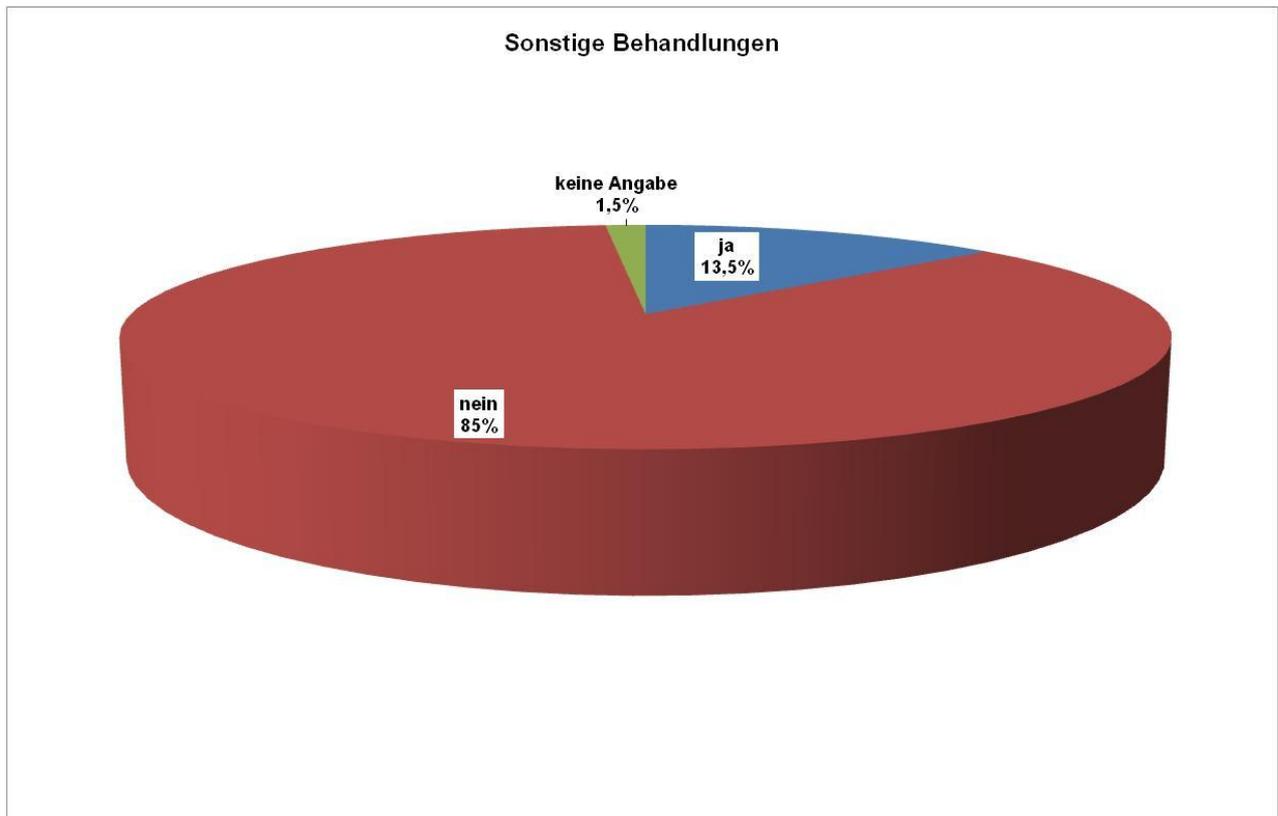
#### 4.2.7. Andere Behandlungen nach der radikalen Prostatektomie

Die Frage nach weiterer Behandlung infolge der radikalen Prostatektomie verneinten 84,85% (n=56) der Patienten und ein Patient (1,52%) machte keine Angabe hierzu.

Behandelt wurden demnach 13,64% (n=9). Dies teilte sich folgendermaßen auf:

Es gab einen Patienten (1,51%) der postoperativ bestrahlt wurde. Medikamentös wurden 2 Patienten (3,03%) behandelt (Yentreve bzw. unbekanntes Medikament)

Insgesamt bekamen 9,09% (n=6) der Befragten zusätzlich eine Schlitzung der Harnröhre, wobei hiervon 3 der Befragten (4,55%) eine Harnröhrenschlitzung bekamen, ein Patient (1,52%) erhielt zwei Harnröhrenschlitzungen , 4-5 Harnröhrenschlitzungen hatte einer der Befragten (1,52%) und ein Befragter (1,52%) hatte zwischen sechs und acht Harnröhrenschlitzungen.



**ABBILDUNG 22: SONSTIGE BEHANDLUNG**

#### 4.2.8. Kenntnis über aktuellen PSA-Wert

Insgesamt konnten 68,18% (n=45) der Patienten ihren aktuellen PSA-Wert wiedergeben.

28,79% (n=19) wussten ihren PSA-Wert nicht. Zwei der Befragten (3,03%) machten keine Angabe.

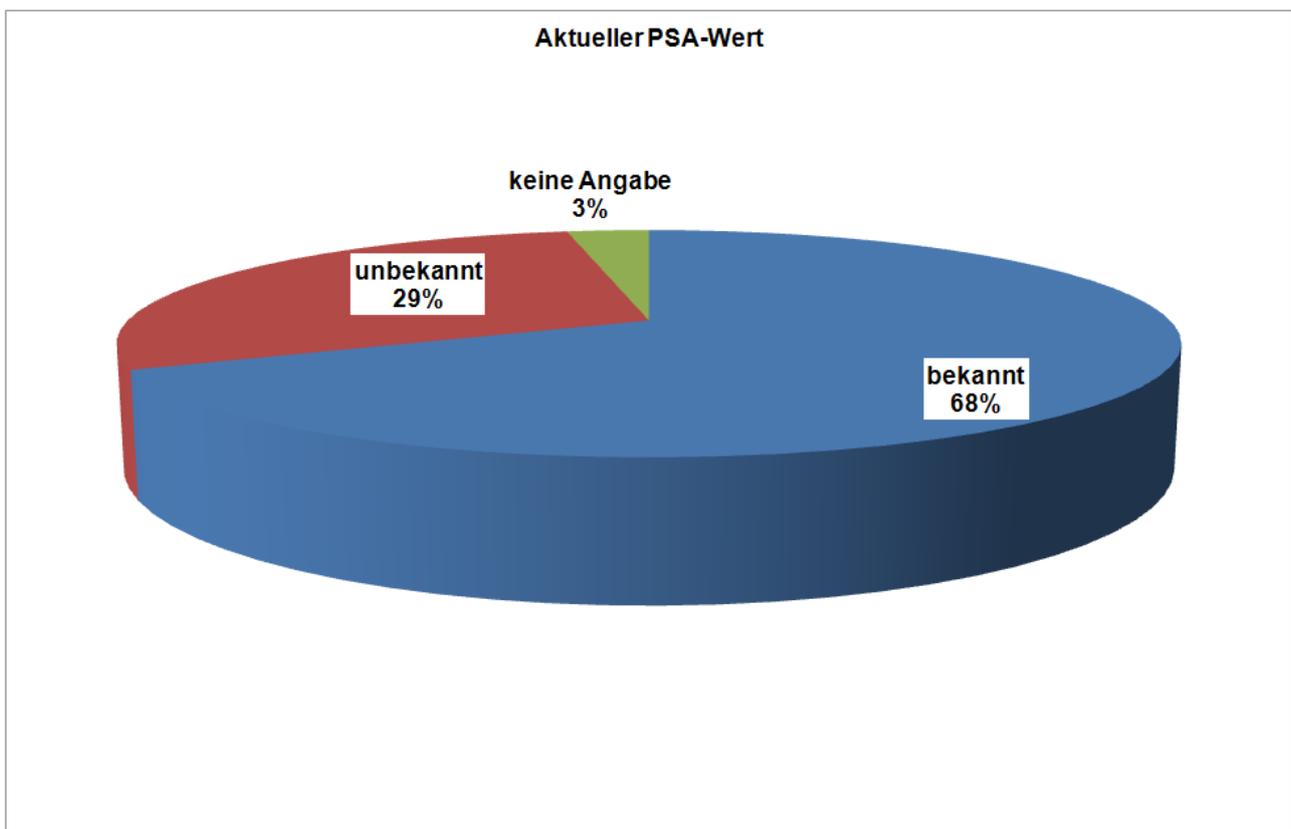


ABBILDUNG 23: KENNNTNIS ÜBER AKTUELLEN PSA-WERT

#### 4.2.9. Aktueller PSA-Wert

Von den Patienten, die ihren aktuellen PSA-Wert kannten, war die Laborwerteverteilung, wie folgt:

Erfreulicherweise lag der PSA-Wert bei 32 (71,1%) der Befragten unter der Nachweisgrenze bzw. unter 0,03 ng/ml und bei 9 Patienten (20%) war der PSA-Wert zwischen 0,03-0,1 ng/ml. Bei 3 Patienten (6,6%) war der PSA-Wert zwischen 0,1-0,5 ng/ml. Bei einem Patienten betrug der PSA-Wert 1,06 ng/ml.

Die Patienten mit PSA-Werten unter der Nachweisgrenze bzw. unter 0,1 ng/ml wurden nicht weiter untersucht.

Bei den drei Patienten mit den PSA-Werten zwischen 0,1-0,5 ng/ml wurde nochmals eine gesonderte Nachuntersuchung durchgeführt. Bei einem Patienten ließen sich keine weiteren Daten erheben. Bei einem Patienten (radikale Prostatektomie im Jahre 1997) erfolgten von 2006 bis 2007 PSA-Wert-Kontrollen zwischen 0,32-0,43 ng/ml, dann wurde eine Radiatio der Prostataloge durchgeführt. Nach der Bestrahlung war der PSA-Wert deutlich gesunken (< 0,04 ng/ml). Der dritte Patient mit postoperativen PSA-Werten zwischen 0,1-0,5 ng/ml hatte über drei Jahre (2004-2007) relativ konstante PSA-Werte zwischen 0,3 und 0,48 ng/ml. Dann wurde mit dem LH-RH-Agonisten Trenantone als Hormontherapie begonnen. In den folgenden 2 Jahren (bis 2009) unter Hormontherapie war der PSA-Wert stets zwischen 0,43 und 0,56 ng/ml.

Auch der Patient mit einem PSA-Wert über 1 ng/ml wurde weiter nachbeobachtet. Der vom Patienten angegebene PSA-Wert von 1,06 ng/ml stieg innerhalb von zweieinhalb Jahren kontinuierlich auf 2,42 ng/ml im Jahr 2009 an, ohne dass bisher eine weitere Therapie eingeleitet wurde.

<b>Autor</b>	<b>PSA-Wert unter der Nachweisgrenze bzw. &lt; 0,03 ng/ml</b>	<b>PSA-Wert 0,03-0,1 ng/ml</b>	<b>PSA-Wert 0,1-0,5 ng/ml</b>	<b>PSA-Wert &gt; 1 ng/ml</b>
Eigene Analyse (2009)	71,1%	20%	6,6%	2,2%

**TABELLE 4: AKTUELLE PSA-WERTE DER BEFRAGTEN**

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemeines

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, teils auch fragebogengestützte Analyse. Sie wurde anhand der Daten von 122 Patienten mit Prostatakarzinom erhoben, welche sich in den Jahren von 1986 bis 2005 an der Urologischen Klinik des Saarlandes einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Die vergleichsweise geringe Anzahl des Kollektivs (n=122) ist Folge der Einschlusskriterien. Es sind nur Patienten eingeschlossen worden, die mit einer radikalen Prostatektomie bei Prostatakarzinom behandelt wurden, prätherapeutisch einen PSA-Wert von  $\leq 4\text{ng/ml}$  zeigten und keine Vorbehandlung, z.B. in Form von neoadjuvanter Hormontherapie vor der PSA-Wert-Bestimmung erhielten.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, den Krankheitsverlauf von diesen, in kurativer Absicht behandelten Prostatakarzinompatienten zu verfolgen, ihre aktuelle Krankheitssituation sowie das Überleben zu eruieren und zu diskutieren.

