

**Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. H. Riedmiller

**Vergleich der radikalen perinealen mit der
radikalen retropubischen
Prostato-vesikulektomie
unter besonderer Berücksichtigung
onkologischer Kriterien und funktioneller
Ergebnisse, insbesondere der postoperativen
Kontinenz**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Robert Ostendorf

aus Telgte

Würzburg, August 2010

Referent: Prof. Dr. H. Riedmiller

Koreferent: Prof. Dr. E. Gerharz

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 2011

Der Promovend ist Arzt.

Für Veralies,
Hilda und Vitus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Problemstellung	1
1.2	Die Prostata	2
1.2.1	Topographie	2
1.2.2	Anatomie	2
1.2.3	Physiologie der Prostata	4
1.3	Das Prostatakarzinom.....	5
1.3.1	Epidemiologie.....	5
1.3.2	Ätiologie	6
1.3.3	Pathologie und Stadieneinteilung.....	8
1.4	Diagnostik	14
1.4.1	Klinik.....	14
1.4.2	Digital-rektale Untersuchung (DRU).....	14
1.4.3	Prostata-spezifisches Antigen (PSA).....	15
1.4.4	Transrektaler Ultraschall und Biopsie.....	17
1.4.5	Knochenszintigraphie	18
1.4.6	Magnetresonanztomographie und Computertomographie	18
1.5	Therapieoptionen	19
1.5.1	Potenziell kurative Therapieansätze.....	19
1.5.2	Palliative und adjuvante Therapieansätze.....	23
2	Material und Methoden	25
2.1	Patientenkollektiv	25
2.2	Erhobene Daten	26
2.3	Definition von Inkontinenz	27
2.4	Statistische Methoden.....	28
3	Ergebnisse	31
3.1	Patientenalter.....	31
3.2	Transurethral resezierte Patienten.....	32
3.2.1	TUR-Prostata und Patientenalter	32
3.3	Länge des Follow-ups	33
3.4	Befunde der Stanzbiopsien	33

3.4.1 TUR-P und Befund	37
3.5 Operation	38
3.5.1 Alter und Operation	40
3.5.2 PSA und Operation	41
3.6 Blutverlust	45
3.6.1 Operation und Blutverlust.....	45
3.7 Histologischer Befund	46
3.7.1 TUR-P und Histologie.....	49
3.7.2 Stanzbefund und Histologie	49
3.7.3 Operation und Histologie.....	53
3.8 Infiltration	56
3.8.1 Befund und Infiltration	57
3.8.2 Operationsdauer und Infiltration	58
3.8.3 Blutverlust und Infiltration	58
3.8.4 Zelltyp des Karzinoms und Infiltration.....	59
3.9 Postoperativer Verlauf.....	63
3.9.1 Alter und postoperativer Verlauf.....	66
3.9.2 TUR-P und postoperativer Verlauf	67
3.9.3 Zugang und postoperativer Verlauf	67
3.9.4 Histologischer Befund und postoperativer Verlauf	71
3.10 Kontinenz.....	73
3.10.1 Ein-Monats-Kontinenz-Ergebnis.....	73
3.10.2 Inkontinenzrate nach Kaplan-Meier.....	73
4 Diskussion.....	81
4.1 Verteilung der Patienten in den beiden Kollektiven.....	82
4.1.1 Patientenalter	82
4.1.2 PSA-Werte	82
4.1.3 Operationsdauer	83
4.1.4 Dauer von Urinkatheterableitung und Klinikaufenthalt.....	84
4.1.5 Tumorstadien und Differenzierung	85
4.1.6 Positive Schnittränder	87
4.2 Komplikationen	88

4.2.1 Intraoperative Komplikationen.....	88
Intraoperativer Blutverlust	88
Rektumläsion	88
Harnleiterläsion	89
4.2.2 Postoperative Frühkomplikationen	89
Lymphozelenbildung	89
Blutung, Hämatom und Thrombose	89
4.2.3 Anastomosen- / Urethrastrikturen.....	90
4.3 Kontinenz	92
4.3.1 Kontinenzergebnisse in der Literatur.....	92
4.3.2 Kontinenzergebnisse des Würzburger Kollektivs	97
4.3.3 Kritikpunkte an der vorliegenden Studie.....	98
5 Zusammenfassung	100
Literaturverzeichnis	102
Anhang.....	112
Abbildungsverzeichnis	112
Tabellenverzeichnis	113
Danksagung	117
Curriculum vitae	118

1 Einleitung

1.1 *Problemstellung*

Die operative Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms ist eines der möglichen Verfahren zur kurativen Behandlung dieses Tumors. Derzeit stehen mit der retropubischen und der perinealen radikalen Prostatektomie zwei offen chirurgische Techniken zur Verfügung.

Für den Patienten, der sich einer solchen Operation unterzieht, ist einerseits die Heilung des Tumorleidens wichtig. Ist dieses nun durch eine Radikaloperation erreicht worden, gibt es andererseits mögliche Komplikationen der Operation, die den Alltag des Einzelnen vielleicht sogar mehr belasten können als es die meist schmerzlose Tumorerkrankung vor dem Eingriff getan hat. Hierbei ist zunächst die erektile Dysfunktion zu nennen, die außer bei potenterhaltendem Vorgehen immer zu erwarten ist. Als belastender, weil das Alltagsleben stärker einschränkend, wird meist die Belastungsharninkontinenz empfunden.

Da beide Operationstechniken (retropubisches und perineales Verfahren) möglicherweise eine divergierende Häufigkeit der postoperativ auftretenden Komplikationen haben, ist die genaue Kenntnis hierüber wichtig für den Patienten und den Operateur beziehungsweise für den Arzt, der die Empfehlung über die durchzuführende Technik ausspricht und diese mit dem Patienten diskutiert.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von Daten von Patienten, die an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg in der Zeit von 1997 bis einschließlich 2002 an einem Karzinom der Prostata entweder in perinealer oder retropubischer Technik operiert worden sind, herauszufinden, welche Unterschiede es hinsichtlich der postoperativen Kontinenz zwischen beiden Verfahren gibt. Darüber hinaus sollen die onkologischen und andere funktionelle Ergebnisse untersucht werden.

1.2 Die Prostata

1.2.1 Topographie

Die Prostata liegt zwischen dem Blasengrund und dem Diaphragma urogenitale. Sie umschließt ringförmig den Anfangsteil der Harnröhre vom Blasenausgang bis zum äußeren Schließmuskel (Sphincter urethrae externus). Die Vorsteherdrüse ist extraperitoneal und retrosymphysär gelegen und nach dorsal durch die zweilagige Denonvillier'sche Faszie, einer dünnen Bindegewebsschicht, vom Rektum getrennt. Diese Nähe erklärt auch die Möglichkeit der Beurteilung der Prostata durch die digital-rektale Untersuchung. Die Verbindung zum Os pubis erfolgt über die Ligg. puboprostatica. Nach lateral wird sie von den Schenkeln des M. levator ani begrenzt. Dorsokranial befinden sich die Samenblasen und die Samenleiter (Ductus deferentes) (Zwergel 1999).

1.2.2 Anatomie

Die Prostata ist die größte akzessorische Geschlechtsdrüse des Mannes. Das von der Größe und Konsistenz oft mit einer Kastanie verglichene Organ erreicht im Erwachsenenalter ein Gewicht von ca. 20 bis 25 Gramm und hat einen Durchmesser von durchschnittlich 3,5 x 1,8 cm. Sie wird von einer festen bindegewebigen Capsula prostatica umhüllt und kann nach Lowsley in zwei Seitenlappen, Lobus dexter et sinister und einen Mittellappen, Lobus medius oder Isthmus prostatae, einen Vorderlappen und einen Hinterlappen unterteilt werden (Mersdorf 2006). Auf einer Länge von etwa 3 cm wird sie von der Pars prostatica der Harnröhre durchzogen, auf deren dorsaler Fläche der Samenhügel (Colliculus seminalis) gelegen ist. Der beiderseits schräg entlang der Prostata verlaufende Ductus deferens vereinigt sich im Bereich der Prostatabasis mit dem Ausführungsgang der Samenblasen zum Ductus ejaculatorius, perforiert dort den Drüsenkörper und mündet am Colliculus seminalis beidseits mit schlitzförmigen Ostien in das Lumen der prostaticischen Harnröhre (Heidenreich 2000).

Die von Lowsleys Einteilung abweichende zonale Unterteilung der Prostata wurde erstmals von McNeal 1965 beschrieben. Er unterschied damals in drei Hauptbereiche: die periphere Zone, die Übergangs- oder Transitionalzone und die zentrale Zone (McNeal 1965). Während Prostatakarzinome mindestens zu 70% in der peripheren, bis zu 10% in der zentralen und bis zu 20% in der Übergangszone entstehen, entwickelt sich die benigne Prostatahyperplasie in der Übergangszone und in den um die Harnröhre gelegenen periurethralen Drüsen (McNeal 1988).

1.2.2.1 Histologie

Die histologisch aus Drüsenschläuchen, elastischen Fasern, glatten Muskelfasern und Bindegewebe bestehende Prostata wird von einer dünnen fibrösen Kapsel begrenzt. Die zirkulär angeordneten glatten Muskelfasern umschließen zusammen mit kollagenem Bindegewebe die prostatistische Harnröhre. Die epithelialen prostatistischen Drüsen sind in das aus Bindegewebe, elastischen Fasern und glatten Muskelzellen bestehende prostatistische Stroma eingebettet. Die Drüsenausführungsgänge vereinigen sich zu etwa 25 Hauptausführungsgängen, die sich in der gesamten Zirkumferenz der prostatistischen Harnröhre zwischen Blasenhalss und Colliculus seminalis befinden. Die periurethralen Drüsen liegen direkt unterhalb des Übergangsepithels der prostatistischen Harnröhre (Mersdorf 2006).

1.2.2.2 Blutversorgung der Prostata

Die Prostata wird arteriell von Ästen der Arteriae (Aa.) vesicales inferiores, Aa. pudendae internae sowie Aa. rectales mediae, die aus den Arteriae iliacae internae gespeist werden, versorgt. Die Hauptarterien der Prostata selbst sind in der Peripherie lokalisiert. Die prostatistischen Venen drainieren das venöse Blut zusammen mit der tiefen Vena dorsalis penis über einen ausgedehnten periprostatistischen Venenplexus (Santorini) in die Venae iliacae internae (Mersdorf 2006).

1.2.2.3 Nervale Versorgung der Prostata

Die Prostata ist von einem ausgedehnten Geflecht sympathischer und parasympathischer Nerven umgeben, die aus dem gemischten Plexus pelvicus und dem Plexus vesicalis entstammen und deren Perineuralscheiden als Infiltrationsbahnen beim Prostatakarzinom von Bedeutung sind. Da diese Plexus auch die für die Funktion der Erektion verantwortlichen Nerven beinhalten, ist eine intraoperative Verletzung oder Zerstörung dieser Nervenbahnen immer mit einer Erektionsstörung oder einem vollständigen Erektionsverlust verbunden (Mersdorf 2006).

1.2.2.4 Lymphabfluss

Die Lymphabflusswege der Prostata liegen im Bereich der Fossa obturatoria, der Arteria iliaca externa und interna, der Arteria iliaca communis und in der präsakralen Region (Mersdorf 2006).

1.2.3 Physiologie der Prostata

Die Aufgabe der Prostata ist es, ein milchig-schleimiges Sekret herzustellen, das etwa 20% des Volumens der Samenflüssigkeit ausmacht. Der Rest des Ejakulats besteht zum größten Anteil aus den Sekreten der Samenblasen und zu einem kleinen Anteil aus Spermatozoen. Nach der Ejakulation koaguliert die Samenflüssigkeit sofort und verflüssigt sich nach circa 20 Minuten erneut durch aus der Prostata stammende proteolytische Enzyme. Weiterhin finden sich im leicht sauren Prostatasekret Zink, Phospholipide, Spermine und Phosphatasen (Mersdorf 2006).

1.3 Das Prostatakarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Die Prostata ist in Deutschland inzwischen die häufigste Lokalisation für Tumoren beim Mann und hat damit 1998 erstmals den Lungenkrebs als häufigsten malignen Tumor abgelöst (www.rki.de). Im Jahre 2004 erkrankten 58.500 Männer an einem Prostatatumor. In der Rangfolge der zum Tode führenden Krebserkrankungen rangierte der Tumor in Deutschland im Jahre 2006 mit 11.577 Todesfällen auf dem zweiten Platz hinter Lungen- und vor Dickdarmtumoren. Dabei verstarben 28.878 Männer an einem Bronchial- bzw. Lungentumor und 8.912 an einer bösartigen Neubildung des Dickdarmes (Husmann 2010).

Die Inzidenz, d.h. die Neuerkrankungsrate pro Jahr pro 100.000 Einwohner, unterliegt großen geographischen Schwankungen. Sie schwankt zwischen einem Wert von 1,4 in China, 3,8 in Japan, 20,4 in Schweden, 25 in Deutschland, 60 bei weißen und 95 bei farbigen US-Amerikanern (Altwein 2001).

Die Inzidenzrate hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. In den USA stieg sie in der Zeit von 1973 bis 1989 zunächst um 2,7 Fälle pro 100.000 Einwohner jährlich, während in den Jahren 1989 bis 1991 eine Zunahme von 23,5/100.000 pro Jahr zu verzeichnen war (Demers 1994). Dieser starke Anstieg der Inzidenzen kann jedoch größtenteils auf den Einsatz von neuen Früherkennungsuntersuchungen wie die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zurückgeführt werden. Ein korrespondierender Anstieg der Mortalitätsraten lässt sich nicht darstellen. In Deutschland zeigt sich zwar seit den 70er Jahren ein geringfügiger Anstieg der Sterberaten an Prostatakarzinom Erkrankter. Seit Mitte der 90er Jahre kam es allerdings wieder zu einem Rückgang der Mortalitätsraten (www.rki.de). Die Prävalenz der Erkrankung liegt Autopsiestudien zufolge wiederum weitaus höher. Klinisch unauffällige, meist gut differenzierten Adenokarzinome finden sich bei 40% aller 60- bis 70-jährigen mit weiterer Zunahme in höherem Lebensalter und werden als latente Prostatakarzinome bezeichnet.

Der Häufigkeitsgipfel liegt in der siebten und achten Lebensdekade und steigt von 20/100.000 bei den 55-jährigen auf 500/100.000 bei den 85-jährigen.

1.3.2 Ätiologie

Die genauen Entstehungsursachen des Prostatakarzinoms sind weitestgehend unbekannt.

Da sich der Tumor therapeutisch durch Hormongaben beeinflussen lässt, geht man jedoch davon aus, dass endokrine Faktoren bei der Tumorentstehung eine Rolle spielen. So findet etwa bei fehlender testikulärer Funktion keine Karzinogenese statt. Männer, die vor dem Eintritt in die Pubertät kastriert worden sind, bekommen keine Prostatakarzinome (Hautmann 2006). Weiterhin wird die These der Hormonabhängigkeit unterstützt durch die Entdeckung von Steroidrezeptoren in Prostatakarzinomen. Für Androgene konnte eine mitogene Wirkung auf das Prostatagewebe gesichert werden. Daher kommt es bei Androgenentzug bzw. gegengeschlechtlicher Hormonverabreichung zu einer Proliferationshemmung des Prostatagewebes (Graefen 2009).