### 5.2. Deskriptiver Teil

#### *5.2.1. Fragebogenresonanz, Größe des Patientenkollektivs und Zeitraum der Operationen*

Von 121 Patienten, an die Fragebögen verschickt wurden (ein Patient war bekanntlich zu Beginn der Evaluation schon verstorben), antworteten 66 Patienten. Daraus ergibt sich eine Resonanz von 55,9%. Subtrahiert man die Anzahl der Briefe, die ungesehen von der Post bzw. von Angehörigen mit der Antwort „Patient verstorben“ zurückgeschickt wurden, ergibt sich eine Resonanz der verwertbaren Rückantworten von 67,4%. Mit 51% Rückantworten wies die Studie von LITWIN (2001), in der ebenfalls Fragebögen an Patienten mit radikaler Prostatektomie verschickt wurden, eine ähnliche Resonanz auf. Wie der Tabelle 5 zu entnehmen und wie nicht anders zu erwarten, sind im Literaturvergleich allerdings sehr unterschiedliche prozentuale Angaben zu finden.

Die Gründe für nicht beantwortete Fragebögen dürften sehr verschieden sein. Zum einen waren 64,5% der Patienten zum Zeitpunkt der eigenen Befragung über 70 Jahre alt, so dass zumindest bei einem Teil eine eingeschränkte kognitive und physische Leistungsfähigkeit angenommen werden kann, welche eine Beantwortung des Fragebogens nicht ermöglichte. Zum anderen stellen gerade Fragen z. B. nach Urinverlust ein Preisgeben von sehr persönlichen Informationen dar, wozu nicht jeder Patient bereit ist. Ein Teil der Patienten war zum Zeitpunkt der Befragung bereits verstorben, so dass auch hier keine Daten, auch nicht von Angehörigen, übermittelt wurden. Andere Patienten wechselten

zwischenzeitlich nach der Operation ihren Wohnort, so dass die aktuellen Adressen trotz intensivster Recherche nicht zu ermitteln waren.

Autor	Anzahl der Patienten mit RP (Methode der Datenerhebung)	Resonanz (Anzahl der ausgewerteten Patientendaten (in Prozentangaben))	Zeitraum der Operationen
Bates (1998)	89 (Fragebogen)	83 (93%)	1987 bis 1994
Rabbani (2000)	314 (Interview)	202 (64%)	1993 bis 1996
Kao (2000)	1396 (Fragebogen)	1069 (77%)	1962 bis 1997
Stanford (2000)	1291 (Interview, longitudinale Studie, Patienten aus 6 geographischen Regionen der USA)	./.	1994 bis 1995
Litwin (2001)	484 (Fragebogen, longitudinale Studie)	247 (51%)	1994 bis 1999
Arai (2001)	638 (Krankenaktenrecherche)	./.	1991 bis 1998
Pietrow (2001)	604 (Fragebogen)	510 (84%)	1991 bis 1998
Hollenbeck (2003)	896 (Fragebogen)	672 (75%)	1995 bis 1999
Kern (2004)	1108 (Fragebogen)	733 (66%)	1971-2003
Dalkin (2006)	(Fragebogen: Medical Outcomes Study Short Form (SF-36))	nach einem Jahr: 90% nach zwei Jahren: 82%	1999-2005
Eigene Analyse (2009)	121 (Fragebogen)	66 (55,9%)	1986-2005

**TABELLE 5: ANZAHL DER PATIENTEN MIT RADIKALER PROSTATEKTOMIE BEZOGEN AUF DIE ANZAHL DER ZUR AUSWERTUNG VERWENDETEN DATEN SOWIE DEN ZEITRAUM DER OPERATIONEN (./. = KEINE ANGABE)**

Von Interesse zum Vergleich der Daten ist außerdem die Gesamtanzahl der Befragten innerhalb einer Studie sowie der Zeitraum, in dem die Operationen erfolgten (Tab. 5). Mit 66 ausgewerteten

Patientendaten kann die Anzahl der zur Auswertung benutzten Fragebögen aus der eigenen Analyse mit denen von BATES (1998) verglichen werden (siehe Tabelle 3). In den Studien von LITWIN (2001), ARAI (2001) (n=638), PIETROW (2001) (n=510), HOLLENBECK (2003) (n=672) und RABBANI (2000) wurden dagegen größere Patientenkollektive zur Auswertung verwendet. KAO (2000) und STANFORD (2000) arbeiteten sogar mit mehr als 1000 Patientendaten. Die geringe Patientenanzahl in der eigenen Arbeit ist zu erklären und Ausdruck der Seltenheit von Patienten dieser Subgruppe. Die oben genannten Studien basieren nicht auf der eigens gewählten Einschränkung des initialen PSA-Werts auf  $\leq 4\text{ng/ml}$ .

Die Zeitspannen, in denen die Operationen erfolgten, waren ebenso variabel und lagen meist zwischen ein und sieben Jahren, während bei KAO (2000), KERN (2004) und in der eigenen Studie deutlich längere OP-Zeiträume berücksichtigt wurden. Und gerade diese Langzeitnachbeobachtungen (von bis zu 15 Jahren) sind auf Grund der Tumorbiologie des Prostatakarzinoms von besonderem Interesse.

Vergleichsdaten für das eigene Patientenkollektiv (prätherapeutischer PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$ ), welche auch Fragebogennachuntersuchungen durchführten, sind in der Literatur nicht zu finden. Jedoch gibt es durchaus Arbeiten, die Patienten untersuchen, welche ein Prostatakarzinom mit initialem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  aufweisen. Die Daten der Patienten dieser Studien waren allerdings auch nur partiell mit den eigenen vergleichbar, denn nur ein Teil erhielt eine radikale Prostatektomie, bei anderen wurde nur der transrektale Ultraschall bzw. die Biopsien berücksichtigt (siehe Tab. ). Die Studien von PEPE (2007) mit 109 Patienten (prätherapeutischer PSA-Wert von  $\leq 4\text{ng/ml}$  bei diagnostiziertem Prostatakarzinom) und die Studie von BADER (2004) mit 127 Patienten (prätherapeutischer PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  und mit einer radikalen Prostatektomie behandelt) hatten ähnliche Patientenzahlen wie die eigene Arbeit (n=122).

Die Studie von AHYAI (2007), in der Patienten mit initialem PSA-Wert von  $\leq 4\text{ng/ml}$  und unauffälliger digital rektaler Untersuchung eine ultraschallgesteuerte transrektale Biopsie erhielten, beinhaltet 200 Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde. In dieser Studie wurden allerdings keine weiteren Angaben zur Therapie gemacht.

Eine größere Anzahl mit 510 Patienten, deren PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  betrug, findet man in der Studie von SHAYEGAN (2005), in der Patienten untersucht wurden, die eine radikale Prostatektomie als Therapie erhielten.

Die Zeitspannen waren auch bei diesen Arbeiten unterschiedlich und betragen bei AHYAI (2007) acht Jahre, bei BADER (2004) 12 Jahre und bei SHAYEGAN (2005) 17 Jahre (siehe Tab. 6).

Es zeigt sich schon an Hand dieser wenigen genannten Kriterien, dass die Vergleichsliteratur zum Teil sehr unterschiedliche Kollektive (sowohl in der Anzahl der Patienten, als auch im

Nachbeobachtungszeitraum) analysiert. Dies liegt sicher auch an unterschiedlichen Nachbeobachtungsverfahren (Fragebogen, Interview, Krankenaktenrecherche), zum anderen an unterschiedlichen Nachbeobachtungs-Zeiträumen, wie der Tab. zu entnehmen ist. Diese Problematik wird übrigens bei den weiteren Analysen in der Folge noch deutlicher.

Autor	Anzahl der Patienten mit PSA-Wert $\leq$ 4ng/ml	Zeitraum der Operationen/Untersuchungen
Bader (2004)	127	1989 bis 2001
Shayegan (2005)	510	1987 bis 2004
Pepe (2007)	109	./.
Ahyai (2007)	200	1997-2005
Eigene Analyse (2009)	122	1986-2005

**TABELLE 6: ANZAHL DER PATIENTEN MIT PSA-WERT  $\leq$  4NG/ML BEZOGEN AUF DEN ZEITRAUM DER OPERATIONEN/UNTERSUCHUNGEN (./. = KEINE ANGABE)**

### 5.2.2. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Das Durchschnittsalter der eigenen Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei 63,4 Jahren mit einem Range von 42,3 bis 77,7 und einem Median von 64,4 Jahren. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den anderen Studien (siehe Tabelle 7).

Mit den zitierten Literaturangaben ist zu erkennen, dass kaum vergleichbare Daten zu dem hier analysierten Patientenkollektiv mit einem prätherapeutischen PSA-Wert  $\leq$  4ng/ml vor radikaler Prostatektomie ohne Vorbehandlung zu finden waren.

Auch im eigenen Kollektiv sind die meisten Patienten zwischen 60 und 70 Jahren, die Altersdekade, die allgemein in der Literatur zu finden ist. Allerdings sind doch auch in der eigenen Arbeit etwa ein Viertel der Pat. jünger als 60 Jahre; gerade diese sind im Follow up besonders interessant, um Daten zu den Überlebensraten und der Lebensqualität herausfinden zu können.

Autor	Altersverteilung (Jahre)	Range (Jahre)	median (Jahre)
Shayegan (2005)	./.	37 bis 77	60
Ahyai (2007)	./.	37 bis 83	65
Eigene Analyse (2009)	40 bis 50 4,1% 50 bis 60 18,9% 60 bis 70 59,8% >70 13,1%	42,3 bis 77,7	64,4

**TABELLE 7: ALTERSVERTEILUNG, RANGE UND MEDIAN DER EIGENEN DATEN IM VERGLEICH MIT ERGEBNISSEN ANDERER STUDIEN VON PATIENTEN MIT PROSTATAKARZINOM UND INITIALEM PSA-WERT  $\leq 4$  NG/ML (./. = KEINE ANGABE)**

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass es zwar wenig vergleichbare Daten zur Altersverteilung bei Patienten mit Prostatakarzinom und prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml gibt, sich jedoch wohl keine großen Unterschiede bei den Vergleichsdaten bezüglich des Alters der Patienten aufzeigen lassen.

### 5.2.3. Prostatakarzinom-Stadienverteilung

#### 5.2.3.1. Tumorausdehnung

Ein wichtiger Punkt dieser Arbeit ist der Vergleich der Tumorausdehnung der untersuchten Subgruppe (prätherapeutischer PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml ohne neoadjuvante Vorbehandlung) mit anderen Literaturangaben.

Bei den Tumorstadien der prostatektomierten Patienten wiesen im eigenen Kollektiv etwa 2/3 der Patienten ein pT2 Stadium auf; ein pT3 Stadium fand sich in 26,2%. Demgegenüber lag ein pT1-Stadium nur in 6,6% und ein pT4-Stadium wurde in keinem Fall beobachtet (siehe Tab. 8 bzw. Ergebnisteil Kap. 3.1.).

Der Vergleich mit Studien von Patienten mit Prostatakarzinom und initialen PSA-Werten  $\leq 4$  ng/ml ist in Tab. zusammengefasst.

Die Studie von PEPE (2007) hat mit 70,8% für das pT1- und pT2-Stadium sowie 29,1% beim pT3 Stadium fast gleiche Werte wie die eigene Arbeit, auch wenn bei der Studie von PEPE (2007) pT1- und pT2-Stadien nicht differenziert betrachtet wurden.

BADER (2007) hat mit 34,64% ≥ pT3-Stadium einen um 8% höheren Anteil dieser Tumoren als die eigene Untersuchung.