Als weiterer Risikofaktor werden ethnographischen Faktoren für die Prädisposition in der Entwicklung eines Prostatakarzinoms diskutiert. Hierbei fällt auf, dass die schwarze Bevölkerung der USA im Gegensatz zu anderen Bevölkerungsgruppen häufiger erkrankt. Die Inzidenzrate ist bei farbigen Amerikanern im Vergleich zu Japanern rund 30-mal höher (Hsing 2001). Die Mortalitätsraten verhalten sich ähnlich, auch hier sind bei der afroamerikanischen Bevölkerung der USA die höchsten Raten (26,5) zu finden. Mit einer Rate von 15,9 nimmt Deutschland den Platz 21 und die weiße Bevölkerung der USA mit 16,8 Platz 17 ein. Die niedrigsten Mortalitätsraten finden sich in Japan (3,8) und Hongkong (2,6) (Baade 2004).

Neben der rein ethnographischen Prädisposition scheinen auch Einflüsse der Umwelt und diätetische Faktoren wie der Verzehr fettreicher, faserarmer Nahrung, niedriger Konsum von Getreide, grünelbem Gemüse und Soja für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms einen Einfluss zu haben. So unterliegen Asiaten, die in die USA immigrierten, dem gleichen Erkrankungsrisiko wie die

einheimische amerikanische Bevölkerung (Whittemore 1995). Bakterien der Darmflora bauen bestimmte Inhaltsstoffe u.a. aus Getreide, Gemüse und Soja zu schwachen Östrogenen ab und könnten damit die niedrige Inzidenz bei den Ost-Asiaten erklären (Griffiths 1999).

Eine positive Familienanamnese wird als weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms gesehen. Schon 1960 wurde von Woolf et al. eine familiäre Häufung an Prostatakarzinomerkrankungen beobachtet. Verwandte von Prostatakarzinompatienten entwickelten 3-mal häufiger ein Karzinom der Vorsteherdrüse als die Normalbevölkerung (Woolf 1960). Brüder von Karzinompatienten, die im siebten Lebensjahrzehnt an einem Prostatakarzinom erkrankten, haben im Vergleich zu altersgleichen Männern ohne familiäre Belastung ein etwa 4-mal höheres Risiko, ein ebensolches Karzinom zu entwickeln (Stanford 2001).

Als weitere mögliche Ursache für die Tumorentstehung wurden bestimmte chromosomale Veränderungen gefunden. In Familien mit gehäuften Auftreten von Prostatakarzinomen, die dann auch als hereditäre Prostatakarzinome bezeichnet werden, identifizierte man mehrere potentielle Genloci, die Bestätigung in Folgestudien blieb aber bislang im Wesentlichen aus (Easton 2003).

Über den Einfluss einer vorangegangenen Vasektomie gibt es in der Literatur divergierende Meinungen. John et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Untersuchung an 1.642 Männern mit einem Prostatakarzinom und 1.636 Männern in der Kontrollgruppe auch unter Berücksichtigung der ethnographischen Zusammensetzung keinen signifikanten Zusammenhang. DeAntoni et al. kamen 1997 zu ähnlichen Resultaten. Sie fanden bei ihrer Querschnittsstudie, die Daten von Screeninguntersuchungen im Rahmen der Prostate-Cancer-Awareness-Week als Grundlage hatte, kein erhöhtes Risiko bei vasktomierten Patienten (DeAntoni 1997). Rohrman et al. berichten hingegen über eine positive Assoziation von Vasektomie und der Entwicklung eines Prostatakarzinoms vor allem für low-grade Tumoren (Rohrman 2005). Dennis et al. kamen in einer Meta-Analyse von fünf Kohortenstudien und 17

Fall-Kontroll-Studien ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein positiver, wenn auch geringer Zusammenhang besteht (Dennis 2002).

Die mögliche Assoziation zwischen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und der Entstehung eines Prostatakarzinoms ist in der Literatur bislang noch nicht schlüssig bewiesen worden. Myers et al. fanden bereits 1994 heraus, dass bei beiden gemeinsame Mutationen auf bestimmten Chromosomenabschnitten, unter anderem das Protoonkogen erb-B2, zu finden sind (Myers 1994). Der Übergang einer BPH in ein Prostatakarzinom kann bis dato nicht sicher ausgeschlossen werden (Altwein 2001; Alcaraz 2009).

1.3.3 Pathologie und Stadieneinteilung

Es werden vier Manifestationstypen des Prostatakarzinoms unterschieden.

1. Inzidentelles Prostatakarzinom: Dieses wird zufällig bei der histologischen Aufarbeitung des Prostatagewebes nach transurethraler Resektion (TUR-P) oder offener Adenomenukleation (TVP) bei bestehender benigner Prostatahyperplasie (BPH) gefunden. Die PSA-Serumkonzentration ist normwertig, der rektale Tastbefund unauffällig. Klinisch handelt es sich je nach Tumolvolumen um das Stadium T1a oder b (Wittekind 1997).
2. Latentes Prostatakarzinom: stellt einen Zufallsbefund bei der Autopsie dar, ohne dass zu Lebzeiten Beschwerden seitens des Karzinoms bestanden hätten. Man geht davon aus, dass 59% aller über 80-jährigen ein solchen Tumor in sich tragen (Waterbor 1995).
3. Okkultes Prostatakarzinom: wird durch das Auftreten von Metastasen diagnostiziert, während das Prostatakarzinom klinisch stumm bleibt und der rektale Tastbefund oft uncharakteristisch ist. Als typische Metastasenlokalisation gilt der Virchow-Lymphknoten (Altwein 2001).
4. Manifestes Prostatakarzinom: stellt sich als rektal palpabler Tumor und/oder Erhöhung des prostataspezifischen Antigens (PSA) dar. In den meisten Fällen hat der Patient bei Diagnosestellung keine klinischen Symptome und/oder Beschwerden. Ein auffälliger Tastbefund und ein

Serum-PSA >10 ng/ml gelten als dringend karzinomverdächtig (Altwein 2001).

1.3.3.1 Histologische Klassifikation

Das Prostatakarzinom wird entsprechend seiner histopathologischen Differenzierung, die sich an der Tumorarchitektur orientiert, klassifiziert. Zytologische Veränderungen, wie z.B. der Grad der Kernaplasie, werden hierbei nicht berücksichtigt. Die Klassifizierung des Adenokarzinoms der Prostata nach Dhom (1981) ist die heute in Deutschland gängige Methode (Dhom 1981; Altwein 2001).

<p>A. Gewöhnliche Prostatakarzinome</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Karzinome mit uniformem Muster <ol style="list-style-type: none"> a) Hochdifferenziertes Adenokarzinom b) Wenig differenziertes Adenokarzinom c) Kribriiformes Karzinom d) Undifferenziertes solides Karzinom 2) Karzinome mit pluriformem Muster <p>z.B. hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom, kribriiformes und solides Karzinom, kribriiforme Muster in anderen Typen, Karzinome mit mehr als 2 Mustern</p>
<p>B. Ungewöhnliche und seltene Karzinome</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Muzinöses Adenokarzinom 2) Papillär-duktales Adenokarzinom 3) Adenoid-zystisches Karzinom 4) Transitionalzellkarzinom (Urothelkarzinom) 5) Plattenepithelkarzinom

Table 1. *histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Dhom*
(Miller 1999)

Histologisch dominiert mit über 95% das Adenokarzinom in verschiedenen Differenzierungsgraden. Dabei sind die azinären Zellen des Drüsenepithels in der äußeren Zone des Prostatagewebes meist der Ausgangspunkt der malignen Proliferation.

1.3.3.2 Differenzierung

Die im Vordergrund stehenden Adenokarzinome zeigen große Unterschiede in Struktur und Zytologie und damit auch in ihrem biologischen Verhalten. Zur Erfassung dieser Merkmale und um Aussagen über ein zu erwartendes Verhalten der Tumorzellen in der Zukunft machen zu können, wurden mehrere Gradingssysteme entwickelt, von denen in Deutschland derzeit das Grading nach Gleason und die von der „Pathologisch-urologischen Arbeitsgruppe Prostatakarzinom“ beschriebene Einteilung Verwendung finden.

Bereits 1966 erarbeitete der amerikanische Pathologen Donald F. Gleason eine Einteilung des Prostatakarzinoms nach morphologischen Gesichtspunkten. Grundlage des sogenannten Gleason-Scores sind verschiedene Wachstumsmuster, die anhand des Verlustes der Ähnlichkeit mit normalem Prostatagewebe die zunehmende Entdifferenzierung des Karzinoms verdeutlichen.

Die Wachstumsmuster werden in ein primäres (vorherrschendes) und ein sekundäres (flächenmäßig zweitgrößtes) Differenzierungsmuster der Drüsen eingeteilt, welche jeweils in fünf Grade unterteilt werden. Die bei beiden Differenzierungsmustern erhaltenen Grade werden addiert. Es resultiert hieraus durch Summation der Gleason-Score. Hierbei bleibt die zelluläre Anaplasie jedoch unberücksichtigt. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis „6“ und ungünstig bei einem Score ab „7“ (Gleason 1966).

Von der „Pathologisch-urologischen Arbeitsgruppe Prostatakarzinom“ sowie der „International Union Against Cancer“ (UICC) wird die von Mostofi 1976 beschriebene Einteilung des Prostatakarzinoms in drei Grade empfohlen. Hierbei werden im Unterschied zum Gleason-Grading Differenzierung und

Kernanaplasie berücksichtigt (Mostofi 1976). Für die unterschiedlichen Abstufungen bei beiden Merkmalen werden Punkte vergeben, die dann addiert einen Grad von „1“ bis „3“ mit Untergruppe a oder b ergeben.

Bei diesem System entspricht laut Helpap:

- **Grad 1** einem sehr gut (G1a) oder gut (G1b) differenzierten Adenokarzinom mit geringer Kernatypie
- **Grad 2** einem mäßig differenzierten glandulären (G2a) oder kribriformen (G2b) Adenokarzinom
- **Grad 3** einem schlecht (G3a) oder undifferenzierten (G3b) Karzinom mit starker Atypie

(Helpap 1985)

Eine prognostische Trennlinie findet sich in diesem Gradingssystem laut Helpap zwischen den Stufen G2a und G2b. Patienten mit einem bis zu G2a-Karzinom haben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 70%, während Patienten mit einem G2b-Karzinom und mehr lediglich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 20 - 30% aufweisen (Helpap 1984).

1.3.3.3 Die TNM-Klassifikation

Nachfolgend wird die in Europa gebräuchliche TNM-Klassifikation der UICC dargestellt. Die „Union International Contre Le Cancer“ (UICC) teilt die Adenokarzinome der Prostata entsprechend der Klassifikation aus dem Jahre 1992 bzw. modifizierten Klassifikation aus dem Jahre 1997 wie folgt ein:

T – Primärtumor

TX Primärtumor nicht bestimmbar

T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor

T1 Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar.

- T1a Inzidenteller Tumor: Histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar.
- T1b Inzidenteller Tumor: Histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar.
- T1c Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA-Werte).

T2 Tumor begrenzt auf die Prostata.

- T2a Tumor befällt einen Seitenlappen.
- T2b Tumor befällt beide Seitenlappen.

T3 Tumor überschreitet die Prostatakapsel.

- T3a Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung.
- T3b Tumor infiltriert Samenblase(n).

T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen.
(andere als die Samenblasen)

N – Lymphknotenbeteiligung

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen.

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen

MX Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

- M1a Metastase(n) in nicht-benachbarten Lymphknoten
- M1b Knochenmetastase(n)
- M1c Metastase(n) in anderen Lokalisationen

Tabelle 2. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM System gemäß der UICC (Wittekind 1997)

Die mittlerweile aktualisierte Stadieneinteilung (aktuell 7. Auflage (Wittekind 2010)) wird hier bewusst nicht aufgeführt, da die in dieser Arbeit betrachteten Tumoren noch nach der obigen Einteilung klassifiziert wurden.

1.3.3.4 Metastasierung des Prostatakarzinoms

Durch infiltrierendes Wachstum breitet sich das Prostatakarzinom zunächst innerhalb der Prostatakapsel aus. Im weiteren Verlauf infiltriert der Tumor die Samenblasen und das Beckenbindegewebe, seltener das Rektum, die Harnblase oder die Urethra. Die lymphogene Metastasierung erfolgt entlang der natürlichen Lymphabflusswege zunächst in die Fossa obturatoria. Die hier befindlichen Lymphknoten werden bei einer radikalen retropubischen Prostatektomie zum Lymphknotenstaging entfernt. Die nächsten Stationen sind die präsakralen und inguinalen Lymphknoten sowie die Lymphbahnen entlang der Vasa iliaca communes und der paraaortalen Region.

Das Skelettsystem ist der bevorzugte Ort der hämatogenen Metastasierung des Prostatakarzinoms. Osteoblastische Metastasen lassen sich bei 85% der Patienten, die an einem Prostatakarzinom versterben, finden. Hierbei sind die Lendenwirbelkörper, der proximale Femur, das Becken, die thorakale Wirbelsäule, die Rippen, das Sternum, der Schädel und der Humerus am häufigsten befallen. Viszerale Organe wie Lunge, Leber und Nebenniere sind von der Metastasierung eher selten betroffen. Im Allgemeinen erfolgt die Metastasierung zunächst lymphogen und später hämatogen (Hautmann 2006).

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinik

Das Prostatakarzinom wächst im Allgemeinen langsam und ist im Frühstadium meist symptomlos. Erst bei fortgeschrittenem Tumorwachstum stehen irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden ähnlich wie bei der benignen Prostatahyperplasie im Vordergrund. Hämaturie ist ein seltenes Symptom und oft kommt es erst bei Schmerzen durch Knochenmetastasen mit begleitender Anämie zur Diagnosestellung. Dies verdeutlicht die Bedeutung der Frühdiagnostik im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen (Kurth 1993).

1.4.2 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung stellt die Grundlage für die Diagnostik des Prostatakarzinoms dar. Sie ist von einem geübten Untersucher ohne großen Aufwand, sehr kostengünstig und in Knie-Ellenbogen- oder Linksseitenlage durchzuführen. Mit diesem Verfahren werden neben der Konsistenz und Größe der Prostata auch deren Abgrenzbarkeit, die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut, Oberflächenbeschaffenheit und eine eventuelle Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Außerdem können der Analsphinktertonus, Hämorrhoidalveränderungen und die Rektumampulle getastet und begutachtet werden.

Harte, knotige Areale der Prostata sind dringend karzinomverdächtig und bedürfen der weiteren Abklärung. Als Differenzialdiagnosen kommen hier chronische Entzündungen, Prostatasteine, Prostatazysten, Prostatainfarkte und die granulomatöse Prostatitis infrage. Die digital-rektale Untersuchung ist als Screeningmethode anerkannt und wird ab dem 45. Lebensjahr empfohlen (Hautmann 2006). Tumoren mit einem Volumen $< 0,5$ ml und Tumoren, die sich in der Transitionalzone entwickeln, entziehen sich der Detektion mittels DRU (Altwein J.E. 2003). Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode liegt einer Metaanalyse von Hoogendam et al. zufolge zwischen 51 und 67%. Die Spezifität der DRU beträgt zwischen 91 und 96% (Hoogendam 1999).