Die Analyse von SHAYEGAN (2005) weicht stärker von den Ergebnissen der eigenen Arbeit ab, da diese Studie z.B. für das pT3-Stadium nur 2% Patienten aufweist (siehe Tab. ). Dies könnte man damit erklären, dass bei SAHAYEGAN (2005) das Einschlusskriterium für die weiterführende Diagnostik nur der PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml war, bei BADER (2004) jedoch wurde die Diagnostik mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls zumeist wegen auffälliger digital-rektaler Untersuchung eingeleitet. Somit ist davon auszugehen, dass es sich bei BADER (2004) häufiger um fortgeschrittenene Tumoren handelt als in der Studie von SHAYEGAN (2005). Dies würde die Differenzen bezüglich des pT3-Stadiums erklären.

Autor	pT1	pT2	pT3	pT4
Pepe (2007)	70,8%		29,1%	./.
Shayegan (2005)	37%	61%	2%	./.
Bader (2004)	./.	./.	34,64%	
Eigene Analyse (2009)	6,6%	64,8%	26,2%	0%

**TABELLE 8: VERGLEICH DER PT-STADIEN MIT ANDEREN STUDIENERGEBNISSEN (./. = KEINE ANGABE)**

Da nur wenige Datenvergleiche mit den eigenen Patienten-Einschlusskriterien vorhanden sind, liegt der Vergleich nahe, Arbeiten, die Patienten mit radikaler Prostatektomie analysierten, bei denen keine Einschränkung in Bezug auf den PSA-Wert erfolgte, zu vergleichen; hier fällt Folgendes auf: Ähnliche Werte für die pT-Stadien findet man in der Analyse von PIETROW (2001) (siehe Tab. 9). Die Studie von CATALONA (1999) und die Untersuchung von HOLLENBECK (2003) haben einen geringgradig höheren Anteil an nicht-organbegrenzten Tumoren als die eigene Analyse (siehe Tab. ). Demgegenüber beschreibt WALSH (2001) mit 81% einen wesentlich größeren Anteil von pT1- oder pT2-Tumoren, dies liegt an den strengen Einschlusskriterien in diesem Kollektiv.

Die Kriterien umfassten bei WALSH (2001) folgende Punkte: die Patienten stellten sich schon präoperativ freiwillig für die weitere Nachbeobachtung zur Verfügung, sie mussten präoperativ kontinent sein, durften nicht an erektiler Dysfunktion leiden und mussten einen Sexualpartner haben.

Somit waren auch nur Patienten zwischen 30 und 67 Jahren in der Studie. Dies führte sicherlich dazu, dass gerade ältere Patienten und Patienten mit einem höheren Risiko für fortgeschrittene Tumoren nicht in der Studie berücksichtigt wurden, und daher eher Patienten in einem frühen Stadium ihrer Prostatakarzinomerkrankung in dieser Arbeit nachbeobachtet wurden.

STEPHENSON (2009) hat mit nur 1% im pT3-Stadium den geringsten Anteil an fortgeschrittenen Tumoren. Allerdings waren hier auch die PSA-Werte ´nur` zwischen 4,4 ng/ml und 8,1ng/ml und die Patienten waren zwischen 55 und 65 Jahren alt, so dass auch hier, wie bei WALSH (2000) keine ´älteren` Patienten vorhanden waren. Die Auswahl der Patienten bei STEPHENSON (2009) spricht sehr dafür, dass dort eher anhand der PSA-Wert-Erhöhung bzw. –Veränderung die Indikation zum transrektalen Ultraschalls bzw. dann zur radikalen Prostatektomie gestellt wird, als anhand einer auffälligen digital-rektalen Untersuchung. Dies würde dann auch den geringen Anteil an fortgeschrittenen Prostatakarzinomen erklären, welche ja eher in der digital-rektalen Untersuchung zu erkennen wären.

Außer im Vergleich mit der Studie von STEPHENSON (2009) und WALSH (2000) (s.o.) zeigt sich beim eigenen Patientenkollektiv, in dem nur Patienten mit einem initialen PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  ohne jegliche neoadjuvante Behandlung analysiert wurden, dass weniger organüberschreitende Prostatakarzinome vorhanden waren als in den Studien, die Patienten mit radikaler Prostatektomie und jedweden initialen PSA-Wertes, untersuchten. Je nach Studie lag dieser Unterschied zwischen 5 und fast 17%! Dies könnte gedeutet werden, dass es sich bei Patienten, die ein Prostatakarzinom mit initialem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  haben, häufiger um lokal begrenzte Prostatakarzinome handelt, obgleich immerhin in der eigenen Analyse etwa 1/4 der Patienten ein organüberschreitendes Prostatakarzinom hatten (siehe Tab. 9).

<b>Autor</b>	<b>pT1</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4</b>
Catalona (1999)	64%		36%	./.
Walsh (2000)	81%		11%	1,5%
Pietrow (2001)	./.	68%	31,5	0,5%
Hollenbeck (2003)	62%		37%	
Kern (2004)	2,7%	44,2%	43,1%	1,2%

Stephenson (2009)	68%	31%	1%	0%
Eigene Analyse (2009)	6,6%	64,8%	26,2%	0%

**TABELLE 9: TUMORAUSDEHNUNG (PT-STADIEN) IM VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN (./. = KEINE ANGABE)**

Bei den Studien ohne Einschränkung bezüglich des PSA-Werts lag der Anteil der pT3 und pT4-Prostatakarzinome zwischen 1% und 43,1% und war damit sehr variabel (siehe Tab. 9).

Die eigenen Ergebnisse liegen mit 26,2% für das pT3-Stadium in diesem o.g. prozentualen Bereich der Vergleichsdaten. Es zeigen sich folglich in der eigenen Analyse keine `Extremwerte`.

Zudem ist anzumerken, dass PEPE(2007), SHAYEGAN (2005) und die eigene Arbeit keine pT4-Stadien bei den Prostatakarzinomen beschrieben haben, diese jedoch bei den Studien ohne Einschränkung des PSA-Wertes mit Anteilen zwischen 0,5% und 1,5% gefunden wurden (Ausnahme: STEPHENSON (2009)). Es handelt sich bei diesen Prozentangaben nur um unwesentliche Unterschiede zur eigenen Analyse einer „Subgruppe“.

BERGLUND (2009) verglich die Daten seiner Patienten mit PSA-Werten < 2,5ng/ml und Patienten mit PSA-Werten  $\geq$  2,5ng/ml vor Therapie mit radikaler Prostatektomie. Ein interessantes Ergebnis ergab diese Analyse der Untergruppe der Patienten mit PSA-Werten < 2,5 ng/ml: Während die Patienten mit einem PSA-Wert von 0,6-2,5 ng/ml ein organüberschreitendes Prostatakarzinom in nur 15% der Fälle hatten, wiesen die Patienten, deren präoperativer PSA-Wert  $\leq$  0,5ng/ml betrug, in 33% ein pT-Stadium  $\geq$  3 auf. Dies könnte man interpretieren, dass Prostatakarzinome mit besonders niedrigen PSA-Wert eventuell ein aggressiveres Wachstum als Karzinome mit PSA-Werten von 0,5 bis 2,5 ng/ml aufweisen. Das würde dann u.U. bedeuten, dass je niedriger der PSA-Wert ist, desto häufiger könnte ein Prostatakarzinom im pT3- oder pT4-Stadium vorliegen (Tab. 10).

Diese Interpretation wird von der eigenen Analyse gestützt; in dieser zeigten Patienten mit Prostatakarzinom einen pT3-Tumor bei einem PSA-Wert von 0,5-2,5 ng/ml in 20,4% der Fälle, bei PSA-Werten zwischen 0,5-1,0 ng/ml in 25%, jedoch bei einem PSA-Wert  $\leq$  0,5 ng/ml sogar in 40% der Fälle.

Diese vorliegenden Befunde lassen zwei Schlussfolgerungen zu: dass der PSA-Wert alleine nicht ausreicht, das Risiko zu beurteilen, ob ein Patient an einem Prostatakarzinom überhaupt erkrankt ist, und dass zweitens gerade bei Patienten mit sehr niedrigem PSA-Wert durchaus eher ein Tumor mit einem organüberschreitenden Karzinom vorliegen kann.

Autor	pT1	pT2	pT3	pT4
Berglund (2009) (PSA-Wert:0,6-2,5 ng/ml)	./.		15%	
Berglund (2009) (PSA-Wert:≤ 0,5 ng/ml)	./.		33%	
Eigene Analyse (2009) (PSA-Wert 0,5-2,5 ng/ml)	6,1%	79,6%	20,4%	0%
Eigene Analyse (2009) (PSA-Wert 0,5-1,0 ng/ml)	0%	75%	25%	0%
Eigene Analyse (2009) (PSA-Wert ≤ 0,5 ng/ml)	10%	50%	40%	0%

TABELLE 10: VERGLEICH DER PT-STADIEN MIT STUDIE VON BERGLUND (2009) (./. = KEINE ANGABE)

#### 5.2.3.2. Lymphknotenstatus

Die Angaben zur Häufigkeit der Lymphknotenmetastasierung schwanken in Abhängigkeit vom behandelten Kollektiv und von der Technik der pelvinen Staging-Lymphadenektomie erheblich (siehe Tab. 11)

Bei der eigenen Untersuchung gab es 2 Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN1), was 1,6% entspricht. Von 2,4% konnte der pN-Status nicht mehr eruiert werden und 96% der Patienten hatten keine Lymphknotenmetastasen (pN0).

Es konnte für das Patientenkollektiv mit prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml keine Vergleichsliteratur gefunden werden. In den Literaturangaben, in denen es keine Einschränkung bezüglich des PSA-Werts gibt, wird in fast allen Literaturangaben wesentlich höhere Anteile von Patienten mit Lymphknotenmetastasen (zwischen 4,9 % bei BOORJIAN (2007) und 26,2% bei HEIDENREICH (2002) angegeben.

In der Arbeit von MEEKS (2009), in der Patienten untersucht wurden, deren prätherapeutischer PSA-Wert  $\leq 2,5$  ng/ml betrug, hatte kein Patient Lymphknotenmetastasen.

Die hohen Prozentangaben bei BADER (2003) (keine Einschränkung bezüglich des PSA-Werts in dieser Studie von BADER) und HEIDENREICH (2002) in Bezug auf Lymphknotenmetastasen könnten eventuell auch Folge der ausgedehnten Lymphknotenentnahme in diesen Analysen sein. Zudem kann eine exaktere pathologische Aufarbeitung der Präparate als Ursache möglich sein.

Es kann zumindest an Hand der eigenen Analyse angenommen werden, dass Patienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml eine geringe Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen haben, v. a. im Vergleich zu Patienten mit höheren PSA-Werten, auch wenn in der eigenen Arbeit ungefähr ein Viertel als pT3-Tumoren eingestuft sind. Eine statistische Aufarbeitung ist bei den genannten kleinen Fallzahlen aber für eine konsekutive sinnvolle Interpretation auch nicht weiterführend.

<b>Autor</b>	<b>Lymphknotenmetastasen</b>	<b>Ausdehnung der Lymphknotenentnahme</b>
Boorjian (2007)	4,9%	Bilaterale pelvine Lymphknoten (keine genaueren Angaben)
Liang Cheng (2001)	9,3%	./.
Daneshmand (2004)	12,1%	Iliakale (von der Bifurkation der Vena iliaca communis bis zum Cloquet-Lymphknoten) und Lymphknoten der Fossa obturatoria
Bader (2003)	25%	Lymphknoten entlang der Arteria iliaca externa (von der Bifurkation der Arteria iliaca communis bis Arteria circumflexa ilium profunda), der Fossa obturatoria, der Arteria iliaca interna und soweit möglich entlang der Vena iliaca interna

Autor	Lymphknoten- metastasen	Ausdehnung der Lymphknotenentnahme
Heidenreich (2002)	26,2%	Ausgedehnte pelvine Lymphadenektomie: kraniale Begrenzung: Aortenbifurkation; kaudale Begrenzung: Vena circumflexa ilium profunda; laterale Begrenzung: Vena iliaca externa; mediale Begrenzung: Ureter
Meeks (2009) (PSA- Wert $\leq 2,5$ ng/ml)	0%	./.
Eigene Analyse (2009)	1,6%	./.

TABELLE 11: HÄUFIGKEIT VON LYMPHKNOTENMETASTASEN IM VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN

### 5.2.3.3. Grading

Wie in Kap. 2.2.6 erwähnt, können Prostatakarzinome in Bezug auf ihren Differenzierungsgrad unterschiedlich beurteilt werden. Früher wurde häufig das Grading von G1 bis G3 zur Beurteilung herangezogen. Heutzutage wird zumindest in Deutschland das Gleason-Grading bevorzugt, um ein Prostatakarzinom zu klassifizieren. Da in dieser Arbeit die Nachbeobachtung über einen sehr langen Zeitraum erfolgte, finden sich hier beide Klassifikationen.

#### 5.2.3.3.1. Grading in G1-G3 Prostatakarzinome

Von 34 Patienten war ein Grading von G1-G3 zu eruieren; es handelt sich um Ergebnisse, die alle aus Operationszeitpunkten vor 1997, die meisten hiervon sogar vor 1993, stammen.

Bezüglich des Gradings in G1-3 Prostatakarzinome fehlen für das eigene Patientenkollektiv (mit initialem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml) vergleichbare Literaturangaben.

Berücksichtigt man als Vergleichsanalyse Daten zur radikalen Prostatektomie ohne Einschränkung bezüglich des PSA-Werts, so zeigt sich z.B. bei der Studie von LUXEMBURGER (1999) mit 82,8% mäßig differenzierten (G2) Tumoren und 9,3% undifferenzierten (G3) Tumoren ein wesentlich kleinerer Anteil von undifferenzierten Tumoren als in der eigenen Untersuchung. KLEINSCHMIDT (1991) hat mit 63,9% mäßig differenzierten Tumoren und 24,5% undifferenzierten Tumoren im Vergleich zu unserer Analyse ähnliche Prozentanteile.

Auf Grund der höheren Anteile von undifferenzierten Tumoren im eigenen Patientenkollektiv, könnte daraus geschlossen werden, dass Prostatakarzinome mit einem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml eventuell häufiger zu undifferenziertem Wachstum neigen, als Prostatakarzinome mit höheren PSA-Werten. Zu beachten

ist jedoch, dass es sich hier auch um einen `Fehler der kleinen Zahlen` handeln könnte (geringe Anzahl der Patienten).

<b>Autor</b>	<b>G1</b>	<b>G1-2</b>	<b>G2</b>	<b>G2-3</b>	<b>G3</b>
Kleinschmidt (1991)	./.	./.	63,9%	./.	24,5%
Luxemburger (1999)	./.	./.	82,8%	./.	9,3%
Eigene Analyse (2009)	8,8%	2,9%	44,1%	8,8%	29,4%

**TABELLE 12: GRADING VON G1-G3 IM VERGLEICH MIT ANDEREN LITERATURANGABEN**

#### 5.2.3.3.2. Gleason-Grading

Bei 69 Patienten war ein Gleason-Grading zu eruieren. Von diesen hatten die meisten Patienten eine Gleason-Summe von 7 (47,8%) bzw. von 6 (40,6%) (siehe Abbildung 8).

AHYAI (2007) berichtete in Bezug auf einen Gleason-Summen-Score von 7 und höher über einen wesentlich geringeren Anteil als die eigene Analyse (siehe Tab. 13). Dies liegt jedoch am ehesten daran, dass bei AHYAI (2007) nur Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden, bei denen Biopsien mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls entnommen wurden. Diese Patienten hatten initial PSA-Werte  $\leq 4$  ng/ml und eine unauffällige digital-rektale Untersuchung. Es ist davon auszugehen, dass sich bei eventuell erfolgter Prostatektomie und histologischer Aufarbeitung des gesamten Präparats, noch höhere Gleason-Scores zeigen würden.

PEPE (2007) hat mit 41% Anteil einer Gleason-Summe  $\geq 7$  zwar immer noch einen geringeren, aber durchaus ähnlichen Anteil, im Vergleich mit der eigenen Arbeit.

Bei MEEKS (2009) wiesen 26% der Patienten eine Gleason-Summe  $\geq 7$  auf. Hier wurden jedoch nur Patienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert  $\leq 2,5$  ng/ml untersucht.

Problematisch für die Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass die untersuchten Kollektive sehr unterschiedlich sind. Verglichen werden, wie oben bereits erwähnt, Gleason-Summen nach radikaler Prostatektomie und solche nach Biopsien. Dies könnte auch die unterschiedlichen Ergebnisse, zumindest teilweise, erklären (siehe Tab. 13).

<b>Autor</b>	<b>Gleason-Summen Score <math>\geq 7</math> ng/ml</b>
Ahyai (2007)	20,5%
Pepe (2007)	41%
Meeks (2009)	26%
Eigene Analyse (2009)	56,5%

**TABELLE 13: GLEASON-SUMMEN-SCORE IM VERGLEICH MIT ANDEREN LITERATURANGABEN**

Bei SHAYEGAN (2005) wiesen 12% der Patienten für den Gleason 1 Score einen Wert von  $\geq 4$  auf, was nur der Hälfte der Patienten im eigenen Kollektiv entspricht (siehe Tab 14).

<b>Autor</b>	<b>Gleason 1 <math>\geq 4</math></b>
Shayegan (2005)	12%
Eigene Studie (2009)	23,2%

**TABELLE 14: GLEASON 1  $\geq 4$  IM VERGLEICH MIT STUDIE VON SHAYEGAN (2005)**

Vergleicht man Literaturangaben zu Patienten mit radikaler Prostatektomie ohne Einschränkung bezüglich des PSA-Werts, so erhält man bei dem Vergleich der Gleason-Summe  $\geq 7$  Prozentanteile (siehe Tab. 15) zwischen 34,8% und 60%. Die Ergebnisse der eigenen Analyse liegen also mit 56,5% in diesem Bereich der Vergleichsdaten.

<b>Autor</b>	<b>Gleason-Summen-Score <math>\geq 7</math></b>
San Francisco (2003) (nur pT1- und pT2-Stadium)	34,8%
Müntener (2007)	37,7%
Mian (2006)	53,3%
Cohen (2008)	60%
Eigene Studie (2009)	56,5%

**TABELLE 15: GLEASON-SUMMEN-SCORE  $\geq 7$  IM VERGLEICH ZU ANDEREN LITERATURANGABEN**

#### 5.2.3.4. PSA-Wert vor radikaler Prostatektomie (zwischen 0 und 4 ng/ml)

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit besteht bekanntlich nur aus Patienten, deren prätherapeutischer PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml betrug und die keine neoadjuvante Vorbehandlung erhalten hatten. Untergliedert man die PSA-Werte weiter, zeigt sich, dass der größte Anteil mit 40,2% einen prätherapeutischen PSA-Wert von 3-4 ng/ml hatte. Den kleinsten Anteil mit 13,1% bildeten Patienten, deren initialer PSA-Wert  $\leq 1$  ng/ml war.

Die prozentuale Verteilung der PSA-Werte ist bei AHYAI (2007) nahezu identisch (siehe Tabelle 16)

Autor	PSA-Wert: 0-1 ng/ml	PSA-Wert: 1-2 ng/ml	PSA-Wert: 2-3 ng/ml	PSA-Wert: 3-4 ng/ml
Ahyai (2007)	15,7%	15%	25,7%	43,5%
Eigene Analyse (2009)	13,1%	24,6%	22,1%	40,2%

**TABELLE 16: VERGLEICH DER ANTEILE DER PRÄTHERAPEUTISCHEN PSA-WERTE MIT DATEN VON AHYAI (2007)**

Es zeigt sich also, dass knapp die Hälfte der Patienten mit Prostatakarzinom und prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml einen PSA-Wert zwischen 3 und 4 ng/ml aufweisen und PSA-Werte zwischen 0 und 1 ng/ml mit etwa 15% eher selten sind. Als eventuelle Fehlerquelle ist hier die Genauigkeit der Laborwertbestimmung zu sehen. Denn es kann durchaus sein, dass Werte, die knapp unter 4 ng/ml liegen, bei einer erneuten Messung gerade 4ng/ml betragen und dann nicht mehr in dieser Analyse berücksichtigt würden. Aufgrund der Angaben in der eigenen Datenbank bzw. der Recherchen in den Krankenakten sind allerdings hierzu keine weiteren aufklärenden Informationen zu finden gewesen.

#### 5.2.3.5. Neoadjuvante Hormontherapie

Lediglich ein Patient unserer Studie wurde nach Bestimmung des initialen PSA-Wertes von 3,9 ng/ml noch vor radikaler Prostatektomie mit einer Hormontherapie neoadjuvant vorbehandelt. Aus den Akten war der Grund dieser Therapie nicht zu entnehmen. Eine mögliche Ursache für die Hormontherapie könnte der damals zu überbrückende Zeitraum von einem halben Jahr zwischen positiver digital-rektaler Untersuchung und radikaler Prostatektomie gewesen sein.

Wohl auch auf Grund dieser untypischen Vorgehensweise bei Patienten mit PSA-Werten  $\leq 4$  ng/ml existiert hierzu keine vergleichbare Literatur.

#### 5.2.3.6. *Orchiektomie*

Bei 20,5% der Patienten der eigenen Analyse wurde zusätzlich zur radikalen Prostatektomie intraoperativ oder unmittelbar postoperativ (innerhalb von wenigen Tagen nach Bekanntwerden des histopathologischen Befundes der Prostatektomiepräparate) im Stadium pT3 bis pT4 bzw. im pN+-Stadium eine Orchiektomie durchgeführt. Die sofortige postoperative Hormontherapie wurde bis zum Jahr 2000 durchgeführt, aber mit Übernahme der Klinikleitung durch Prof. Stöckle nicht mehr routinemäßig fortgeführt.

Für das eigene Patientenkollektiv mit prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml ohne neoadjuvante Vorbehandlung finden sich hierzu keine vergleichbaren Literaturdaten hinsichtlich eines Vorteils oder Nebenwirkungen bei einem solchen Vorgehen des frühzeitigen Hormonentzugs.

#### 5.2.3.7. *Überlebenskurven nach Kaplan-Meier*

##### 5.2.3.7.1. *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben für das eigene Patientenkollektiv ist in Tab. nochmals dargestellt. Zum Vergleich liegen nur wenige Daten in der Literatur vor.

SHAYEGAN (2005) hat sowohl bei der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, als auch bei der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit höhere Prozentanteile, was einer größeren Überlebenswahrscheinlichkeit entspricht (siehe Tab. 17).

Dies ist sicherlich auch Ausdruck der großen Unterschiede in Bezug auf das pT-Stadium im Vergleich mit der eigenen Analyse. Hier sei daran erinnert, dass bei SHAYEGAN (2005) nur in 2% der Fälle ein pT3-Stadium vorlag, die eigene Arbeit einen Prozentanteil von 26,2% der Tumore im pT3-Stadium aufwies (siehe Tab. 8).

Insgesamt weisen die Patientenkollektive ein sehr gutes Gesamtüberleben auf. Dies könnte bedeuten, dass Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie bei Prostatakarzinom und prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml durchgeführt worden ist, wohl in den allermeisten Fällen 'geheilt' sind bzw. werden können.

Autor	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Shayegan (2005)	./.	98%	89%	./.
Eigene Analyse (2009)	100%	93,5%	79%	62,4%

**TABELLE 17: VERGLEICH DER ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN MIT DEN ERGEBNISSEN VON SHAYEGAN (2005) BEI PATIENTEN MIT PROSTATAKARZINOM UND PRÄTHERAPEUTISCHEM PSA-WERT  $\leq 4$  NG/ML**

### 5.2.3.7.2 Tumorspezifisches Überleben

In der eigenen Arbeit ergaben sich für das Tumorspezifische Überleben die in Tab. dargestellten Wahrscheinlichkeiten. Die von SHAYEGAN (2005) berechnete Tumorspezifische 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit entspricht mit 97% dem Prozentanteil der eigenen Analyse.