1.4.3 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen ist einer der besten Tumormarker in der onkologischen Diagnostik (Babaian 2006; Loeb 2006). Es wird nahezu ausschließlich vom Gewebe der Prostata gebildet und in das Serum abgegeben. Das PSA ist ein Glykoprotein, dessen Synthese in den Gangepithelialzellen der Prostata stattfindet. Seine Hauptfunktion besteht in der Verflüssigung des Ejakulats. Zum Anstieg des PSA-Wertes kann es beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms, bei akuter Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie, nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wie zum Beispiel bei Zystoskopien, Urethroskopien und transrektalem Ultraschall (TRUS) oder der digital-rektalen Untersuchung kommen. Das PSA ist somit ein gewebe- und organspezifischer, nicht jedoch tumorspezifischer Marker (Price 2001). Es wurde erstmals 1979 von Wang et al. im Prostatagewebe isoliert (Wang 1979). Der Nachweis im Serum erfolgt mittels Radio- oder Enzymimmunoassay. Ein PSA-Wert von 4 ng/ml wird im Allgemeinen als obere Normgrenze für den Übergang in einen pathologischen Bereich gewertet. Ab diesem Wert wird eine Prostatastanziopsie auch bei unauffälligem Palpationsbefund empfohlen. Catalona et al. konnten in einer Studie bei Patienten mit einem PSA kleiner als 4 ng/ml in etwa 20% der Fälle Prostatakarzinome nachweisen, bei einem PSA größer als 4 ng/ml in ca. 30% der Fälle. Mehr als 50% der diagnostizierten Karzinome zeigten eine PSA-Erhöhung von mehr als 10 ng/ml (Catalona 2000).

Daraus wird deutlich, dass die PSA-Bestimmung als alleinige Sceeninguntersuchung nicht ausreichend ist, da sonst etwa 20% der Tumoren übersehen würden.

Man entwickelte deshalb in den letzten Jahren altersspezifische Grenzwerte, die die Biologie des Tumors berücksichtigen. Hierbei wurde durch Herabsetzen der Grenzwerte in jungem Alter die Sensitivität und im fortgeschrittenem Alter durch Erhöhung die Spezifität erhöht (Marberger 2000).

Alter	PSA-Grenzwert
40-49 Lebensjahre	2,5 ng/ml
50-59 Lebensjahre	3,5 ng/ml
60-69 Lebensjahre	4,5 ng/ml
≥70 Lebensjahre	6,5 ng/ml

Tabelle 3. Altersspezifisch angepasste PSA-Grenzwerte (Marberger 2000)

Eine weitere Möglichkeit die Aussagekraft des PSA-Wertes zu erhöhen, liegt in der Betrachtung der **PSA-Anstiegsgeschwindigkeit** (PSA-Velocity). Ein jährlicher Anstieg von mehr als 0,5 ng/ml gilt als karzinomsuspekt (Loeb 2007).

Das PSA im Blut liegt in zwei unterschiedlichen Arten vor, zum einen als freies PSA (f-PSA) und zum anderen komplexgebunden an alpha-1-Antichymotrypsin (Lilja 1991). Die Serumkonzentration dieser beiden Arten zusammen wird heute zur Bestimmung des Gesamt-PSA (t-PSA) herangezogen. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass bei Patienten mit Prostatakarzinomen der Anteil des f-PSA im Serum geringer ist als bei Männern mit BPH. **PSA-Quotienten** unter 15% sind somit karzinomverdächtig (Hautmann 2006). Durch die Einführung des Parameters f-PSA/t-PSA konnte eine Steigerung der diagnostischen Spezifität um 20% erreicht werden (Christensson 1993).

Als zusätzliches diagnostisches Mittel wurde die **PSA-Dichte** (PSA-Density) als potenzieller Marker eingesetzt. Hierzu wird der Quotient aus der Konzentration des PSA und dem Prostatavolumen der Übergangszone berechnet und damit zwischen BPH und Prostatakarzinom entschieden; ein Wert größer als 0,15 stellt eine Indikation zur Biopsie bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml dar. Der Hintergrund hierfür ist, dass gesundes Prostatagewebe etwa 0,3 ng PSA pro Gramm Prostatagewebe synthetisiert, malignes hingegen produziert etwa 3 ng PSA pro Gramm (Altwein 2001). Die Bestimmung der PSA-Dichte bringt laut Stephan et al. jedoch vor allem bei PSA-Werten von weniger als 4 ng/ml prognostische Vorteile gegenüber dem f-PSA (Stephan 2005).

Die PSA-Bestimmung hat darüber hinaus noch eine wichtige Bedeutung in der Therapiekontrolle des Prostatakarzinoms. Tumorprogress unter Therapie oder

ein Tumorrezidiv können sich durch einen (Wieder-)Anstieg des PSA-Wertes feststellen lassen.

1.4.4 Transrektaler Ultraschall und Biopsie

Der transrektale Ultraschall (TRUS) mit speziellen Schallsonden wird im Rahmen der allgemeinen Prostatadiagnostik und bei der Prostatastanzbiopsie durchgeführt. Das Organ lässt sich in Längs- und Querrichtung untersuchen. Die gesunde Prostata zeigt hier eine homogene Struktur von mittlerer Echodichte. Eine Beurteilung der Samenblasen ist ebenfalls möglich. Karzinomverdächtige Bezirke des Organs stellen sich typischerweise als hyporeflexive Areale dar. Differenzialdiagnostisch kommen für diese Veränderungen allerdings auch BPH, Gefäße, Zysten und Entzündungsprozesse infrage. Verdächtige Areale in der peripheren Zone sollten aber trotzdem in jedem Fall biopsiert werden (Hautmann 2006). Im Vergleich von TRUS mit DRU und PSA-Bestimmung ist die Sonographie diagnostisch unterlegen. Laut Ellis et al. seien hypodense Bezirke zwar doppelt so häufig karzinomhaltig wie die isodensen, bei einer alleinigen Biopsie aus den echoarmen Bezirken würde man allerdings 25% der Tumoren übersehen (Ellis 1994). Onur et al. fanden keinen signifikanten Unterschiede im Karzinomgehalt sonographisch hypo- und isodenser Areale (Onur 2004).

Bei jedem Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist eine Stanzbiopsie indiziert. Hierbei stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Das derzeit leistungsfähigste Verfahren ist die transrektale, ultraschallgesteuerte Biopsie (Heidenreich 2008). Die Methode der Wahl war lange Jahre die **Sextantenbiopsie**, bei der aus jedem der zwei Seitenlappen der Prostata je ein Stanzzylinder aus dem Apex, dem Mittellappen und der Basis entnommen wurden. Zusätzlich wurden Stenzen aus suspekten, echoarmen Zonen empfohlen (Hodge 1989; Slonim 1993). In den letzten Jahren hat sich jedoch mehr und mehr die Entnahme von bis zu 12 (sechs pro Seitenlappen) und mehr Stenzen durchgesetzt und damit die Aussagekraft der Biopsie deutlich verbessert (Djavan 2007).

1.4.5 Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie ist das Verfahren der Wahl zur Detektion von Knochenmetastasen im Rahmen der präoperativen Diagnostik. Sie ist wesentlich empfindlicher als konventionelle Röntgenaufnahmen.

Der lokal gesteigerte Mineralstoffwechsel von Skelettmetastasen macht es möglich, sie mit Hilfe von knochenaffinen Radionukliden zu erfassen. Bei Verwendung von ^{99m}Techneium-Phosphat-Verbindungen kann eine Sensitivität von fast 100% erreicht werden. Die Spezifität ist jedoch weitaus geringer, da alle Umbauprozesse im Rahmen von Frakturen und Entzündungen ähnliche Veränderungen verursachen können (Hautmann 2006).

Gemäß der EAU-Leitlinie von 2005 kann bei PSA-Werten unter 20 ng/ml die Knochenszintigraphie bei G1- und G2-Tumoren als Screeningmaßnahme vernachlässigt werden (Aus 2005).

Eine weitere Bedeutung kommt der Szintigraphie bei der Beurteilung von PSA-Anstiegen und unklaren Knochenschmerzen nach radikaler Prostatektomie zu (Gomez 2004).

1.4.6 Magnetresonanztomographie und Computertomographie

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich zwar unter Verwendung endorektaler Spulen gute Aussagen über die zonale Anatomie der Drüse und das umgebende Gewebe machen und kleine, periprostatistische Lymphknoten nachweisen. Die Ergebnisse sind jedoch ungenügend sensitiv und zu unspezifisch, so dass der Wert der MRT für die Diagnostik und das Staging des Prostatakarzinoms eingeschränkt ist.

Die Computertomographie ist nur ungenügend für die Diagnostik des Prostatakarzinoms geeignet, da die Tumorausdehnung, das T-Stadium, nicht sicher beurteilt werden kann. Der mögliche Befall von Lymphknoten ist nur bei Vergrößerung über 1,5 cm beurteilbar und somit zu ungenau (Hautmann 2006).

1.5 Therapieoptionen

Bei der individuellen Auswahl der sinnvollsten Therapie muss zwischen einer kurativen Behandlung bei einem lokal begrenzten und einer palliativen Behandlung bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom unterschieden werden.

Ein kurativer Behandlungsansatz ist bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von über zehn Jahren anzustreben. Die hierfür infrage kommenden Therapien umfassen im Wesentlichen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Brachytherapie aber auch die primär abwartende Active surveillance (Graefen 2003).

Ist eine vollständige Heilung des Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht mehr möglich, steht ein palliatives Therapiekonzept im Vordergrund. Dieses hat die Zielsetzung, dem Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten sowie das Tumorwachstum zu verlangsamen. Therapieoptionen hierbei sind die radikale Prostatektomie, die externe Strahlentherapie, die Hormontherapie, systemische Chemotherapie sowie die Wait-and-see-Strategie. In vielen Fällen kommt eine multimodale Therapie zum Einsatz (Wirth 2005).

1.5.1 Potenziell kurative Therapieansätze

1.5.1.1 Radikale Prostatektomie

Der Chirurg Theodor Billroth hatte 1867 in Zürich als erster versucht, die Prostata eines am Prostatakarzinom erkrankten Patienten über den perinealen Zugangsweg zu entfernen. Der Eingriff wurde jedoch vorzeitig ohne vollständige Entnahme der Drüse abgebrochen. Die erste erfolgreiche radikale perineale Prostatektomie wurde 37 Jahre später am 7. April 1904 von Hugh Hampton Young im Johns Hopkins Hospital in Baltimore durchgeführt (Young 2002). Über 40 Jahre danach wurde 1946 ein weiterer Höhepunkt in der Geschichte der radikalen Prostatektomie erreicht: Terence Millin führte die erste radikale Prostatektomie über den retropubischen Zugang durch. Mit der Möglichkeit zur gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie ist die retropubische

Verfahrensweise zum heute bevorzugten Routineverfahren avanciert (Altwein 2001).

Radikale retropubische Prostatovesikulektomie (RRP) inklusive pelviner Lymphadenektomie

Die retropubische Technik hat seit Mitte des letzten Jahrhunderts einige Änderungen erfahren. So ist es Walsh und Reiner zu verdanken, dass aufgrund ihrer Untersuchungen der venösen Abflussverhältnisse aus dem Penis und der Kenntnisse, wie diese Strukturen zu schonen sind, signifikante Blutungen verringert werden können (Reiner 1979). Die Technik zur Schonung der autonomen Nerven zur Vorbeugung der erektilen Dysfunktion geht ebenfalls auf Walsh zurück (Walsh 1983).

Die retropubische Prostatektomie wurde bei dem in dieser Arbeit betrachteten Patientengut ausschließlich in deszendierender Operationstechnik durchgeführt, deshalb soll diese im Folgenden genauer beschrieben werden.

Zunächst erfolgt über eine mediane Unterbauchlaparotomie die beidseitige Lymphadenektomie im Bereich der Arteriae iliacae externae und im Bereich der beiden Fossae obturatoriae, wobei beidseits der Nervus obturatorius geschont wird. Sodann wird der Peritonealsack beidseits nach medio-kranial abpräpariert. Die Ductus deferentes werden aufgesucht, ligiert und durchtrennt. Entlang der proximalen Ductus deferens-Anteile erfolgt nun die Präparation bis hin zur Spitze der beidseitigen Samenblasen. Als nächstes wird der Perivesikalbereich bis hin zur endopelvinen Faszie stumpf präpariert, die beidseits periprostatisch inzidiert wird. Palpatorisch wird die Grenze zwischen Prostatabasis und Blasenboden festgelegt. Im Bereich des inneren Blasenmundes werden zwei parallele Durchstechungsligatur-Reihen vorgelegt, zwischen denen die quere Eröffnung des Blasenhalses erfolgt. Anschließend erfolgt ein schrittweises Fortsetzen der Blasenhalsinzision dorsal, bis die Verschiebeschicht zwischen Blasen hinterwand und Samenblasen identifiziert

werden kann. Unter Anhebung der Blasen hinterwand werden danach die beidseitigen Samenblasen vollständig frei präpariert. Nach Spalten der Denonvillier'schen Faszie erfolgt die Abpräparation der Prostatarückseite von der Rektumvorderwand mit schrittweiser Ligatur und Durchtrennung der beidseitigen Prostatapfeiler.

Nach kompletter Mobilisierung der tumortragenden Prostata erfolgen die Durchtrennung der beidseitigen puboprostatistischen Bänder sowie die Durchstechungsligatur des dorsalen Venenplexus.

Nach vorsichtiger Mobilisation der membranösen Harnröhre durchtrennt man diese direkt distal des Apex prostatae und entfernt die Prostata samt Anhangsgebilden.

Als nächster Schritt wird nach evertierenden Blaseschleimhautnähten der Blasen Halsbereich eingeeengt. Von der vesikalen Resektionskante sowie der präparatewärts und patientenwärts gelegenen Harnröhrenkante werden mehrere Begrenzungsschnitte entnommen, die zur histologischen Schnellschnittuntersuchung eingesandt werden. Als letzter Schritt werden der Harnröhrenstumpf und die Harnblase reanastomosiert (Fichtner 2005).

Radikale perineale Prostatektomie (RPP)

Die Lagerung des Patienten erfolgt in überstreckter Steinschnittlage mit maximal gebeugten Hüftgelenk und leichter Kopftieflage. Die Haut wird perineal in Form eines umgedrehten „U“ zwischen Anus externus und Skrotalansatz mit den Sitzbeinhöckern als Endpunkten inzidiert. Nach Durchschneiden des Centrum tendineum perinei werden einzelne zum Rektum ziehende Muskelfasern durchtrennt. Anschließend wird die Beckenbodenmuskulatur mit dem Young-Retraktor nach ventral eleviert. Die weitere Präparation erfolgt nun entlang der Rektumvorderfläche beiderseits des Musculus rectourethralis. Die Urethra wird in der Mittellinie unmittelbar am Apex prostatae dargestellt. Es folgt die Präparation der gesamten Prostatarückfläche. Die Durchtrennung der Urethra erfolgt distal des Apex prostatae. Die Vorderfläche der Prostata wird freipräpariert. Die Prostata wird vom Blasenboden sowie vom Blasen Hals

abpräpariert, der Blasen Hals inzidiert und die Prostata sukzessive vom Blasen Hals abgesetzt. Die über den Samenblasen liegende Faszie wird inzidiert. Die Samenblasen werden freipräpariert. Nach Durchtrennen der Ductus deferentes und der Prostatapfeiler kann das Prostatapräparat mit anhängenden Samenblasen entfernt werden. Die vesikourethrale Anastomose erfolgt unter Sicht.

Abschließend wird der Beckenboden anatomisch rekonstruiert (Fichtner 2005).

Laparoskopische radikale Prostatektomie

Die Technik der laparoskopischen Prostatektomie ist noch relativ jung. Sie geht zurück auf William W. Schuessler aus San Antonio in Texas, der 1991 diese Operationstechnik zu ersten Mal erfolgreich durchführte und seine Erfahrungen mit den ersten neun Patienten 1997 publizierte. Er sah in dieser Technik jedoch keine nennenswerten Vorteile gegenüber den etablierten Methoden (Schuessler 1997). Im Jahre 1999 publizierten Guillonau und Vallancien dann ihre positiven Erfahrungen mit dieser Technik anhand der Daten von 65 Patienten (Guillonau 1999). Seitdem hat die laparoskopische Operation des Prostatakarzinoms einen deutlichen Aufschwung erfahren. Die Gründe dafür sind u.a. kürzere Klinikaufenthalte, geringerer Blutverlust und niedrigere Komplikationsraten.

Die Nachteile des laparoskopischen Eingriffs sind die hohen Kosten aufgrund des teuren Instrumentariums und der verlängerten Operationszeiten sowie die relativ lange Lernkurve (Lepor 2004). Zudem zeigen sich ungünstigere Kontinenzergebnisse als bei den offenen Verfahren (Touijer 2008).

1.5.1.2 Strahlentherapie und Brachytherapie

Da Prostatakarzinome strahlensensibel sind, kann bei organbegrenztem Tumorwachstum ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen eine Strahlentherapie mit kurativem Ansatz und den operativen Verfahren ähnlichen Früh-Ergebnissen durchgeführt werden (D'Amico 1998; Martinez 2000). Hierbei stehen als Verfahren die dreidimensional geplante, konformale Radiotherapie, die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) sowie die High- und Low-Dose-

Rate Brachytherapie zur Verfügung. Bei der konformalen Radiotherapie werden Gesamtdosen bis zu 78 Gy appliziert. Diese Bestrahlungsform führt in Abhängigkeit von Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score zu einer biochemischen Rezidivfreiheit in bis zu 90% der Fälle. Die IMRT stellt ein neueres Verfahren der perkutanen Radiotherapie dar. Durch individuelle Dosismodifikation innerhalb der einzelnen Bestrahlungsfelder können Dosen über 80 Gy in kleinen Volumina appliziert werden (Schwarz 2003). Die Therapieergebnisse entsprechen denen der konformalen Bestrahlung bei Minimierung der Nebenwirkungen (Zeleftsky 2006)

Die Brachytherapie umfasst die temporäre Afterloadingtherapie (High-Dose-Rate oder HDR) und die permanente Implantation von Seeds (Low-Dose-Rate oder LDR). Nach einer Afterloadingtherapie strahlt der Patient im Gegensatz zur Seedimplantation nicht nach. Die HDR-Brachytherapie wird als kuratives Behandlungskonzept meist mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert (Hoskin 2007).

Die Seedimplantation als Monotherapie kann unter kurativem Ansatz nur bei Patienten mit günstigen Risikofaktoren (T1c oder T2a, PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 7) durchgeführt werden (Wirth 2002). Bei Patienten mit ungünstigeren Risikofaktoren sollte die LDR-Brachytherapie in Kombination mit einer Androgenblockade oder einer perkutanen Radiotherapie erfolgen (Schwarz 2003).

1.5.2 Palliative und adjuvante Therapieansätze

1.5.2.1 Hormontherapie

Die Hormontherapie basiert auf einem Hormonentzug (Androgendeprivation), da Prostatakarzinomzellen zu einem hohen Prozentsatz hormonsensibel auf Testosteron sind (Huggins 2002; Graefen 2009). Folgende Behandlungen sind derzeit möglich (Wolff 2009):

1. Therapie mit LHRH-Analoga,
2. Gabe von Antiandrogenen,
3. bilaterale subkapsuläre Orchiektomie.

Die alleinige Hormontherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist nur bei Patienten mit signifikanten Begleiterkrankungen oder im fortgeschrittenen Alter indiziert. Ein frühzeitiger Therapiebeginn soll hierbei das Überleben geringfügig verlängern (Wirth 2005).

Die Hauptanwendung findet die Hormontherapie nach erfolgter radikaler Prostatektomie bei Lymphknotenbefall (Graefen 2009). Durch frühzeitige Hormontherapie lässt sich in dieser Patientengruppe ein Überlebensvorteil erzielen. Eine Indikation zur generellen adjuvanten Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie gibt es jedoch nicht (Messing 2006).

Darüber hinaus erbrachte die gleichzeitige Therapie mit LHRH-Analoga und externer Bestrahlung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens (Bolla 2002; Pilepich 2005).

1.5.2.2 Chemotherapie

Die Gabe von Chemotherapeutika als palliative Therapie ist sinnvoll bei primär oder sekundär hormonrefraktären Prostatakarzinomen. Letztere kennzeichnen sich durch einen PSA-Anstieg trotz adäquater Hormondeprivation (Sharifi 2005). Einer Metastudie von Winqvist aus dem Jahre 2006 zufolge stellt derzeit die Therapie mit Doxetacel alle drei Wochen das einzig empfehlenswerte Behandlungsregime für diese Patientengruppe dar. Hierunter ist eine Verlängerung der Überlebenszeit nachweisbar (Winqvist 2006).

2 Material und Methoden

2.1 *Patientenkollektiv*

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde das Krankengut von insgesamt 344 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von Januar 1997 bis einschließlich Dezember 2002 an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Dabei wurde bei 79 Patienten die Prostata über den perinealen und bei 265 Patienten über den retropubischen Zugangsweg entfernt. Bei den retropubisch prostatektomierten Patienten wurde im selben Eingriff eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt.

Die präoperative histologische Diagnosesicherung erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg oder durch die zuweisenden niedergelassenen Urologen mittels transrektaler, ultraschallgesteuerter Sextantenbiopsie, fingergeführter transrektaler Stanzbiopsie oder als Zufallsbefund im Rahmen einer transurethralen Prostataresektion (TUR-P) bei benigner Prostatahyperplasie (BPH).

Folgende Untersuchungen waren präoperativ obligat: Röntgenthorax, Abdomensonografie, Urethrozystoskopie, Ausscheidungsurografie und transrektale Endosonografie der Prostata (TRUS) mit dem 7,5 Mhz-Schallkopf. Auf routinemäßige Computer- und Kernspintomographie und die Skelettszintigraphie wurde bis auf Einzelfälle, die nicht in der verfügbaren Datenbank dokumentiert sind, verzichtet.

Die Entscheidung über die Wahl des operativen Zugangsweges wurde durch die Zusammenschau mehrerer Faktoren getroffen. Nur Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml und einem Gleason-Score <7 wurden von perineal operiert. In dieser „low-risk“-Gruppe wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei organbeschränktem Tumorwachstum mit 3 bis 5% angegeben (Partin 1997). Auf eine pelvine Lymphadenektomie konnte somit bei Betrachtung dieses geringen Risikos

verzichtet und der perineale Zugangsweg gewählt werden (Janoff 2005). Darüber hinaus wurde die Entscheidung über das Vorgehen im Rahmen der Operationsaufklärung zusammen mit den Patienten getroffen. Hierbei spielte insbesondere der Wunsch des Patienten nach größtmöglicher onkologischer Sicherheit und die Möglichkeit des Potenserhaltes beim retropubischen Vorgehen eine wesentliche Rolle.

Die histologische Aufarbeitung und Bewertung aller Operationspräparate erfolgte im Pathologischen Institut der Universität Würzburg. Die histologische Stadieneinteilung wurde gemäß der UICC-Klassifikation von 1997 vorgenommen (Wittekind 1997). Das Tumorgrading und die Bestimmung des Gleason-Scores wurde entsprechend den von Helpap und Gleason angegebenen Kriterien vorgenommen (Gleason 1966; Helpap 1985).

2.2 Erhobene Daten

Zur Beurteilung der operativen Behandlungsergebnisse wurden alle Patienten in eine mindestens einmonatige Nachbeobachtungszeit einbezogen. Die Verlaufskontrolle wurde entweder in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg oder bei den niedergelassenen Urologen bzw. bei den Hausärzten durchgeführt. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung wurden neben der körperlichen Untersuchung eine rektale Palpation der vesiko-urethralen Anastomosenregion und eine Bestimmung des PSA-Wertes vorgenommen. Weiterhin wurde die Kontinenzsituation unter Berücksichtigung des Vorlagenverbrauchs erfragt. Der zur Ergebniserfassung benutzte Vordruck ist im Anhang (Kapitel 9) angefügt. Zur Komplettierung der vorhandenen Daten wurde dieser Vordruck zusätzlich an niedergelassene Urologen versandt mit der Bitte, die Follow-up Ergebnisse ihrer Patienten zu vervollständigen.

Für diese Studie wurden die Anamnese, die Ergebnisse der präoperativen Diagnostik, die pathohistologischen und funktionellen Ergebnisse, die Morbidität

und die adjuvanten Therapiemodalitäten nach der radikalen perinealen und radikalen retropubischen Prostatektomie analysiert. Die Kontinenz wurde direkt bei Verlassen der Klinik dokumentiert und frühestens einen Monat nach der Operation zusammen mit dem postoperativen PSA-Wert erneut beurteilt. Bei längerfristigen Follow-ups wurde das jeweils aktuellste mit in die Auswertung einbezogen.

2.3 Definition von Inkontinenz

Ziel eines jeden Operateurs ist es u.a. so Kontinenz erhaltend wie möglich bei größtmöglicher Radikalität zu operieren. Eine mögliche Folge der radikalen retropubischen und perinealen Prostatektomie ist die postoperative Harninkontinenz, die nach Entfernung des Dauerkatheters zunächst bei vielen Patienten auftritt und sich meist im weiteren Verlauf bessert. Hierbei handelt es sich um eine Belastungsinkontinenz, die gekennzeichnet ist durch den unwillkürlichen Harnabgang beim Husten, Lachen, Niesen oder bei körperlicher Anstrengung. Die Gründe für die längerfristige postoperative Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie werden seit langem kontrovers diskutiert. Als Hauptursache wurde im Rahmen postoperativer urodynamischer Untersuchungen eine Insuffizienz der Sphinktermuskulatur mit verminderten urethralen Verschlussdrücken identifiziert (Kleinhans 1999; Majoros 2006). Eine mögliche Instabilität des M. detrusor vesicae kann ebenfalls zur postoperativen Inkontinenz (Dranginkontinenz) beitragen, wird jedoch als Hauptverursacher dieser Komplikation ausgeschlossen (Kielb 2005).

Die Belastungsinkontinenz wird nach den Vorgaben der International Continence Society von 2002 wie folgt eingeteilt (Abrams 2003):

- **Grad I:** Unwillkürlicher Harnverlust bei heftiger Drucksteigerung im Bauchbereich, z. B. durch Niesen, Husten, Lachen oder schwere körperliche Belastung.
- **Grad II:** Unwillkürlicher Harnverlust bei mittelstarker Drucksteigerung im Bauchbereich, z. B. durch Laufen oder Treppensteigen.

- **Grad III:** Unwillkürlicher Harnverlust bei nur geringer Drucksteigerung im Bauchbereich und auch im Liegen.

Es fällt erfahrungsgemäß eher schwer genau festzulegen, wie stark eine eventuelle postoperative Belastungsinkontinenz ausgeprägt ist, da das interindividuelle subjektive Empfinden hierbei eine große Rolle spielt. Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen zu erreichen, wurde die Kontinenzsituation der Patienten in dieser Arbeit über die Anzahl der pro Tag verwendeten handelsüblichen Vorlagen definiert. Zur Einteilung wurden folgende vier Gruppen gewählt und der Vorlagenverbrauch folgendermaßen definiert:

- Volle Kontinenz: 0 – 1 Sicherheitsvorlage pro Tag
- Belastungsinkontinenz Grad I: 2 – 3 Vorlagen pro Tag
- Belastungsinkontinenz Grad II: 4 – 5 Vorlagen pro Tag
- Belastungsinkontinenz Grad III: mehr als 5 Vorlagen pro Tag

2.4 Statistische Methoden

Die Daten der Patienten wurden den Krankenakten entnommen und über eine spezielle Eingabemaske im Programm FileMaker Pro 5.5 eingegeben. Die für diese Studie notwendigen Daten wurden selektiert und wiederum in eine Microsoft Excel Tabelle zur Vorbereitung der statistischen Aufarbeitung eingegeben.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

Bei Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung bzw. bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates berechnet und bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** vergleicht man einen Messwert zwischen zwei Gruppen. Wenn eine Gauß'sche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden kann, wird stattdessen der mächtigere **unverbundene t-Test** verwendet.

Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.

Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Angegeben wird neben dem Korrelationskoeffizienten der p-Wert. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen; der Wert 0 besagt, dass keine Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. Bei Gauß-verteilten Werten wird die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson** mit dem Korrelationskoeffizienten r benutzt, was in dieser Studie jedoch nicht vorkommt.

Die **Rangkorrelation nach Spearman** beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten und setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus, verlangt aber eine kontinuierliche Werteskala, wobei nur selten gleiche Werte vorkommen dürfen.

Die **Rangkorrelation nach Kendall** beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten und setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch verwenden, wenn sehr oft der gleiche Wert vorkommt.

Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier. Aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der Verstorbenen ab einem bestimmten Zeitpunkt, hier ab Operationsdatum, wird für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben bzw. kontinent sind. Diese geschätzte Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich wird der **log-rank Test** berechnet.

Zur Überprüfung auf eine Gauß'sche Normalverteilung wurde die **Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors** verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden **p-Werte** berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0,05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit *** .

Die **p-Werte** in deskriptiven Arbeiten stellen keine Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenalter

Die 344 ausgewerteten Patienten waren im Mittel $63,69 \pm 7,19$ Jahre alt, der jüngste Patient war 34,5 Jahre, der älteste 77,8 Jahre alt.

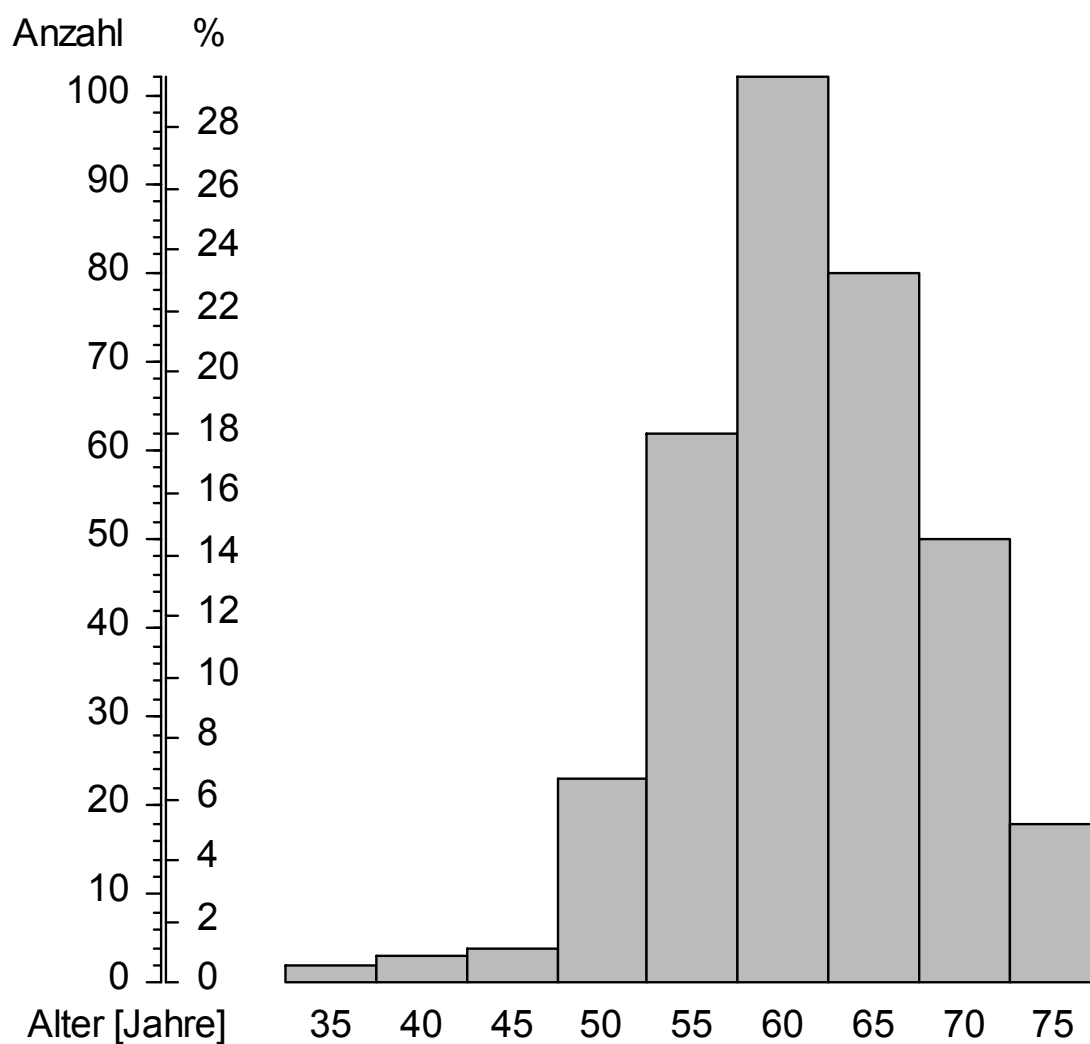


Abbildung 1. Alter der Patienten bei der Operation. Die Säulen stellen die Anzahl der Patienten in den angegebenen Altersgruppen dar, dabei bedeutet 35 = 35,0 bis 39,99 Jahre, 40 = 40 bis 44,99 Jahre usw.