Es ist also anzunehmen, dass bei fast allen Patienten mit einem prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  nach einer radikalen Prostatektomie keine wesentliche Einschränkung bezüglich des Überlebens auf Grund des Prostatakarzinoms zu erwarten ist.

Autor	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Shayegan (2005)	./.	./.	97%	./.
Eigene Analyse (2009)	100%	97,9%	97,9%	97,9%

**TABELLE 18: VERGLEICH DER PROZENTANGABEN FÜR DAS TUMORSPEZIFISCHE ÜBERLEBEN MIT DEN ERGEBNISSEN VON SHAYEGAN (2005) BEI PRÄTHERAPEUTISCHEM PSA-WERT  $\leq 4\text{ NG/ML}$**

### 5.2.3.7.3 Progressionsfreies Überleben

Bei der Berechnung des Progressionsfreien Überlebens, zeigte sich in der eigenen Arbeit die in Tab. dargestellte Verteilung:

Beim Progressionsfreien Überleben hatte SHAYEGAN (2005) bei der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit höhere Werte als die eigene Analyse. Dies ist wahrscheinlich wie beim der Gesamtüberlebensanalyse als Folge der geringeren Prozentanteile an Prostatakarzinomen im pT3-Stadium zu deuten (siehe Tab. 19). Summarisch kann aber festgehalten werden, dass das Progressionsfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie (bei initialem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$ ) als gut eingestuft werden kann.

Autor	1-Jahres-Überlebenschance	5-Jahres-Überlebenschance	10-Jahres-Überlebenschance	15-Jahres-Überlebenschance
Shayegan (2005)	./.	92%	88%	./.
Eigene Analyse (2009)	98,1%	86,1%	70,2%	60,3%

**TABELLE 19: VERGLEICH DER PROZENTANGABEN FÜR DAS PROGRESSIONSFREIE ÜBERLEBEN IM VERGLEICH MIT DEN DATEN VON SHAYEGAN (2005) BEI PRÄTHERAPEUTISCHEM PSA-WERT  $\leq 4$  NG/ML**

### 5.3. Spezieller Teil

Um den postoperativen Verlauf bzw. eventuelle postoperative Komplikationen zu erfassen, wurde, wie in Kap. 3.2.1 ausgeführt, ein möglichst leicht verständlicher Fragebogen verfasst und an die Patienten verschickt. Da für dieses Patientenkollektiv (initialer PSA-Wert  $\leq 4$  ng/ml ohne jegliche neoadjuvante Behandlung) keine vergleichbaren Fragebogenuntersuchungen zu finden waren, werden im Folgenden die eigenen Ergebnisse mit denen aus Studien verglichen, in denen Prostatakarzinom-Patienten sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, es jedoch keine Obergrenze bezüglich des PSA-Werts gab.

#### *5.3.1. Allgemeinzustand (AZ) zum Zeitpunkt der Befragung*

Heutzutage wird die Lebensqualität ('Quality of Life') als ein wichtiges Maß für die Ergebnisse der klinischen Forschung und der Patientenversorgung angesehen. Die 'Quality of Life' als subjektive Wahrnehmung einer Person wird beeinflusst durch die körperliche Gesundheit, den psychischen Zustand, den Grad der Unabhängigkeit, die sozialen Beziehungen sowie durch ökologische Umweltmerkmale (WHOQOL-Group 1994). Sie wird aktuell meist mit Hilfe von 'Scores' erfasst (z.B. WHOQOL-100, WHOQOL-BREF, MOS-SF36 Health Survey, EORTC QLQ-C30). Diese Möglichkeiten der Lebensqualitätserfassung kamen jedoch für die eigene Patientenbefragung nicht in Betracht, da diese sowohl teilweise die kognitiven Möglichkeiten der Patienten überstiegen hätten, als auch die Motivation für die Beantwortung der Fragen in vielen Fällen nicht vorhanden gewesen wäre. In diesem Zusammenhang sei nochmals die Resonanz von 56% der Patientenbefragung erwähnt, welche bei Verwendung eines komplizierteren Fragebogens sicherlich noch geringer ausgefallen wäre.

Somit wurde in der eigenen Arbeit die Frage nach dem subjektiven Allgemeinzustand als einfachem Indikator der Lebensqualität genutzt. Hier konnten die Patienten ihren postoperativen Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Befragung mit 'gut', 'mittelmäßig' oder 'schlecht' bewerten.

Die Angaben zum subjektiven Allgemeinzustand sind in Tab. dargestellt. Der Vergleich mit anderen Daten zeigt, dass die Studie von KERN (2004) fast identische Werte ermittelte (siehe Tab. 20). Durchaus vergleichbare Resultate erzielte auch BATES (1998).

Autor	AZ gut	AZ mittelmäßig	AZ schlecht
Bates (1998)	sehr gut: 59% gut: 33%	./.	8%
Kern (2004)	71%	25,8	2,2%
Eigene Studie (2009)	69,7%	24,2%	4,5%

**TABELLE 20: VERGLEICH DES SUBJEKTIVEN ALLGEMEINZUSTANDES MIT DER ARBEIT VON KERN (2004) UND BATES (1998)**

Die insgesamt guten Ergebnisse in Bezug auf den Allgemeinzustand der Patienten, trotz des teilweise höheren Alters der Patienten (64,5% waren über 70 Jahre zum Zeitpunkt der Befragung), lässt die Schlussfolgerung zu, dass die radikale Prostatektomie bei  $\frac{3}{4}$  der Patienten einen geringen Einfluss auf den postoperativen Allgemeinzustand des Patienten hat. Umgekehrt sind es aber auch etwa  $\frac{1}{4}$  der Patienten, die ihren Allgemeinzustand als mittelmäßig oder schlecht angegeben haben. Zu beachten ist aber, dass sicherlich nicht bei jedem dieser Patienten der schlechte bzw. mittelmäßige Allgemeinzustand auf die radikale Prostatektomie zurückzuführen ist. Vielmehr dürfte hier eine Reihe anderer Gründe (z.B. sonstige Grunderkrankungen der Patienten) eine gewichtige Rolle spielen.

### 5.3.2. Harnstrahl zum Zeitpunkt der Befragung

Die mögliche postoperative Verschlechterung des Harnstrahls als Folge der radikalen Prostatektomie war auch ein Punkt in dieser Fragebogenerhebung.

Erfreulicherweise gaben 63,6% der Patienten einen subjektiv guten Harnstrahl, aber auch 25,8% einen abgeschwächten Harnstrahl an. Nur 7,6% hatten einen subjektiv schlechten Harnstrahl. Diese Prozentanteile entsprechen den von KERN (2004) analysierten Daten.

Als Ursache des abgeschwächten Harnstrahls nach radikaler Prostatektomie gilt vor allem die Anastomosenenge. Diese führt zu Miktionsstörungen und bei starker Ausprägung zur Restharnbildung oder sogar zum Harnverhalt. Bei stärkerer Ausprägung ist eine Harnröhrenschlitzung bzw. Blasenhalresektion erforderlich.

In der eigenen Untersuchung hatten 9,1% (n=6) der Patienten mindestens eine operativen Eingriff auf Grund einer Anastomosenenge (3 Patienten erhielten eine OP, ein Patient hatte zwei OPs, ein Patient erhielt 5 Ops und ein Patient hatte 8 Interventionen). Bei den Vergleichsdaten zeigt die Studie von KAO (2000) mit 20,5% eine höhere Interventionsrate. CATALONA (1999) hat mit einer Häufigkeit von 4% Anastomosenengen bessere Ergebnisse als die eigene Analyse. Dies kann wohl damit erklärt werden, dass die bei CATALONA (1999) untersuchten 1870 Patienten alle von einem einzigen

Operateur operiert wurden und somit die Erfahrung dieser Person dementsprechend groß war. CARINI (2007) und Touijer (2008) haben mit nur 0,4% bzw. 0,3% bei den Anastomosenengen exzellente Werte.

Diese Werte sind wohl dadurch bedingt, dass sich die Operationszeitpunkte dieser Studien in den Jahren 2000 bis 2005 (CARINI) bzw. den Jahren 2003 bis 2005 (TOUIJER) befinden. Somit liegen hier sehr aktuelle Daten vor, deren Operationsergebnisse durch den technischen und operativen Fortschritt im Vergleich zu z.B. den eigenen Ergebnissen zu deuten sind. Auch ist anzumerken, dass die eigene Arbeit im Vergleich zu CARINI (2007) und TOUIJER (2008) ein wesentlich kleineres Kollektiv untersucht und daher in diesen Arbeiten eventuell „genauere“ Ergebnisse zu erwarten sind.

Autor	Harnstrahl gut	Harnstrahl abgeschwächt	Harnstrahl schlecht
Kern (2004)	64,4%	29,6%	4,2%
Eigene Analyse (2009)	63,6%	25,8%	7,6%

**TABELLE 21: VERGLEICH DES SUBJEKTIVEN HARNSTRAHLS MIT DEN DATEN VON KERN (2004)**

Autor	Anastomosenenge
Catalona (1999)	4%
Kao (2000)	20,5%
Carini (2007)	0,4%
Touijer (2008)	0,3%
Eigene Analyse (2009)	9,1%

**TABELLE 22: HÄUFIGKEIT DER ANASTOMOSENENGEN IM VERGLEICH MIT ERGEBNISSEN ANDERER STUDIEN**

### 5.3.3. Unfreiwilliger Urinverlust und Anzahl der Vorlagen

Der unfreiwillige Urinverlust stellt eine wesentliche postoperative Komplikation der radikalen Prostatektomie dar. Dies hat zur Folge, dass die Patienten, die postoperativ an Harninkontinenz leiden, auf Hilfsmittel angewiesen sind. Meist handelt es sich dabei um die Verwendung von Vorlagen.

Um das Ausmaß der Harninkontinenz (zumindest grob) zu erfassen, wurden die Patienten der Einfachheit halber nach der Anzahl ihrer Vorlagen pro Tag befragt. Auch in anderen Studien wurden ähnliche Definitionen der Harninkontinenz verwendet (siehe Tabelle 23). Zu dieser Einteilung muss jedoch erwähnt werden, dass mit Sicherheit Ungenauigkeiten z.B. auf Grund von Größe und Art der Vorlagen und der eigenen Einschätzung des Durchnässungsgrades mit dem damit verbundenen Wechsel der Vorlage, entstehen. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass bei Benutzung

einer Vorlage pro Tag, dies für einige der Patienten nur eine Sicherheit darstellt, um Kleidung eventuell sauber zu halten, ohne dass tatsächlich unfreiwilliger Urinverlust existiert.

Trotz der hier genannten Schwierigkeiten sollen die eigenen Ergebnisse, mit denen anderer Arbeiten, verglichen werden. Die Ergebnisse der Vergleichsliteratur sowie die eigenen Ergebnisse zeigt Tabelle 23.

Ähnliche Ergebnisse wie die eigene Analyse erhielt LEPOR (2003) in seiner Studie, bei der jedoch etwas mehr Patienten (76,2%) keine Vorlagen benutzten. Etwas schlechtere Ergebnisse hatte KERN (2004) im Vergleich zur eigenen Analyse (siehe Tab. 23), wobei anzumerken ist, dass sich in der Arbeit von KERN (2004) eventuell auch einige Patienten befanden, die auch in der eigenen Analyse ausgewertet wurden, da sich die Ergebnisse von KERN (2004) auch auf Patienten der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes stützen.