Vor dem 50. Lebensjahr mussten sich lediglich 9 Patienten (2,6%) einer radikalen Prostatektomie unterziehen. Daher kann man für das Alter bei der

Operation nicht von einer Gauß'schen Normalverteilung ausgehen. Im Folgenden werden deshalb Rangtests verwendet.

3.2 Transurethral resezierte Patienten

42 der 344 Patienten (12,21%) hatten sich präoperativ einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) unterzogen, entweder früher mit benignem Ergebnis oder mit dem zur Diagnose „Prostatakarzinom“ führenden Befund. Bei 292 Patienten war der initiale PSA-Wert vor Therapiebeginn erfasst. Er lag zwischen 0,3 und 140 ng/ml, mit einem Mittelwert von $12,15 \pm 14,73$ ng/ml. Die Messwerte waren stark linksschief und nicht normal verteilt, daher wird hier der Median angegeben. Der Median betrug 7,575 ng/ml mit einem 68%-Vertrauensbereich der Einzelwerte von 4,017 bis 20,616 ng/ml.

TUR-P in der Anamnese	n	PSA [ng/ml]		
		MW	ST	p
ja	39	8,782	8,455	0,021*
nein	253	12,665	15,416	

Tabelle 4. PSA und Diagnostik. Vergleich der PSA-Spiegel bei Patienten mit und ohne TUR-P in der Anamnese. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Patienten mit einer TUR-P in der Anamnese hatten einen signifikant niedrigeren PSA-Spiegel.

3.2.1 TUR-Prostata und Patientenalter

Die 42 Patienten mit einer TUR-Prostata in der Anamnese waren signifikant älter, im Mittel $67,36 \pm 6,01$ Jahre, als die 302 Patienten ohne diese Voroperation. Diese waren im Mittel $63,18 \pm 7,20$ Jahre alt ($p = 0.00058^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney).

3.3 Länge des Follow-ups

Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen drei Tagen und 6,081 Jahren postoperativ, der Mittelwert lag bei 1,048 Jahren ($\pm 1,173$). Der Median lag bei 0,576 Jahren (68%-CI = 0,197 bis 1,997) bei $n = 342$; bei zwei Patienten fehlten die Angaben.

3.4 Befunde der Stanzbiopsien

Bei 117 der betrachteten 344 Patienten (34,01%) wurde die Prostatastanzbiopsie in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Es fand sich in der histopathologischen Untersuchung in ungefähr 2/3 der Fälle ein einseitiger und in 1/3 der Fälle ein zweiseitiger Tumor.

		Anzahl	%
Stanzbiopsie im Hause	ja	117	34,01
	nein	227	65,99
Angabe der Karzinom-Lokalisation nach Stanzbiopsie	einseitig	131	62,98
	beidseits	77	37,02
	<i>Fehlende Angabe</i>	136	39,53

Tabelle 5. Stanzbiopsie, Ort und Karzinom-Lokalisation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, bei denen die Biopsie im UKW und außerhalb durchgeführt wurde und bei denen ein ein- oder zweiseitiger Tumorbefall festgestellt wurde. Die Prozentsätze der Lokalisation beziehen sich auf die 208 Patienten, für die die entsprechenden Angaben erfasst waren. Die fehlenden Angaben sind auf alle 344 Patienten bezogen.

Der Anteil der einseitigen und beidseitigen Tumore laut Biopsie war im Hause und außerhalb nicht signifikant verschieden ($p = 0.18$ im Chi-Quadrat-Test).

Insgesamt waren für 237 Patienten die Anzahl der Prostatastanzbiopsien dokumentiert, im Mittel wurden $9,16 \pm 5,02$ Stanzzyylinder gewonnen (Median 8 Stanzen, 68%-CI = 4 bis 17), die größte Anzahl waren 33 Stanzzyylinder bei einem Patienten.

Für die 207 Patienten, bei denen die Anzahl der positiven Stenzen nach Biopsie überhaupt angegeben war, waren im Mittel $3,86 \pm 3,39$ Stanzzyylinder Karzinompositiv (Median 3 Stenzen, 68%-CI = 1 bis 6), die höchste Anzahl positiver Stanzzyylinder war 28. Bei vier Patienten waren alle Stenzen karzinomfrei. Diese Patienten hatten eine TUR-Prostata nach der Stanzengewinnung in der Anamnese, die ausschlaggebend für die Operationsindikation war.

In der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg (UKW) waren im Durchschnitt doppelt so viele Stanzzyylinder pro Patient entnommen worden wie extern, demgemäß war auch die Anzahl der positiven Stenzen signifikant höher.

	gewonnen wo	n	MW	ST	p(U)
Anzahl Stenzen	UKW	113	12,664	4,008	<0,000005***
	extern	124	5,984	3,473	
Anzahl positive Stenzen	UKW	101	4,812	4,284	0,0010**
	extern	107	2,907	1,825	

Tabelle 6. Entnahmeklinik und Anzahl der Stanzzyylinder. Vergleich der Anzahl der Stenzen insgesamt und der positiven Stenzen zwischen Patienten, deren Biopsie im UKW und extern entnommen wurde. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

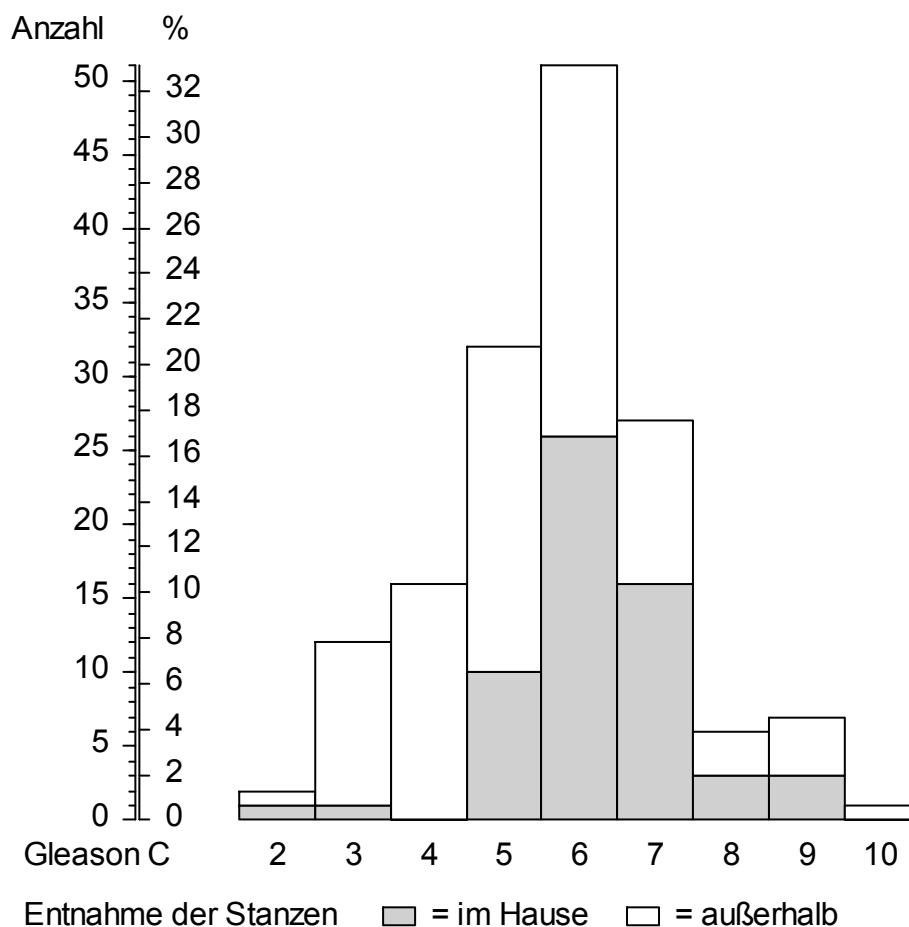


Abbildung 2. Gleason-Score. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den angegebenen Score-Werten. Die Säulen sind nach dem Ort der Stanzentnahme unterteilt.

Der Gleason-Score der Karzinom-positiven Stanzbiopsien war für 154 Patienten bestimmt worden. Er lag präoperativ zwischen 2 und 10 mit einem Mittelwert von $5,71 \pm 1,52$ Punkten (Median 6, 68%-CI = 4 bis 7 Punkte). Bei Entnahme der Stanzbiopsie im Hause lag der Gleason-Score signifikant höher, $6,23 \pm 1,21$ bei 60 Patienten, als bei Entnahme außerhalb der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg. Bei diesen Patienten betrug der Gleason-Score im Mittel $5,38 \pm 1,61$ Punkte bei 94 Patienten ($p = 0.00008^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney).

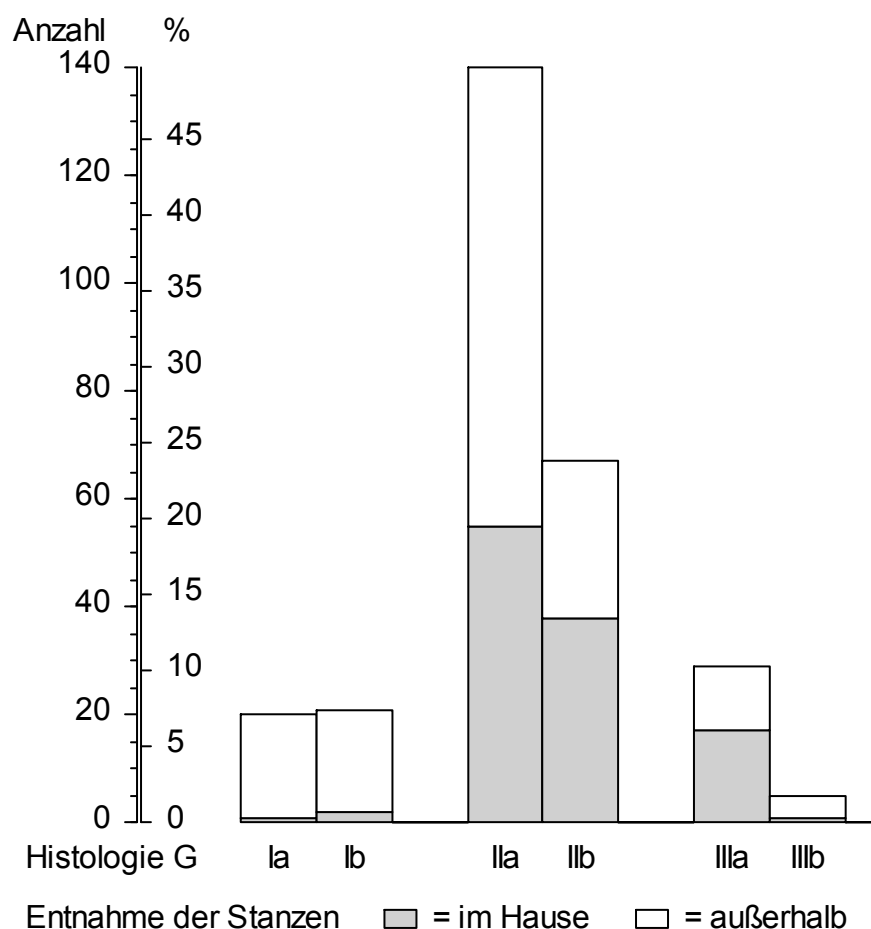


Abbildung 3. Histologie der Stanzbiopsien. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit der angegebenen Klasse. Die Säulen sind nach dem Ort der Entnahme der Stanzzyylinder unterteilt.

Das histologische Grading der Stanzbiopsie unterschied sich je nach Ort der Entnahme (im Hause oder außerhalb) signifikant ($p < 0.0000011^{***}$ im Chi-Quadrat-Test). Bei Entnahme außerhalb wurden häufiger niedrige Grade angegeben. Die präoperativen PSA-Werte waren bei 323 der 344 Patienten bestimmt worden. Sie lagen zwischen 0,2 und 160,6 ng/ml mit einem Mittelwert von $12,18 \pm 16,21$ ng/ml. Wegen der Abweichung von einer Normalverteilung ist der Median der bessere Wert, er beträgt 7,1 ng/ml mit einem 68%-CI von 2,5 bis 18,8 ng/ml.

Wurde die Stanzbiopsie in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt, lag der präoperative PSA-Wert signifikant höher, median 14,15 ng/ml $\pm 15,13$, $n = 115$,

als bei den 208 Patienten, bei denen die Biopsien extern durchgeführt worden waren. Bei diesen wurde ein PSA-Wert von median 11,10 ng/ml \pm 16,72 gemessen ($p = 0.022^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney).

3.4.1 TUR-P und Befund

Die Patienten mit einer TUR-P in der Anamnese zeichneten sich durch eine signifikant niedrigeren Gleason-Score und einen signifikant niedrigeren präoperativen PSA-Spiegel aus (siehe Tabelle 4). Letztere Aussage ist in Abbildung 4 dargestellt, da die Mittelwerte in Tabelle 4 wegen der Abweichung von einer Gauß-Verteilung nicht aussagekräftig sind.

TUR-P in der Anamnese		n	MW	ST	p(U)
Gleason-Score	ja	26	5,269	1,710	0,015*
	nein	128	5,805	1,469	
PSA präoperativ	ja	42	6,417	7,337	0,00004***
	nein	281	13,043	16,989	

Tabelle 7. TUR-P in der Anamnese und Gleason-Score, PSA. Vergleich der Patienten, die sich bereits einer TUR-P unterzogen hatten mit den übrigen, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

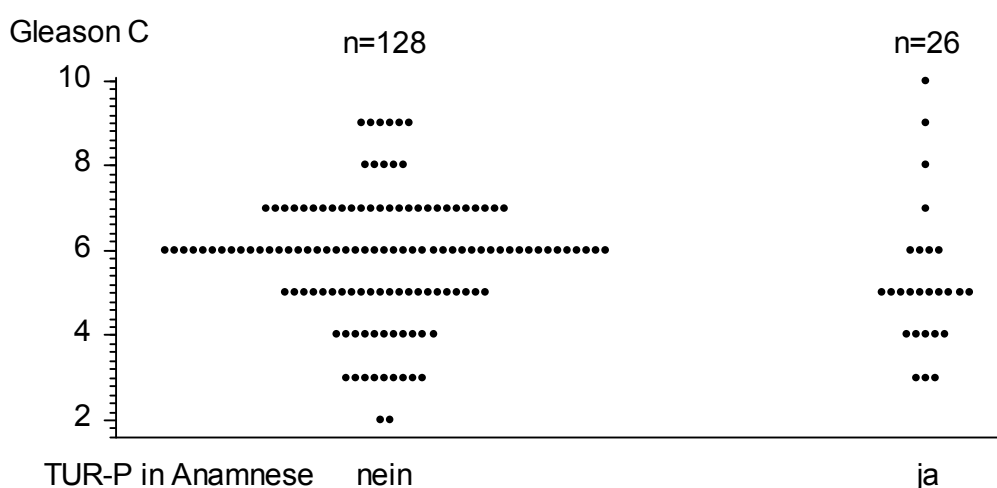


Abbildung 4. Gleason-Score und TUR-P in der Anamnese. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, links ohne und rechts mit einer TUR-P in der Anamnese, deren Gleason-Score man auf der y-Achse ablesen kann.

3.5 Operation

Von den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden 79 (23%) über einen perinealen Zugang operiert (RPP) und 265 (77%) über einen retropubischen (RRP). In letzterer Gruppe wurde meist ohne (49% der Gesamtoperationen) und teilweise auch mit Nerverhalt (28% der Gesamtoperationen) operiert. Bei nur 9 Patienten (2,71%) traten intraoperativ Komplikationen auf.

		Anzahl	%
Op-Zugang	retropubisch (RRP)	265	77,03
	perineal (RPP)	79	22,97
Op-Technik	perineal, kein Nerverhalt	79	22,97
	retropubisch, nicht nerverhaltend	169	49,13
	nerverhaltend einseitig	62	18,02
	nerverhaltend beidseits	34	9,88
Subkapsuläre Orchiectomie nach Riba	ja	77	22,38
	nein	267	77,62
intraoperative Komplikationen	keine	335	97,38
	Rektumläsion	6	1,74
	Harnleiterläsion	1	0,29
	Blutung	2	0,58

Tabelle 8. Operation und adjuvante Therapie, Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Riba = Subkapsuläre Orchiectomie nach Riba (Riba 1942). $n = 344$ Patienten.

Die Operation dauerte im Mittel $2,56 \pm 0,71$ Stunden (Median 2,42, 68%-CI = 1,92 bis 3,25 Stunden). Die kürzeste Operation dauerte 1:10 Stunden, die längste Operation dauerte 5:35 Stunden.

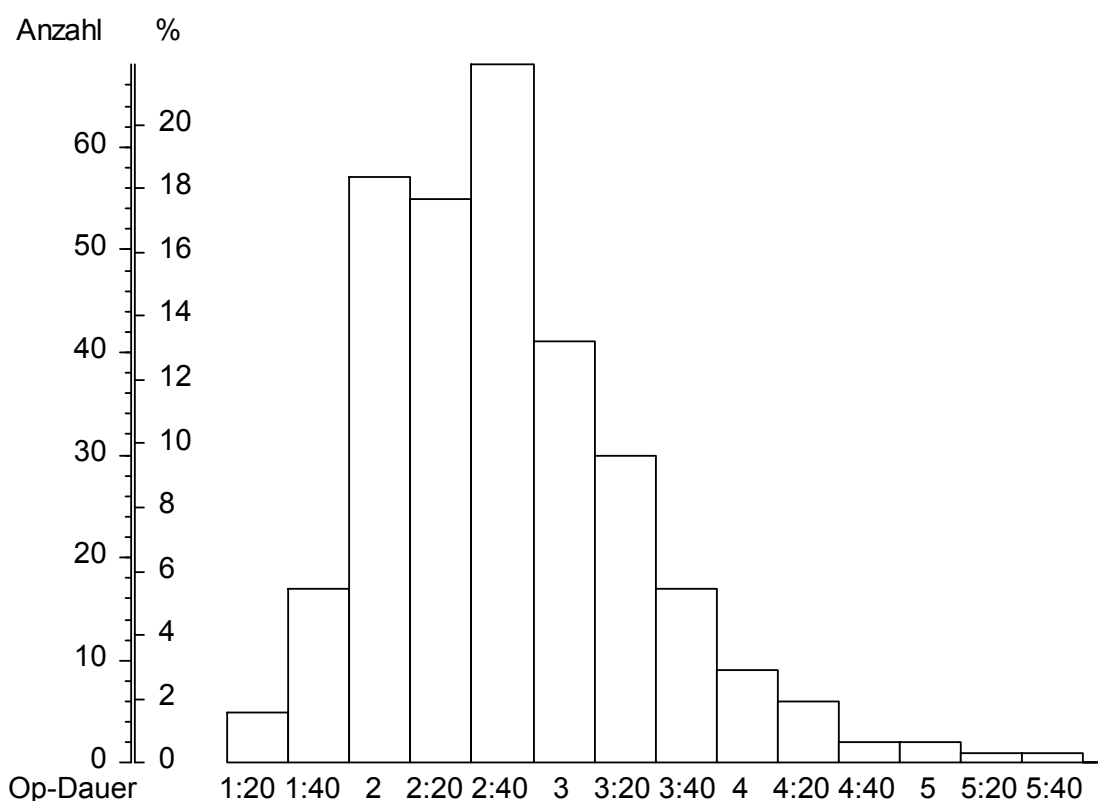


Abbildung 5. Operationsdauer. Die Säulen stellen Anzahl und Patienten mit der angegebenen Op-Dauer dar. Dabei bedeutet 1:20 alles bis 1:20 h, 1:40 = 1:21 h bis 1:40 h usw.

Die Operationen von perineal dauerten signifikant kürzer als die retropubischen, und in der Gruppe der retropubischen dauerten die nicht nerverhaltenden länger.

Operationstechnik	n	Operationsdauer [h]		
		MW	ST	
perineal (RPP)	73	2,130	0,526	<0,000005***
retropubisch (RRP)	238	2,703	0,698	
retropubisch				
nicht nerverhaltend	147	2,880	0,738	<0,000005 ***
einseitig nerverhaltend	59	2,405	0,529	
beidseits nerverhaltend	32	2,442	0,498	
Gesamt	311	2,569	0,704	-

Tabelle 9. Operationsdauer und Operationstechnik. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

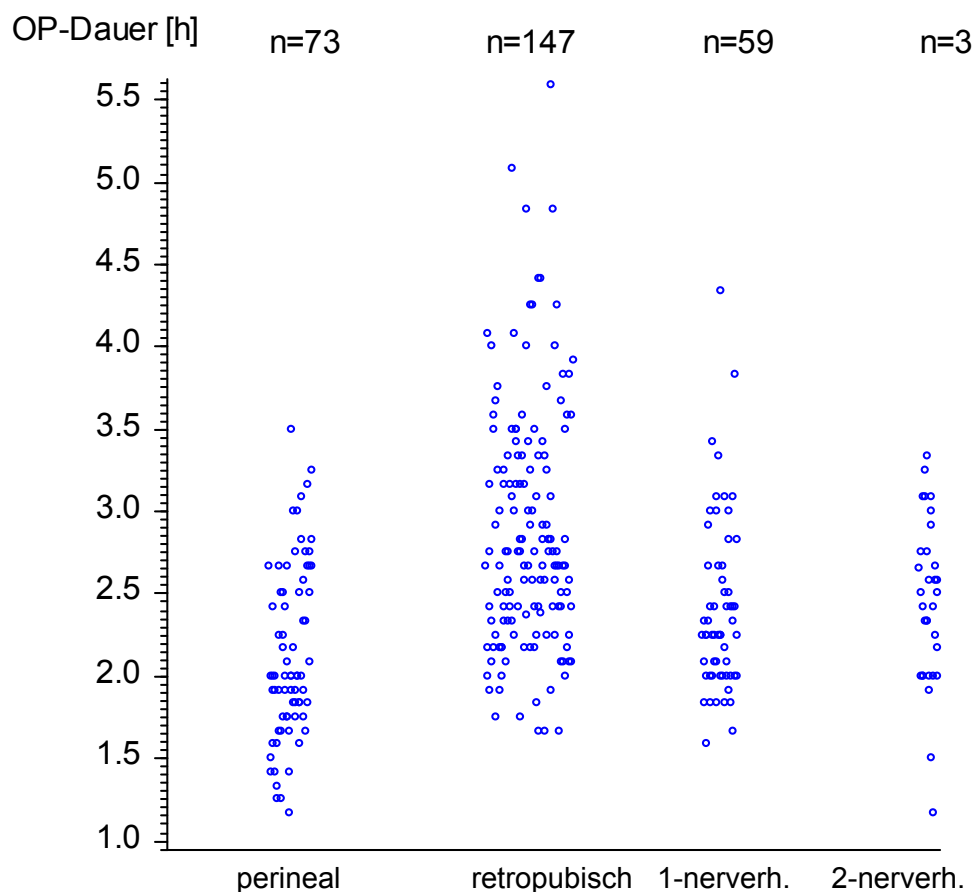


Abbildung 6. Operationsdauer und Zugang. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, dessen Op-Dauer an der y-Achse abzulesen ist. Die Punkte sind nach Operationszugang und -methode gruppiert. nerverh. = retropubisch, nerverhaltend, ein- oder zweiseitig.

3.5.1 Alter und Operation

Operationstechnik	n	Alter [Jahre]		
		MW	ST	p
perineal (RPP)	79	65,512	6,543	0,0091 **
retropubisch (RRP)	265	63,149	7,291	
nicht nerverhaltend	169	65,068	6,418	<0,000005 ***
nerverhaltend	62	60,231	7,254	
einseitig nerverhaltend beidseitig	34	58,930	8,071	
Gesamt	344	63,692	7,186	-

Tabelle 10. Alter und Operationstechnik. Alter bei Operation im Vergleich von perineal und retropubisch operierten sowie innerhalb der Gruppe der retropubisch operierten zwischen normal und nerverhaltend operierten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die von perineal operierten Patienten waren signifikant, um etwas mehr als zwei Jahre, älter als die über den retropubischen Zugangsweg operierten. Bei diesen waren die Patienten, die ohne Nerverhalt operierten worden waren, signifikant älter als die nerverhaltend operierten.

3.5.2 PSA und Operation

Operationstechnik	n	PSA präoperativ		p
		MW	ST	
perineal (RPP)	78	4,969	3,544	<0,000005**
retropubisch (RRP)	245	14,478	17,915	*
nicht nerverhaltend	160	16,433	19,194	
einseitig	55	10,480	16,605	0,028 *
nerverhaltend				
beidseits	30	11,380	10,283	
nerverhaltend				

Tabelle 11. PSA und Op-Technik. Präoperativer PSA-Spiegel im Vergleich von perinealem und retropubischem Zugang sowie zwischen normaler und nerverhaltender Technik bei retropubischem Zugang. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die von perineal operierten Patienten zeichneten sich durch einen wesentlich und signifikant niedrigeren präoperativen PSA-Spiegel aus. Innerhalb der von retropubisch operierten Gruppe war bei den nerverhaltend operierten der PSA-Wert signifikant niedriger als bei den Patienten ohne Nerverhalt.

Auch der präoperative Gleason-Score war bei von perineal operierten Patienten niedriger, $5,41 \pm 1,11$ Punkte, als bei von retropubisch operierten. Hier lag der Gleason-Score im Mittel bei $5,93 \pm 1,73$ Punkte ($p = 0.035^*$ im U-Test nach Mann und Whitney). Der Unterschied innerhalb der retropubisch operierten Patienten ist nicht mehr signifikant.

Op-Technik	Karzinomlokalisierung laut Stanzbiopsie				p
	einseitig		beidseits		
	n	%	n	%	
perineal (RPP)	41	32,80	16	20,78	0,062
retropubisch (RRP)	84	67,20	61	79,22	
kein Nerverhalt	41	48,81	49	80,33	0,000015 ***
eins.nerverhaltend	32	38,10	4	6,56	
beids.nerverhaltend	11	13,10	8	13,11	

Tabelle 12. Karzinomlokalisierung und Operationstechnik. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit ein- bzw. zweiseitigem Tumor in der Stanzbiopsie aufgeteilt nach RPP und RRP und nach Technik ohne und mit Nerverhalt bei retropubischem Zugang. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Der Unterschied zwischen perinealem und retropubischem Op-Zugang bei einseitigem und zweiseitigem Tumorbefall in der Stanzbiopsie war nicht signifikant, erwartungsgemäß wurde aber innerhalb der retropubisch operierten Patienten bei einseitigem Tumor häufiger einseitig nerverhaltend und seltener ohne Nerverhalt operiert.

Op-Technik	Grading der Stanze						p
	G1		G2		G3		
	n	%	n	%	n	%	
perineal (RPP)	13	31,71	60	28,99	1	2,94	0,00052 ***
retropubisch (RRP)	28	68,29	147	71,01	33	97,06	
kein Nerverhalt	18	64,29	93	63,27	24	72,73	0,32
eins.nerverhalt.	5	17,86	37	25,17	8	24,24	
beids.nerverhalt.	5	17,86	17	11,56	1	3,03	

Tabelle 13. Grading und Operationstechnik. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit Grading G1, 2 bzw. 3 in der Stanzbiopsie aufgeteilt nach RPP und RRP und nach Technik ohne und mit Nerverhalt bei retropubischem Zugang. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Die Auswahl kleinerer Tumoren für den perinealen Zugang spiegelt sich in der Histologie der Prostatastanze wieder. Bei einem Grading der Kategorie G1 fand sich der höchste und bei G 3 der geringste Anteil perineal operierter Patienten.

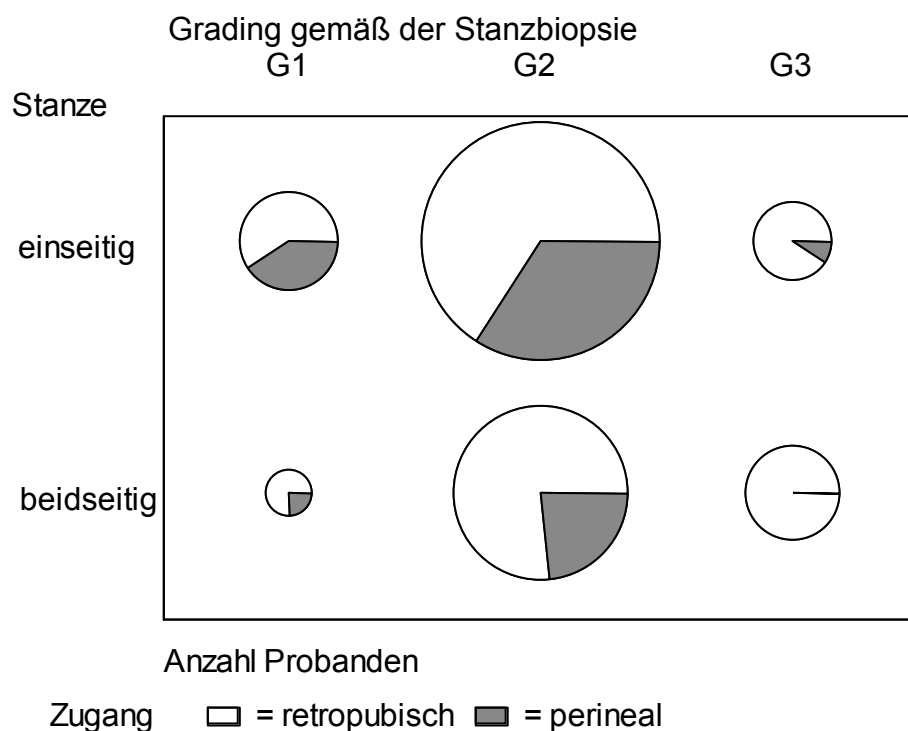


Abbildung 7. Grading und Tumorlokalisierung der Stanzbiopsie nach Operationszugang. Die Kreise stellen die Anzahl der Patienten in den Gruppen dar. Jeder Kreis ist nach dem Anteil der perineal und retropubisch operierten Patienten unterteilt.