Über höhere Kontinenzraten berichteten z.B. GAYLIS (1998), ARAI (1999), JACOBSEN (2007), PENSON (2005) und COOPERBERG (2003), während BATES (1998) schlechtere Ergebnisse hatte (siehe Tab. 23)

In Bezug auf die eigenen Daten ist anzumerken, dass ungefähr ein Fünftel der radikalen Prostatektomien vor 1992 durchgeführt wurden, also ein erheblicher Anteil aus einer Zeit stammt, in der die operativen Erfahrungen noch nicht so hoch waren wie in der Zeit danach und besonders in den Jahren seit 2000.

Neben der eigenen Analyse waren es nur noch die Studien von BATES (1998) und KERN (2004), bei denen auch Patienten vor 1990 operiert wurden. Alle anderen Patienten wurden erst nach dem genannten Zeitpunkt mit einer radikalen Prostatektomie therapiert und konnten somit von verbesserten Operationstechniken und Erfahrungen profitieren.

Auch ist bei der eigenen Studie -mit Operationen von 1986 bis 2005- die Vielzahl der Operateure zu bedenken, die an einer Universitätsklinik diesen Eingriff erlernten.

Autor	Definition der Inkontinenz	Inkontinenzrate
Bates (1998)	Komplette Kontinenz	31%
	Gelegentlicher Urinverlust	45%
	1 Vorlage	14%
	2 Vorlagen	4%
	>3 Vorlagen	6%
Gaylis (1998)	Komplette Kontinenz	80%
	1 Vorlage	12%
	>2 Vorlagen	8%
Arai (1999)	keine Vorlagenbenutzung	81%
	1 Vorlage	16%
	2 bis 4 Vorlagen	3%
	>5 Vorlagen	0%
Lepor (2003)	keine Vorlagen	76,2%
	1 Vorlage	15,9%
	2 Vorlagen	4,4%
	3 Vorlagen	3,5%
Cooperberg (2003)	Keine Vorlagenbenutzung	86,9%
	1 Vorlage	11,9%
Kern (2004)	komplette Kontinenz	62,5%
	1 Vorlage	23,7%
	2 bis 3 Vorlagen	9,2%
	mehr als 4 Vorlagen	4,6%
Penson (2005)	Keine Harnkontrolle bzw. häufiger Harnverlust (nach 2 Jahren)	10%
	Keine Harnkontrolle bzw. häufiger Harnverlust (nach 5 Jahren)	14%
Jacobsen (2007)	Kontinent	85,8%
	Inkontinent	14,2%
Eigene Analyse (2009)	Keine Vorlagenbenutzung	69,7%
	1 Vorlage	13,64%
	2 bis 3 Vorlagen	12,12%
	4 bis 5 Vorlagen	3,03%
	>5 Vorlagen	0%

**TABELLE 23: VERGLEICH VERSCHIEDENER ERGEBNISSE HINSICHTLICH INKONTINENZ (MIT ÄHNLICHEN INKONTINENZDEFINITIONEN) AUS MEHREREN STUDIEN**

#### 5.3.4. Postoperative Hormonbehandlung

Die Frage nach der postoperativen Hormonbehandlung erlaubt durchaus zumindest grobe Rückschlüsse auf eine mögliche Progression des Prostatakarzinoms.

Leider fehlen hier für das Patientenkollektiv dieser Arbeit (Patienten mit radikaler Prostatektomie und prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$ ) vergleichbare Literaturdaten. Somit müssen gleichfalls wie bei anderen Daten die Ergebnisse mit Studien verglichen werden, die bei Patienten mit radikaler Prostatektomie - jedoch ohne Einschränkung des prätherapeutischen PSA-Wertes durchgeführt wurden.

In der eigenen Analyse wurde bei 7,6% der Patienten eine postoperative Hormonbehandlung durchgeführt, und zwar in allen Fällen mit einem LH-RH-Agonisten. Identische Ergebnisse zeigt auch die Studie von KERN (2004) (siehe Tab. 24).

PIETROW (2001) gibt den Anteil der postoperativen Hormontherapie mit 13,5% etwas höher an, ohne jedoch genau zwischen medikamentöser und z.B. Orchiectomie zu unterscheiden.

Da bei Verwendung einer postoperativen medikamentösen Hormontherapie von einer Progression des Prostatakarzinoms auszugehen ist und die Prozentangaben der eigenen Untersuchung (prätherapeutischer PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$ ) mit den anderen Studien vergleichbar ist, könnte angenommen werden, dass Prostatakarzinome mit einem initialen PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  ebenso häufig rezidivieren wie Prostatakarzinome mit höheren PSA-Werten.

Insgesamt muss auch an dieser Stelle wieder betont werden, dass diese Ergebnisse auf Grund der geringen Patientenzahl, der unterschiedlichen Kollektive und da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, kritisch zu beurteilen sind. Denn bei dieser retrospektiven Betrachtung wurde zwar nach der Hormonbehandlung gefragt, nicht aber nach z.B. dem Beginn der Hormontherapie. Auch kommen bei der Behandlung einer Progression des Prostatakarzinoms andere Therapieformen, z.B. die Radiatio, in Betracht, auch diese blieben hier nur teilweise berücksichtigt (s. unten).

Autor	Postoperative Hormonbehandlung	Keine postoperative Hormonbehandlung
Pietrow (2001)	13,5% (medikamentös und Orchiectomie)	86,5%
Kern (2004)	8,3% (medikamentös)	87%
Eigene Analyse (2009)	7,6% (LH-RH-Agonisten)	86,4%

**TABELLE 24: HÄUFIGKEIT POSTOPERATIVER HORMONBEHANDLUNG DER EIGENEN ANALYSE IM VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN**

### *5.3.5. Andere Behandlungen nach der radikalen Prostatektomie*

Ein weiterer Punkt in der Fragebogenerhebung war die Frage nach anderen Behandlungen im Anschluss an die radikale Prostatektomie.

Ein wichtiger Punkt, der ebenfalls mit einem lokalen oder eventuell systemischen Progress des Prostatakarzinoms einhergeht, ist die mögliche Bestrahlung. In der eigenen Analyse war nur ein Patient dokumentiert worden (1,5%), der postoperativ eine Bestrahlung erhielt. Auch hier gibt es für das spezielle Patientenkollektiv dieser Studie, nämlich für die Patienten mit radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom und einem prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$ , keine vergleichbaren Daten in der Literatur.

Bei Studien ohne diese Einschränkung zeigt sich, z.B. in der Arbeit von HOFFMANN (2003), dass 36% der Patienten adjuvant bestrahlt wurden, und zwar auf Grund einer Infiltration der Samenblasen oder positiver Margins.

In der Arbeit von KERN (2004) wurden 7,1% der Patienten nach radikaler Prostatektomie mit einer Radiatio therapiert.

Zum einen kann ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit der postoperativen Bestrahlung Differenzen bei den Prozentanteilen von nicht komplett entfernten Tumoren (positive margins) sein. Hier kann durchaus die Erfahrung des Operateurs eine Rolle spielen.

Insgesamt wird die Indikation zur postoperativen Radiatio kontrovers diskutiert (ZWERGEL, 2008); eine abschließende Beurteilung bedarf sicher auch weiterer Datenevaluation (einschließlich prospektiver randomisierter Studien).

In Bezug auf das eigene Kollektiv scheinen Patienten mit prätherapeutischem PSA-Wert  $\leq 4\text{ng/ml}$  eine günstigere Prognose für eine komplette Entfernung des Prostatakarzinoms zu haben. Dies liegt sicherlich auch daran, dass hier nur in 26,2% der Fälle ein organüberschreitendes Prostatakarzinom vorlag (siehe Abbildung 4)

### *5.3.6. Kenntnis des aktuellen PSA-Wertes*

Bei Patienten nach kurativ intendierter radikaler Prostatektomie ist der postoperative PSA-Wert ein sehr wichtiger Verlaufsparemeter und steht hier als echter Tumormarker zur Verfügung, der sowohl Hinweise zum Operationsresultat als auch zu einem eventuellen Rezidiv bzw. einer systemischen Progression gibt.

68,2% der Patienten in der eigenen Studie konnten ihren aktuellen PSA-Wert zum Zeitpunkt der Befragung wiedergeben, 28,8% der Patienten kannten ihren aktuellen PSA-Wert nicht.

Etwas bessere Resultate hinsichtlich des persönlichen Kenntnisstandes erzielte KERN (2004): hier konnten 77,8% ihren aktuellen PSA-Wert benennen.

Dies zeigt, dass wohl viele der Patienten um die Wichtigkeit der Nachsorge und der damit verbundenen Bestimmung des PSA-Werts in Bezug auf ihre Erkrankung wissen bzw. den Wert von ihrem Hausarzt oder Urologen vermittelt bekommen haben. Allerdings war etwa ein Drittel doch uninformiert. Dies könnte zum einen auf nicht ausreichender Aufklärung durch die weiterbehandelnden Urologen beruhen, zum anderen ist dies eventuell Ausdruck der Gleichgültigkeit bzw. Unwissenheit der Patienten in Bezug auf ihre Erkrankung bzw. deren möglicher Folgen.

### 5.3.7. Aktueller PSA-Wert

Von den Patienten, die ihren PSA-Wert wiedergeben konnten, ist die Laborwerteverteilung in der eigenen Analyse der Tabelle 25 zu entnehmen.

Autor	PSA-Wert unter der Nachweisgrenze bzw. < 0,03 ng/ml	PSA-Wert 0,03-0,1 ng/ml	PSA-Wert 0,1-0,5 ng/ml	PSA-Wert > 1 ng/ml
Eigene Analyse (2009)	71,1%	20%	6,6%	2,2%

**TABELLE 25: AKTUELLE PSA-WERTE DER BEFRAGTEN**

Bei den PSA-Werten unter der Nachweisgrenze bzw. unter 0,03 ng/ml muss davon ausgegangen werden, dass weder ein Rezidiv noch eine Progression des Prostatakarzinoms vorliegt.

Besonders interessierten in der eigenen Arbeit die Patienten, die postoperative PSA-Werte > 0,1 ng/ml hatten.

Bei den drei Patienten mit den PSA-Werten zwischen 0,1-0,5 ng/ml wurde nochmals eine gesonderte Nachuntersuchung durchgeführt. Bei einem Patienten ließen sich keine weiteren Daten erheben. Bei einem Patienten (radikale Prostatektomie im Jahre 1997) erfolgten von 2006 bis 2007 PSA-Wert-Kontrollen zwischen 0,32-0,43 ng/ml, dann wurde eine Radiatio der Prostataloge durchgeführt. Nach der Bestrahlung war der PSA-Wert deutlich gesunken (< 0,03 ng/ml). Somit ist bei diesem Patienten am ehesten davon auszugehen, dass es sich um eine lokale Progression des Prostatakarzinoms handelte, die auf die Behandlung angesprochen hat. Der dritte Patient mit postoperativen PSA-Werten zwischen 0,1-0,5 ng/ml hatte über drei Jahre (2004-2007) relativ konstante PSA-Werte zwischen 0,3 und 0,48 ng/ml. Dann wurde mit dem LH-RH-Agonisten Trenantone als Hormontherapie begonnen. In den Jahren 2007 bis 2009 war der PSA-Wert unter Hormontherapie stets zwischen 0,43 und 0,56 ng/ml. Der weitere Verlauf bei diesem Patienten wird sich zeigen.

Auch der Patient mit einem PSA-Wert über 1 ng/ml wurde weiter nachbeobachtet. Der vom Patienten angegebene PSA-Wert von 1,06 ng/ml stieg innerhalb von zweieinhalb Jahren kontinuierlich auf 2,42 ng/ml im Jahr 2009 an, so dass hier eine Progression des Prostatakarzinoms durchaus wahrscheinlich ist. Jedoch wurde dieser Patient bisher nicht weiter in Form von z.B. Hormontherapie oder Radiatio behandelt.

Es zeigt sich also, dass durchaus Fälle der Progression des Prostatakarzinoms im eigenen Patientenkollektiv vorliegen. Dementsprechend wird hier deutlich, wie wichtig auch hier die

regelmäßige Nachsorge (der postoperative PSA-Wert als `echter` Tumormarker) und die Aufklärung des Patienten über dessen Erkrankung ist.

## 6. Gesamtfazit

Vorgestellt wird ein im Vergleich zur Literatur „ungewöhnliches“ Kollektiv von Prostatakarzinompatienten, nämlich solche, die einen prätherapeutischen PSA-Wert im Normbereich ( $\leq 4$  ng/ml) aufzeigten und die sich bei nachgewiesenem Karzinom einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Besonders betont werden muss der sehr lange Nachbeobachtungszeitraum, bei einigen Patienten über 20 Jahre. Diese enorme Zeitspanne erklärt dann auch - zumindest teilweise - die Resonanz der Fragebogenerhebung von unter 60%; sie dürfte zudem durch das fortgeschrittene Alter vieler Patienten zum Nachbeobachtungszeitpunkt ungünstig mit beeinflusst worden sein.

Insgesamt sind unter kritischer Würdigung einer solchen retrospektiven Studie einige interessante Ergebnisse herausgearbeitet worden:

Unbestritten scheint zu sein, dass die Altersverteilung des eigenen Kollektivs mit denen anderer Publikationen vergleichbar ist. In der eigenen Arbeit ist der Großteil der Patienten (59,8%) zwischen 60 und 70 Jahren.

Klar aufgezeigt wurde auch die sehr gute Gesamt-Prognose der Patienten. Dies wird deutlich an den 5-, 10-, und 15-Jahresgesamtüberlebensraten von 93,5%, 79% und 62,4% und noch deutlicher in den 5-, 10-, und 15-Jahresüberlebensraten bezogen auf das Tumorspezifische Überleben von fast 100% (nämlich von jeweils 97,9%).

Überraschend ist, dass gerade Patienten mit einem besonders niedrigen initialen PSA-Wert ( $\leq 0,5$  ng/ml) zu 40% fortgeschrittene Tumore aufweisen. Vergleicht man ansonsten die eigenen Gesamt-Daten zur Tumorausdehnung mit Studien zu Prostatakarzinompatienten ohne PSA-„Beschränkung“, so zeigen sich sehr ähnliche Prozentangaben bei der Verteilung der pT-Stadien.

Die in der aktuellen Fragebogenversendung erhobenen Daten mit etwa 70% der Patienten in gutem Allgemeinzustand und ebenfalls 70% ohne Vorlagenbenutzung kann man - besonders unter Berücksichtigung der langen Nachbeobachtung und der Weiterentwicklung der operativen Technik - als vergleichbar zur Literatur einstufen.

Auch die Daten zum aktuellen PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie zeigen im eigenen Patientenkollektiv mit nur drei Patienten, die einen PSA-Wert zwischen 0,1 und 0,5 ng/ml hatten, und einem Patienten, dessen PSA-Wert über 1 ng/ml betrug, sehr gute Langzeitergebnisse. Zudem ist der mit 68,2% relativ hohe Prozentanteil der Patienten, die ihren aktuellen PSA-Wert benennen konnten, erfreulich und zeigt, dass wohl die meisten Patienten um die Wichtigkeit der Nachsorge beim Prostatakarzinom wissen, bzw. es von ihrem behandelnden Urologen vermittelt bekommen.

Kritisch muss man werten, dass einige Ergebnisse, wie z.B. die Fragen zur subjektiven Einschätzung des Harnstrahls, zur Anzahl der benötigten Vorlagen (zum Nässeschutz) oder die Frage nach postoperativer Hormontherapie nur eingeschränkt zu beurteilen bzw. zu bewerten sind. Dies ist u. a. zu begründen mit der zum Teil sehr niedrigen Fallzahl im eigenen Patientenkollektiv, der retrospektiven Datenerfassung und teilweise fehlender Vergleichsdaten. Wünschenswert wäre daher, dass weitere, speziell auch prospektive Studien für Prostatakarzinompatienten auch gerade mit initial niedrigen PSA-Werten durchgeführt werden.

Trotzdem konnte mit den eigenen Daten Befunde erhoben werden, die besonderer Beachtung bedürfen. Gezeigt wurde, dass auch bei einem initialen PSA-Wert im `Normalbereich` ein Prostatakarzinom vorliegen kann, und wenn ein Karzinom bestätigt wurde, durchaus auch ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom zu finden ist (im eigenen Patientengut mit 26%).

Das unterstreicht, dass die Prostatakarzinomvorsorge auch bei `PSA-negativen` Tumoren wichtig ist. Im Zweifelsfall sollte eine weitere Abklärung (z.B. Prostatabiopsien) erfolgen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Ablin R.J.**, Bronson P., Soanes W.A., Witebsky E. (1970): Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J.Immunol.* 104: 1329-1339
2. **Ablin R.J.** (1972): Immunologic studies of normal benign and malignant human prostatic tissue. *Cancer* 29: 1570-1574
3. **Ahyai S.**, Graefen M., Steuber T. et al. (2007): Contemporary Prostate Cancer Prevalence among T1c Biopsy-Referred Men with a Prostate-Specific Antigen Level  $\leq$  4.0 ng per Milliliter. *Eur.Uro.* 53: 750-757
4. **Alken P.**, Walz P.H.(Hrsg.) (1992): *Urologie.* Chapman and Hall GmbH, pp 309
5. **American Cancer Society** (2008): *Cancer statistics 2008: A presentation from the American Cancer Society.* www.cancer.org
6. **Arai Y.**, Okubo K., Aoki Y., Maekawa S., Okada T., Maeda H. Ogawa O., Kato T. (1999): Patient-reported quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int.J.Urol.* 6:78-86
7. **Arai Y.** (2001): Radical prostatectomy: Time trends, morbidity and quality of life. *Int.J.Urol.* 8: 15-18
8. **Bader P.**, Burkhard F.C., Markwalder R., Studer U.E. (2003): Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?. *J.Urol.* 169: 849-854
9. **Bader P.**, Mueller J., Huber R.D., Echte D.R., Frohneberg D.H. (2004): Prostate cancer with a normal PSA – a harmless tumour?. *J.Urol.* 171 Suppl. A 281
10. **Bates T.S.**, Wright M.P.J., Gillat D.A. (1998): Prevalence and impact of incontinence and impotence following total prostatectomy assessed anonymously by the ICS-male questionnaire. *Eur.Urol.* 33: 165-69
11. **Berglund R.K.**, Stephenson A.J., Cronin A.M., Vickers A.J., Eastham J.A., Klein E.A., Guillonneau B.D. (2009): Comparison of observed biochemical recurrence-free survival in patients with low PSA values undergoing radical prostatectomy and predictions of preoperative nomogram. *Urol.* 73: 1098-1103
12. **Bill-Axelson A.**, Holmberg L., Ruutu M., Häggman M., Andersson S.-O., Bratell S., Spangberg A., Busch C., Nordling S., Garmo H., Palmgren J., Adami H.-O., Norlén B.J., Johansson J.-E. (2005): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 352 (19): 1977-1984

13. **Boorjian S.A.**, Thompson R.H., Siddiqui S., Bagniewski S., Bergstralh E.J., Karnes R.J., Frank I., Blute M.L. (2007): Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J.Urol.* 178, Issue 3: 864-871
14. **Bratt O.** (2002): Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. *J.Urol.* 178, Issue 3: 906-913
15. **Carini M.**, Masieri L., Minervini A., Lapini A., Serni S. (2008): Oncological and functional results of antegrade radical retropubic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Eur.Urol.* 53: 554-563
16. **Catalona W.J.**, Bigg S.W. (1990): Nerve-sparing radical prostatectomy in the management of prostate cancer: Evaluation of results after 250 patients. *J.Urol.* 143: 538-44
17. **Catalona W.J.**, Basler J.W. (1993): Return of erection and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J.Urol.* 150: 905-7
18. **Catalona W.J.** (1996): Management of cancer of the prostate. *N.Eng.J.Med.* 331: 996-1004
19. **Catalona W.J.**, Carvalhal G.F., Mager D.E., Smith D.S. (1999): Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J.Urol.* 162: 433-38
20. **Catalona W.J.** (2000): Editorial comment in: Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J.Urol.* 163: 1802-07
21. **Cohen M.S.**, Hanley R.S., Kurteva T., Ruthazer R., Silverman M.L., Sorcini A., Hamawy K., Roth R.A., Tuerk I., Libertino J.A. (2008): Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: The Lahey clinic medical center experience and an international meta-analysis. *Eur.Urol.* 54: 371-381
22. **Cooperberg M.R.**, Master V.A., Carroll P.R. (2003): Health related quality of life significance of single pad urinary incontinence following radical prostatectomy. *J.Urol.* 170: 512-15
23. **Dalkin B.L.**, Christopher B.A., Shawler D.: Health related quality of life outcomes after radical prostatectomy: Attention to study design and the importance of single surgeon studies. *Urol.Oncol.* 24 (2006):28-32
24. **Daneshmand S.**, Quek M.L., Stein J.P., Lieskovsky G., Cai J., Pinski J., Skinner E.C., Skinner D.G. (2004): Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: Long-term results. *J.Urol.* 172: 2252-2255

25. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)** (2009): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzioms. Version 1.01.- Oktober 2009. [www.dgu.de](http://www.dgu.de)
26. **Gaylis F.D.**, Friedel W.E., Armas O.A. (1998): Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. *J.Urol.* 159:167-71
27. **Hautmann R.E.**, Huland (2001): *Urologie*. 2.Auflage Springer Verlag, pp 237-39
28. **Hautmann R.E.**, Sauter T.W., Wenderoth U.K. (1994): Radical retropubic prostatectomy: Morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urol.* 43: 47-51
29. **Heidenreich A.**, Varga Z., von Knobloch R. (2002): Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis. *J.Urol.* 167: 1681-1686
30. **Heidenreich A.**, Aus G., Bolla M., Joniau S., Matveev V., Schmid H.-P., Zattoni F. (2007): EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur.Urol.* 53 (2008): 68-80
31. **Heidenreich A.**, Bolla M., Joniau S., van der Kwast T.H., Matveev V., Mason M.D., Mottet N., Schmid H.-P., Wiegel T., Zattoni F. (2009): Guidelines on prostate cancer. EAU (European Association of Urology) 2009
32. **Hofmann T.**, Gaensheimer S., Buchner A., Rohloff R., Schilling A. (2003): An unrandomized prospective comparison of urinary continence, bowel symptoms and the need for further procedures in patients with and without radiation after radical prostatectomy. *BJU Int.* 92(4):360-64
33. **Hollenbeck B.K.**, Dunn R.L., Wie J.T., Montie J.E., Sanda M.G. (2003): Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by validated instrument. *J.Urol.* 169: 1453-57
34. **Huggings C.**, Hodges C.V. (1941): Studies on prostatic cancer: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1: 293-297
35. **Jacobsen N.-E.B.**, Moore K.N., Estey E., Voaklander D. (2007): Open versus laparoscopic radical prostatectomy: A prospective comparison of postoperative incontinence rates. *J.Urol.* 177: 615-61
36. **Jocham D.**, Miller K. (2003): *Praxis der Urologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
37. **Johansson J.-E.** (1994): Watchful waiting for early stage prostate cancer. *Urol.* 43 (2): 138-142