Je höher der PSA-Spiegel der Patienten war, desto länger dauerte die Operation. Die Abhängigkeit ist zeitlich gering aber hochsignifikant ($\rho = 0,20$, $p = 0,0007^{***}$ in der Spearman'schen Rangkorrelation).

Weiterhin hing die Operationsdauer davon ab, ob der Tumor, soweit man anhand der der Stanz beurteilen konnte, ein- oder beidseitig war.

Tumorlokalisierung laut Stanzbiopsie	n	Operationsdauer [h]		
		Mittelwert	Streuung	
einseitig	122	2,40724	0,641959	0,0046 **
beidseitig	71	2,66667	0,601255	
Gesamt	193	2,50268	0,638160	

Tabelle 14. Operationsdauer und Tumorlokalisierung laut Stanzbiopsie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Je höher das histologische Grading (G) der Stanzbiopsie war, desto häufiger kamen Komplikationen vor. Bei Patienten mit Histologie G1 kamen nie Komplikationen vor, bei Patienten mit G3 aber bei fast 12%.

	Grading der Stanzbiopsien						p
	G1		G2		G3		
Intraoperative Komplikationen	n	%	n	%	n	%	
ja	0	0,00%	5	2,42%	4	11,76%	0,019 *
nein	41	100,00%	202	97,58%	30	88,24%	

Tabelle 15. Grading der Stanzbiopsie und intraoperative Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Histologiekategorie. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Die **Zusatzoperation** im Sinne einer operativen Kastration bei positivem Lymphknotenbefund oder befallenen Schnitträndern in der Schnellschnittdiagnostik hing sehr stark von dem Ergebnis der Stanzbiopsie ab. Eine subkapsuläre Orchiektomie nach Riba wurde erwartungsgemäß signifikant häufiger bei zweiseitigem Tumor, bei höherem Grading (G), bei mehr positiven Stanzen in der Biopsie, bei höherem Gleason-Score und bei höherem PSA-Spiegel durchgeführt (Riba 1942).

Allerdings waren bei den Patienten mit subkapsulärer Orchiektomie nach Riba (hier kurz Riba) insgesamt weniger Stanzzyylinder entnommen worden.

Stanzbiopsie		Orchiektomie nach Riba				p
		n	ja %	n	nein %	
Tumorausdehnung	einseitig	15	12,00	110	88,00	0,0019 **
	zweiseitig	23	29,87	54	70,13	
Histologie	G1	4	9,76	37	90,24	0,000040 ***
	G2	41	19,81	166	80,19	
	G3	18	52,94	16	47,06	

Tabelle 16. Tumorausdehnung und Grading der Biopsien und Zusatzoperation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile. Riba = subkapsuläre Orchiektomie nach Riba (Riba 1942). p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Riba	n	Mittelwert	Streuung	
Anzahl Stanzen				
Ja	54	7,500	4,713	0,0042**
Nein	183	9,661	4,999	
Anzahl positive Stanzen				
Ja	44	4,864	3,676	0,0084**
Nein	164	3,555	3,264	
Gleason-Score der Stanze				
Ja	19	6,632	1,739	0,0028**
Nein	135	5,585	1,448	
PSA präoperativ				
Ja	76	24,541	26,626	<0,000005***
Nein	247	8,379	8,134	

Tabelle 17. Adjuvante Therapie und Anzahl Stanzen, Gleason-Score und PSA-Wert. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. Riba = subkapsuläre Orchiektomie nach Riba. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

3.6 Blutverlust

Der Hb-Abfall zwischen präoperativ und dem Zeitpunkt der Entlassung war bei 298 Patienten protokolliert, er lag zwischen einer Zunahme von 1,6 g/dl und einem Abfall von 7 g/dl bei einem Mittelwert von $3,25 \pm 1,34$ g/dl.

3.6.1 Operation und Blutverlust

Je länger die Operation dauerte, desto stärker war der Hämoglobin-Abfall (Hb) ($\tau = 0,09$, $p = 0,021^*$ in der Kendall'schen Rangkorrelation).

	Op-Zugang	n	MW in g/dl	ST	p(t)
Hb-Abfall	perineal	75	2,795	1,412	0,00060 ***
	retropubisch	223	3,404	1,282	
Hb präoperativ	perineal	76	14,275	1,469	0,0021 **
	retropubisch	223	14,782	1,138	
Hb postoperativ	perineal	75	11,476	1,575	0,56
	retropubisch	225	11,376	1,165	

Tabelle 18. Operationstechnik und Hb-Abfall. Hb-Abfall ist die Differenz zwischen Hb prä- und Hb postoperativ. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem unverbundenen Student'schen t-Test.

In der Gruppe der von perineal operierten Patienten nahm der Hämoglobingehalt signifikant weniger ab als bei den von retropubisch operierten.

3.7 Histologischer Befund

		perineal		retropubisch	
		n	%	n	%
Schnellschnitt Lymphknoten (retropubisch)	negativ			239	90,19
	positiv			2	0,75
	positiv einseitig			14	5,28
	positiv beidseitig			10	3,77
Schnellschnitt urethral	negativ	79	100,00	251	94,72
	positiv	0	0,00	14	4,28
Schnellschnitt vesikal	negativ	77	97,47	260	98,11
	positiv	0	0,00	5	1,89
	unklar	2	2,53	0	0,00

Table 19. Schnellschnittergebnisse der Lymphknoten und von urethralen und vesikalen Proben. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozentsätze für Lymphknoten beziehen sich auf die 265 Patienten mit retropubischem Zugang, die anderen Lokalisationen auf alle 344 Patienten.

Das im Vergleich zur RPP nach RRP häufigere positive Schnellschnittergebnis des urethralen Absetzungsrandes ist signifikant, $p = 0,046^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.

Ebenso verhält es sich mit den positiven Schnellschnitten des vesikalen Absetzungsrandes nach RRP. Das Ergebnis ist signifikant mit $p = 0,041^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Bei 342 der betrachteten Patienten wurde im Endpräparat ein Adenokarzinom nachgewiesen, ein weiterer hatte zusätzlich zum Adenokarzinom eine eitrige Prostatitis und bei einem Patienten konnte, nach vorangegangener TUR-Prostata, kein Karzinomgewebe mehr gefunden werden.

Die häufigsten Zelltypen waren tubulär oder pluriform, der seltenste war anaplastisch.

	Stadium	Anzahl	%
pT (Tumorausdehnung)	1a	1	0,30
	2a	34	10,24
	2b	137	41,27
	2c	35	10,54
	3a	62	18,67
	3b	26	7,83
	3c	13	3,92
	4a	22	6,63
	4b	2	0,60
	<i>fehlende Angabe</i>	12	3,49
N (Lymphknotenbefall)	0	220	86,96
	1	27	10,67
	2	6	2,37
	<i>fehlende Angabe</i>	12	
	<i>perineal operiert, keine LK</i>	79	
G (Grading)	1b	5	1,51
	2a	85	25,60
	2b	140	42,17
	3a	84	25,30
	3b	18	5,42
	<i>fehlende Angabe</i>	12	3,49

Tabelle 20. Stadium und Grading der Tumoren (Wittekind 1997). Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozentsätze beziehen sich auf die vorhandenen Angaben, die der fehlenden Angaben auf alle 344 Patienten.

		Anzahl	%
Gleason-Score	3	1	0,44
	4	6	2,62
	5	19	8,30
	6	96	41,92
	7	67	29,26
	8	25	10,92
	9	13	5,68
	10	2	0,87
	<i>Fehlend</i>	115	33,43

Tabelle 21. Klassifikation nach Gleason. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozentsätze beziehen sich auf die vorhandenen Angaben, die der fehlenden Angaben auf alle 344 Patienten.

Zelltyp	pT-Stadium						p
	T1-T2		T3		T4		
	n	%	n	%	n	%	
pluriform	34	40,48	38	45,24	12	14,29	0,00039***
anaplastisch	2	22,22	5	55,56	2	22,22	
glandulär	23	67,65	8	23,53	3	8,82	
cribriform	42	60,87	22	31,88	5	7,25	
Tubulär	77	84,62	14	15,38	0	0	

Tabelle 22. Zelltyp und Tumorausdehnung (nach TNM-Klassifikation) (Wittekind 1997). Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile (% von Zelltyp). *p* ist ohne die pluriformen Tumore berechnet aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel. Für den Vergleich zwischen pluriformen und allen anderen Tumoren ist $p = 0,000077^{***}$ im Chi-Quadrat-Test.

Zelltyp	N-Stadium				p
	N0		N1 oder N2		
	n	%	n	%	
pluriform	55	73,33	20	26,67	0,0000012 ***
anaplastisch	5	55,56	4	44,44	
glandulär	28	96,55	1	3,45	
cribriform	44	88,00	6	12,00	
Tubulär	50	100,00	0	0	

Tabelle 23. Zelltyp und Lymphknotenmetastasen (nach TNM-Klassifikation) (Wittekind 1997). Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile (% von Zelltyp). *p* ist ohne die pluriformen Tumore berechnet aus dem exakten Chi-Quadrat-Test.

Zelltyp	Grading				p
	G1-G2		G3		
	n	%	n	%	
pluriform	24	28,57	60	71,43	<0,00000005 ***
anaplastisch	2	22,22	7	77,78	
glandulär	31	91,18	3	8,82	
cribriform	54	78,26	15	21,74	
Tubulär	83	91,21	8	8,79	

Tabelle 24. Zelltyp und Grading nach Helpap (Helpap 1985). Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile (% von Zelltyp). *p* ist ohne die pluriformen Tumore berechnet aus dem exakten Chi-Quadrat-Test.

3.7.1 TUR-P und Histologie

Die 32 Patienten mit einer TUR-Prostata in der Anamnese hatten einen signifikant niedrigeren Gleason-Score, $6,12 \pm 1,43$, als die 197 Patienten ohne TUR-P in der Anamnese. Diese hatten im Mittel einen Gleason-Score von $6,64 \pm 1,07$ Punkten ($p = 0,0091^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney).

3.7.2 Stanzbefund und Histologie

Je höher die Scores „pT“ und „G“ waren, desto weniger Stanzen waren präoperativ entnommen worden. ($\tau = -0,13$, $p = 0,0027^{**}$, $\tau = -0,14$, $p = 0,0019^{**}$). Zwischen dem Gleason-Score des Endpräparats und der Zahl der präoperativen Stanzbiopsien war diese Beziehung jedoch nicht signifikant ($\tau = -0,08$, $p = 0,11$, ermittelt in der Kendall'schen Rangkorrelation).

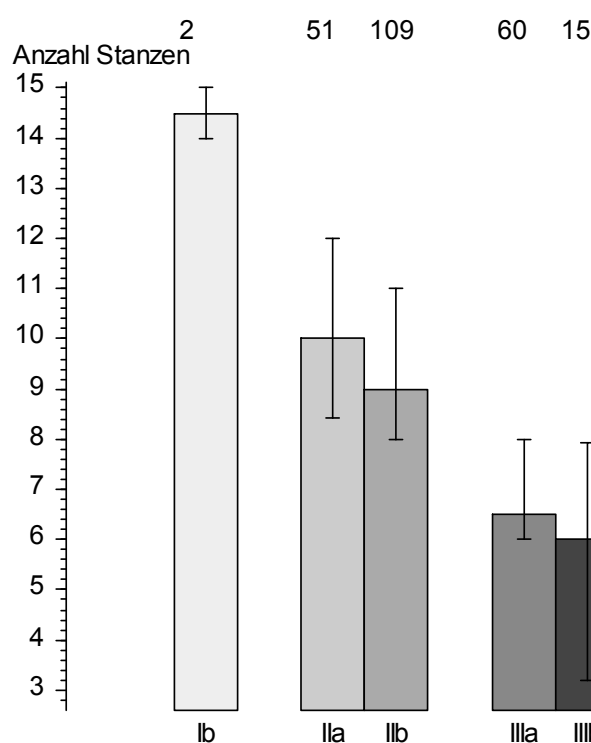


Abbildung 8. Prostatastanzbiopsien und Grading (G) des Endpräparats. Median mit 68% CI des Medians der Anzahl der präoperativ entnommenen Stanzen, aufgeteilt nach den histologisch festgestellten Gradings.

Bei beidseitig positiver Stanzbiopsie waren die Tumorausdehnung pT, das Grading (G) und der Gleason-Score signifikant größer.

Histologie	Karzinomlokalisierung laut Stanzbiopsie	n	MW	ST	p(U)
pT	einseitig	125	2,360	0,640	0,014*
	beidseitig	77	2,532	0,620	
N	einseitig	84	0,095	0,334	0,085
	beidseitig	61	0,197	0,440	
G	einseitig	125	2,216	0,451	0,0072**
	beidseitig	77	2,403	0,494	
Gleason-Score	einseitig	102	6,392	1,091	0,015*
	beidseitig	50	6,820	0,896	

Tabelle 25. Histologischer Befund und Karzinomlokalisierung laut Stanzbiopsie. *p* aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Das präoperative Grading, der Gleason-Score der Prostatastanzbiopsien und der präoperative PSA-Spiegel waren je nach Zelltyp des Tumors im Endpräparat unterschiedlich. Pluriforme Tumore im Endpräparat zeigten in den Stanzbiopsien zu 29% einen G3-Tumor, anaplastische sogar zu 50%. Glanduläre und tubuläre Tumore waren zu über 20% G1-Tumoren.

Zelltyp	Grading der Stanzbiopsien					
	G1		G2		G3	
	n	%	n	%	n	%
pluriform	7	8,86	49	62,03	23	29,11
anaplastisch	1	12,50	3	37,50	4	50,00
cribriform	4	6,45	55	88,71	3	4,84
glandulär	6	20,00	24	80,00	0	0
Tubulär	19	22,09	65	75,58	2	2,33

Tabelle 26. Zelltyp des Tumors (Präparat) und Grading (G) der Stanzbiopsie. Ein Chi-Quadrat-Test für die drei Gruppen pluriform, anaplastisch und cribriform, glandulär und tubulär ergibt $p < 0,00000005^{***}$, für anaplastisch gegen cribriform ist $p = 0,0011^{**}$ und für glandulär gegen tubulär ergibt sich kein Unterschied mit $p = 1,0$.

Pluriforme Tumore hatten in den Stanzbiopsien den höchsten Gleason-Score und glanduläre den niedrigsten. Dagegen hatten Patienten mit anaplastischen Tumoren präoperativ den höchsten PSA-Spiegel und mit tubulären den niedrigsten.