38. **Kao T.C.**, Cruess D.F., Garner D., Foley J., Seay T., Friedrichs P., Thrasher J.B., Mooneyhan R.D., McLeod D.G., Moul J.W. (2000): Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J.Urol.* 163: 858-64
39. **Kern B.** (2004): Krankheit und Lebensqualität- eine Analyse von Prostatakarzinom-Patienten nach radikaler Prostatektomie. Dissertation 2004
40. **Kleinschmidt K.**, Vieweg J., Miller K., Hautmann R. (1991): Intra- und postoperative Morbidität der radikalen Prostatektomie. *Urol (A)* 30: 387-93
41. **Klotz L.** (2005): Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur.Urol.* 47: 16-21
42. **Kuriyama M.**, Wang M.C., Papsidero L.D., Killian C.S., Shimano T., Valenzuela L.A., Nishiura T., Murphy G.P., Chu T.M. (1980): Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive immunoassay. *Cancer Research* 40, Issue 12: 4658-4662
43. **Lein M.**, Stibane I., Mansour R., Hege C., Roigas J., Wille A., Jung K., Kristiansen G., Schnorr D., Loening S.A., Deger S. (2006): Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies – Experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur.Urol.* 50: 1278-1284
44. **Lepor H.**, Gregerman M., Crosby R., Mostofi F.K., Walsh P.C. (1985): Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J.Urol.* 133: 207-12
45. **Lepor H.**, Nieder A.M., Ferrandino M.N. (2001): Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J.Urol.* 166: 1729-33
46. **Lepor H.**, Kaci L. (2003): A prospective assessment of urinary continence and lower urinary tract symptoms following radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 437: 1636
47. **Liang Cheng M.D.**, Zincke H., Blute M.L, Scherer B., Bostwick D.G. (2001): Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 91: 66-73
48. **Litwin M.S.**, Hays R.D., Fink A. (1995): Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 273: 129-35
49. **Litwin M.S.**, McGuigan K.A., Shpall A.I., Dhanani N. (1999): Recovery of health related quality of life in the year after radical prostatectomy: early experience. *J.Urol.* 161: 515-19

50. **Litwin M.S.**, Pasta D.J., Yu J., Stoddard M.L., Flanders S.C. (2000): Urinary function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: a longitudinal, multivariate quality of life analysis from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavour. *J.Urol.* 164: 1973-77
51. **Litwin M.S.**, Melmed G.Y., Nakazon T. (2001): Life after radical prostatectomy: a longitudinal study. *J.Urol.* 166: 587-92
52. **Luxemburger C.** (1999): Stellenwert der Diagnostik vor radikaler Prostatektomie unter besonderer Berücksichtigung der Indikationsstellung und der Prognosebeurteilung. Dissertation, pp 37
53. **Meeks J.J.**, Loeb S., Helfand B.T., Kan D., Smith N.D., Catalona W.J. (2009): Characteristics of prostate cancers detected at prostate-specific antigen levels less than 2.5 ng/ml. *J.Urol.* 181: 2515-2519
54. **McNeal J.E.** (1968): Regional morphology and pathology of the prostate. *Am.J.Clin.Pathol.* 49: 347-57
55. **McNeal J.E.** (1981): The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 2: 35-49
56. **Mian B.M.**, Lehr D.J., Moore C.K., Fisher H.A.G., Kaufman R.P., Ross J.S., Jennings T.A., Nazeer T. (2005): Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urol.* 67 (2006): 379-383
57. **Miller K.**, Abrahamsson P.-A., Akakura K., Debruyne F.M.J., Evans C.P., Klotz L. (2007): The continuing role of PSA in the detection and management of prostate cancer. *Eur.Urol.Suppl.* 6 (2007): 327-333
58. **Mostofi F.K.**, Sesterhenn J., Sobin L.H. (1980): Histological typing of prostate tumours. International histological classification of tumours No.22 Wld. Org. Genf
59. **Müntener M.**, Epstein J.I., Hernandez D.J., Gonzalgo M.L., Mangold L., Humphreys E., Walsh P.C., Partin A.W., Nielsen M.E. (2007): Prognostic significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *Eur.Urol.* 53 (2008): 767-776
60. **Ozen H.**, Yazici S., Inci K. (2009): Management of high-risk localized prostate cancer. *Eur.Urol.Suppl.* 8: 439-447
61. **Papsidero L.D** (1980): A prostate antigen of prostate cancer patients. *Cancer Res* 40: 2428
62. **Pannek J.**, Subong E.N.P., Jones K.A., Marschke P.L.S., Epstein J.I., Chan D.W., Ballentine Carter H., Luderer A.A., Partin A.W. (1996): The role of free/total prostate-specific antigen in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer. *Urol.* 48: 51-54

63. **Penso D.F.**, McLerran D., Feng Z., Li L., Albertsen P.C., Gilliland F.D., Hamilton A., Hoffman R.M., Stephenson R.A., Potosky A.L., Stanford J.L. (2005): 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: Results from the prostate cancer outcomes study. *J.Urol.* 173: Issue 5: 1701-05
64. **Pepe P.**, Panella P., Savoca F., Cacciola A., D'Arrigo L., Dibenedetto G., Pennisi M., Aragona F. (2007): Prevalence and clinical significance of prostate cancer among 12682 men with normal digital rectal examination, low PSA levels (< or = 4 ng/ml) and percent free PSA cutoff values of 15 and 20%. *Urol.Int.* 78(4): 308-312
65. **Pietrow P.K.**, Parekh D.J., Smith J.A., Yu Shyr, Cookson M.S. (2001): Health related quality of life assessment after radical prostatectomy in men with prostate specific antigen only recurrence. *J.Urol.* 166: 2286-90
66. **Platz E.A.**, De Marzo A.M. (2004): Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J.Urol.* 171: S36-S40
67. **Rabbani F.**, Stapleton A.M.F., Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. (2000): Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J.Urol.* 164: 1929-34
68. **Ross R.K.**, Bernstein L., Lobo R.A., Shimizu H., Stanczyk F.Z., Pike M.C., Henderson B.E. (1992): 5-alpha reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *The Lancet* 339: 887-889
69. **Saad F.**, Clarke N., Colombel M. (2005): Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur.Urol.* 49 (2006): 429-440
70. **San Francisco I.F.**, DeWolf W.C., Rosen S., Upton M., Olumi A.F. (2003): Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J.Urol.* 169: 136-140
71. **Seamonds B.**, Yang N., Anderson K., Whitaker B., Shaw L.M., Bollinger J.R. (1986): Evaluation of prostate-specific antigen and acid phosphatase as prostate cancer markers. *Urol.* 38: 472-479
72. **Shayegan B.**, Bianco F.J., Eastham J.A., Scardino P.T. (2005): Cancer characteristics and cancer control in men with PSA of 4 ng/ml or less treated with radical prostatectomy. *J.Urol.* 173 Suppl. A 75
73. **Shimizu H.**, Ross R.K., Bernstein L. (1991): Possible underestimation of the incidence rate of prostate cancer in Japan. *Jpn.J.Cancer Res.* 82: 483-485
74. **Stamey T.A.**, Yang N., Hay A.R., McNeal J.E., Freiha F.S., Redwine E. (1987): Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *NEJM* 317: 909

75. **Stanford J.L.**, Feng Z. Hamilton A.S., Gilliland F.D., Stephenson R.A., Eley J.W. (2000): Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA 283: 354-60
76. **Stephenson A.J.**, Wood D.P., Kattan M.W., Klein E.A., Scardino P.T., Eastham J.A., Carver B.S. (2009): Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J.Urol. 182: 1357-1363
77. **Thompson I.A.**, Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Scott Lucia M., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. (2004): Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4$  ng per milliliter. NEJM 350 (22): 2239-2246
78. **Thompson I.**, Thrasher J.B. et al. (2007): Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. AUA (2007)
79. **Touijer K.**, Eastham J.A., Secin F.P., Otero J.R., Serio A., Stasi J., Sanchez-Salas R., Vickers A., Reuter V.E., Scardino P.T., Guillonneau B. (2007): Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy in 2003 to 2005. J.Urol. 179: 1811-1817
80. **Vallancien G.**, Cathelineau X., Baumert H., Doublet J.D., Guillonneau B. (2002): Complications of transperitoneal laparoscopic surgery in urology: Review of 1311 procedures at a single center. J.Urol. 168: 23-26
81. **Wang M.C.**, Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. (1979): Purification of a human prostate specific antigen. Investigative Urol. 17, Issue 2: 159-163
82. **Walsh P.C.**, Donker P.J. (1982): Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J.Urol. 128: 492-97
83. **Walsh P.C.** (1988): Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach. NCI Monogr. 7: 133-37
84. **Walsh P.C.**, Partin A.W., Epstein J.I. (1994): Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J.Urol. 152: 1831-36
85. **Walsh P.C.**, Marschke P., Ricker D., Burnett A.L. (2000): Patient-reported urinary incontinence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urol. 55: 58-61

86. **Walsh P.C.** (2000): Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. J.Urol. 163: 1802-07
87. **Yossepowitch O.** (2008): Prostate cancer in men with serum PSA of < 4 ng/ml: Under-diagnosed or over-treated. Eur.Urol. 53: 686-688
88. **Zwergel U.,** Lehmann J., Wullich B., Zwergel T., Stöckle M. (2004): Lymph node positive prostate cancer. Longterm survival data after radical prostatectomy. J.Urol. 2004, 171 (3): 1128-1131
89. **Zwergel U.,** Suttmann H., Schröder T., Siemer S., Wullich B., Kamradt J., Lehmann J., Stöckle M. (2007): Outcome of prostate cancer patients with initial PSA  $\geq$  20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2007 52; 1058-1066
90. **Zwergel U.** (2008): Facharztprüfung Urologie: In Fällen, Fragen und Antworten. Urban&Fischer Verlag: 16-27

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei allen Personen, die mich auf unterschiedliche Weise unterstützt haben und somit einen Beitrag zum Gelingen der vorliegenden Arbeit geleistet haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. U. Zwergel sowohl für die Überlassung des Themas als auch ihre ständige Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation. Sie trug mit ihrer herausragenden fachlichen Kompetenz und ihrer Motivation, jedwede Fragen meinerseits schnellstmöglich zu beantworten, entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit bei. Es war eine Betreuung, wie sie sich jeder Doktorand nur wünschen kann.

Herrn PD Dr. J. Lehmann danke ich für die Vorbereitung der Datenbank, für die Beantwortung von EDV-Fragen und für die Hilfe bei der Erstellung der Überlebenskurven.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der Urologischen Klinik in Homburg, die mir bei verschiedenen Arbeitsschritten stets freundlich zur Seite standen.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Stöckle, Direktor der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes, der wohlwollend die Fertigstellung dieser Arbeit beobachtete.

Meinen Eltern danke ich für die jahrelange schulische, berufliche und sportliche Unterstützung, ohne die ich nicht an dem Punkt meines Lebens wäre, an dem ich jetzt bin.

Mein besonderer Dank gilt meiner Verlobten Claudia Walerowicz für ihre andauernde Geduld, ihre warmherzige Art, ihr Vertrauen und ihre Liebe.

## 9. Lebenslauf

**Name:** Christoph Brubach

**Anschrift:** Eichendorffstr. 1, 66265 Heusweiler

**Geburtsdatum:** 19.09.1981

**Geburtsort:** Bad Dürkheim

**Familienstand :** verlobt

**Schulbildung:** 1988-1992 Grundschule Dahn  
1992-1994 Otfried-von-Weißenburg-Gymnasium Dahn  
Aug 1994 - Okt 1994 Heinrich-Heine-Gymnasium Kaiserslautern  
Okt 1994 - 2001 Otfried-von-Weißenburg-Gymnasium Dahn,  
Abschluss: Abitur (1,3)

**Studium:** Okt 2002 - Nov 2008 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
04.11.2008 Ärztliche Prüfung (1,5)  
20.11.2008 Approbation als Arzt

**Zivildienst:** 2001-2002 Rettungssanitäter im Rettungsdienst im Kreisverband Südwestpfalz, Rettungswache Dahn/Hauenstein

**Nebentätigkeiten:** 2002-2008 Rettungssanitäter im Rettungsdienst (ca. 700 Stunden pro Jahr)  
2007-2009 Dozent für Histologie an der MTLA-Schule am Universitätsklinikums des Saarlandes

**Beruf:** seit 01.01.2009 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes

**Hobbys:** Tischtennis, Musik