Zelltyp	n	MW	ST	
Gleason-Score (Biopsie)				
pluriform	38	6,73684	1,554144	
anaplastisch	4	5,75000	2,500000	
cribriform	25	5,60000	1,414214	0,00028 ***
glandulär	11	4,81818	1,834022	
Tubulär	71	5,36620	1,173997	
Gesamt	149	5,72483	1,523949	
PSA präoperativ in ng/ml				
pluriform	83	18,8496	23,558	
anaplastisch	9	29,3333	38,022	
cribriform	68	9,9294	10,072	<0,000005 ***
glandulär	34	11,2471	11,032	
Tubulär	90	7,2044	6,655	

Tabelle 27. Histologischer Zelltyp des Tumors und Gleason-Score der Biopsie und PSA-Spiegel. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, *p* aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

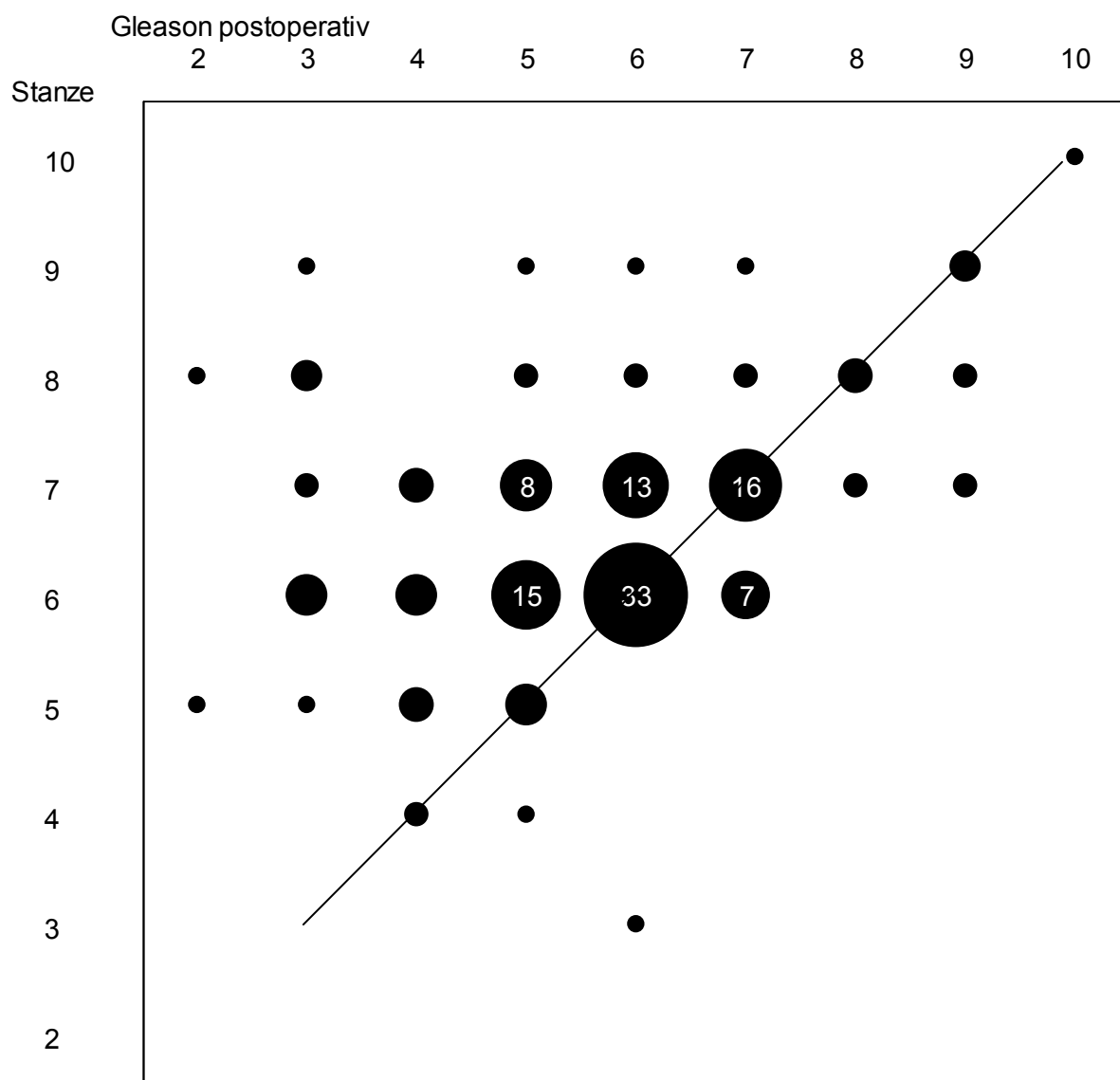


Abbildung 9. Zusammenhang der Gleason-Scores der Stanzbiopsie und des Operationspräparates. Größe der Punkte = Anzahl Probanden, z.B. hatten 33 Patienten in der Stanzbiopsie und im Op-Präparat Gleason-Score 6. rechts unter der Linie: Gleason postoperativ höher, auf der Linie: gleich, links über der Linie: Gleason postoperativ niedriger.

3.7.3 Operation und Histologie

Die Gruppen mit retropubischem und perinealem Zugang unterschieden sich signifikant in der Ausdehnung des Tumors.

		Operationszugang				p
		retropubisch		perineal		
		n	%	n	%	
pT	2	140	55,34	67	84,81	0,0000052***
	3	91	35,97	10	12,66	
	4	22	8,70	2	2,53	

Tabelle 28. Postoperative Tumorausdehnung und Op-Zugang. $n = 344$, davon 12 mit fehlender Angabe zu pT, es bleiben $n = 332$, T = Tumorausdehnung aus der TNM-Klassifikation. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Op-Präparat	Zugang	n	MW	ST	p(U)
pT-Stadium	perineal	79	2,177	0,446	<0,000005***
	retropubisch	253	2,530	0,658	
Grading (G)	perineal	79	2,152	0,455	0,0042**
	retropubisch	253	2,336	0,490	
Gleason-Score	perineal	77	6,273	0,968	0,0055***
	retropubisch	152	6,717	1,187	

Tabelle 29. Postoperative Tumorausdehnung und Op-Zugang. $n = 344$, davon 12 mit fehlender Angabe zu pT, es bleiben $n = 332$, pT = Tumorausdehnung aus der TNM-Klassifikation, G = Tumorigradung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Der deutlichste Unterschied zwischen radikaler perinealer und retropubischer Prostatektomie fand sich in der Tumorausdehnung (pT-Stadium). Die folgende Abbildung zeigt, dass die perinealen Operationen vorzugsweise bei pT2-Tumoren durchgeführt wurden. Bei 60% der von perineal operierten Patienten lagen pT2-G1-Tumore vor.

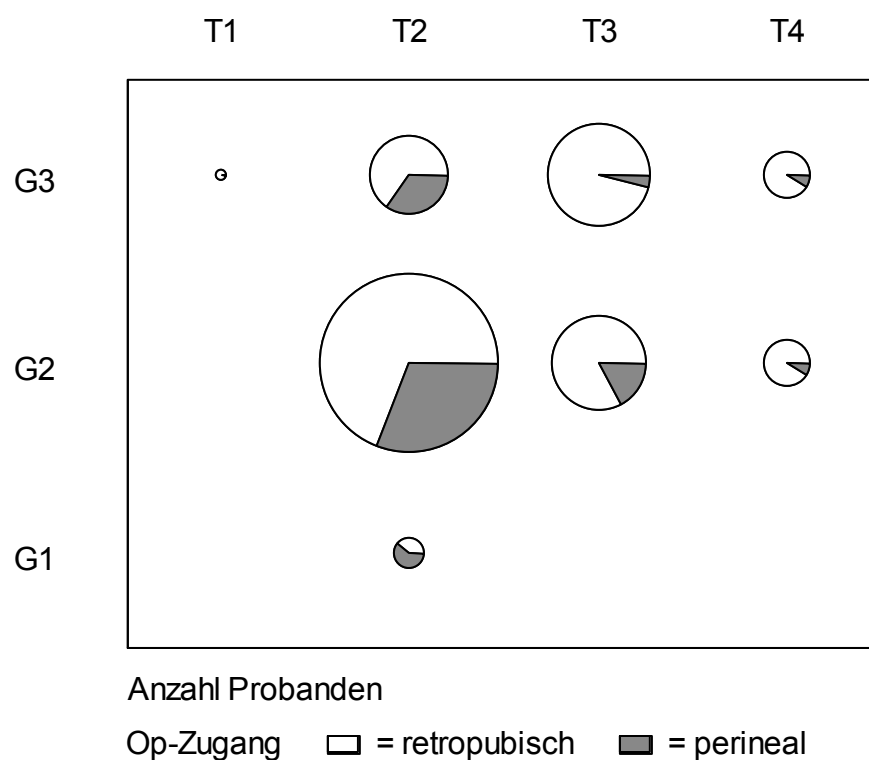


Abbildung 10. Operationszugang bei Tumoren nach postoperativer Klassifikation T und G. Die Kreisfläche entspricht der Zahl der Patienten.

Die ausgedehnten Tumore und Tumore mit Lymphknotenbefall wurden über den retropubischen Zugang sowie ohne Nerverhalt operiert.

Radikale retropubische Prostatektomie	n	MW	ST	
		pT		
nicht nerverhaltend	165	2,61818	0,676006	
einseitig nerverhaltend	58	2,39655	0,647252	0,012 *
beidseitig nerverhaltend	30	2,30000	0,466092	
		N		
nicht nerverhaltend	165	0,20606	0,487615	
einseitig nerverhaltend	58	0,05172	0,223404	0,035 *
beidseitig nerverhaltend	30	0,06667	0,253708	

Tabelle 30. pT und N postoperativ und Art der retropubischen Operation. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Bei ausgedehnteren Tumoren dauerte die Operation erwartungsgemäß länger. Den entscheidenden Einfluss auf die Operationsdauer aber hat der operative Zugang (vgl. 3.5, Tabelle 9) und erst in zweiter Linie die Tumorausdehnung, wie man mittels einer multiplen linearen Regression erkennt.

Postoperative Histologie	Korrelation mit der Operationsdauer		
	n	tau	p
pT	299	0,2424	<0,00005***
N	226	0,1703	0,0001***
G	299	0,1604	<0,00005***
Gleason-Score	216	0,1103	0,016 *

Tabelle 31. Histologischer Tumorbefund und Operationsdauer. tau und p aus der Rangkorrelation nach Kendall.

Intraoperative Komplikationen waren signifikant häufiger bei Lymphknotenbefall. Bei den wenigen Patienten mit ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung (N2) traten keine Komplikationen auf. Eine Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Tumorausdehnung (pT), dem Grading (G) und dem Gleason-Score ließ sich nicht nachweisen.

	N postoperativ						p
	0		1		2		
	n	%	n	%	n	%	
Intraoperative Komplikationen							
ja	4	1,82	3	11,11	0	0	0,017*
nein	216	98,18	24	88,89	6	100,00	

Tabelle 32. Lymphknotenbefall und intraoperative Komplikationen. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

3.8 Infiltration

Schnittkanteninfiltration	Operationszugang				p
	retropubisch		perineal		
	n	%	n	%	
frei	168	64,86	56	70,89	0,079
heranreichend	38	14,67	15	18,99	
infiltriert	53	20,46	8	10,13	
frei oder heranreichend	206	79,54	71	89,87	0,028*
infiltriert	53	20,46	8	10,13	

Tabelle 33. Operationszugang und Schnittkanteninfiltration. *p* aus dem Chi-Quadrat-Test.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der positiven Schnittkanten zu Ungunsten des retropubischen Zuganges, wenn heranreichendes Tumorwachstum nicht zur Schnittkanteninfiltration hinzugezählt wird.

Histologischer Befund	Anzahl	%	
Karzinom-Lokalisation	einseitig	40	13,11
	beidseits	265	86,89
	<i>fehlende Angabe</i>	39	11,34
Infiltration Schnittkante	frei	224	66,27
	heranreichend	53	15,68
	infiltriert	61	18,05
	<i>fehlende Angabe</i>	6	1,74
Perineuralscheiden-Infiltration	keine	236	69,21
	einseitig	17	4,99
	beidseitig	88	25,81
	<i>fehlende Angabe</i>	3	0,87

Tabelle 34. Postoperativer histologischer Befund und Infiltration. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Zu Schnittkante wurde Resektionskante allgemein, Präparatkante und Schnittkante zusammengezogen. Die Prozentsätze beziehen sich auf die vorhandenen Angaben, die der fehlenden Angaben auf alle 344 Patienten.

Randinfiltration	Perineuralscheideninfiltration						p
	keine		einseitig		beidseitig		
	n	%	n	%	n	%	
keine	180	80,72	7	3,14	36	16,14	<0,00000005**
heranreichend	25	48,08	9	17,31	18	34,62	
infiltriert	30	50,00	1	1,67	29	48,33	

Tabelle 35. Rand-Infiltration und Perineuralscheideninfiltration. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile, p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Wenn keine Randinfiltration zu erkennen war, dann fand sich bei über 80% auch keine Perineuralscheideninfiltration, während bei sicher erkennbarer Infiltration der Schnittkanten bereits 50% der Präparate eine Perineuralscheideninfiltration zeigten.

3.8.1 Befund und Infiltration

Zwischen der präoperativen und der postoperativen Feststellung, ob der Tumor ein- oder beidseitig ist, bestand ein nur gering signifikanter Zusammenhang. Postoperativ erwiesen sich 88,4% der Tumore - soweit präoperativ eine Aussage über die Lokalisation vorlag - als beidseitig. War präoperativ anhand der Stanzbiopsie ein einseitiger Tumor vermutet worden, dann waren 83,6% (102/122) davon in der Endhistologie beidseitig, von den vorhergesagten beidseitigen Tumoren waren nur 3/77 (3,9%) im histologischen Befund einseitig ($p = 0,043^*$ im Chi-Quadrat-Test; $\kappa = 0,101$ für Übereinstimmung mit $p = 0,0072^{**}$).

Weiterhin fanden sich bei den beidseitigen Tumoren im Präparat erwartungsgemäß mehr positive Stanzzyylinder in der Biopsie, $4,01 \pm 3,41$, als bei den histologisch einseitigen. Hier waren nur $2,88 \pm 3,19$ positive Stanzungen gefunden worden ($p = 0,012^*$ im U-Test nach Mann und Whitney), wobei die Zahl der gewonnenen Stanzungen insgesamt keine Unterschiede erkennen ließ.

Infiltration Schnittkante	n	PSA präoperativ		
		MW	ST	
keine	204	10,430	15,533	
heranreichend	53	9,800	9,564	<0,000005 ***
positiv	60	20,647	20,777	

Tabelle 36. Präoperatives PSA und Infiltration einer Schnittkante. *p* aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Bei Infiltration der Schnittkante war der präoperative PSA-Spiegel signifikant höher als bei freier Schnittkante. Bei heranreichender Infiltration war der PSA-Spiegel nicht höher als bei freier Schnittkante.

3.8.2 Operationsdauer und Infiltration

Die Operation dauerte bei beidseitigem Tumor signifikant länger als bei einseitigem, $2,60 \pm 0,73$ Stunden gegen $2,34 \pm 0,53$ Stunden ($p = 0,024^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Zusätzlich stellte sich heraus, dass die Operation bei einer Infiltration der Schnittkante länger dauerte.

Infiltration Schnittkante	n	Operationsdauer [h]		
		MW	ST	
nein	197	2,489	0,670	
heranreichend	50	2,547	0,724	0,0038 **
positiv	58	2,842	0,762	

Tabelle 37. Operationsdauer und Infiltration einer Schnittkante. *p* aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

3.8.3 Blutverlust und Infiltration

Infiltration der Schnittkante	n	perioperativer Hb-Abfall		
		MW	ST	
nein	181	3,053	1,339	
heranreichend	51	3,490	1,322	0,0014 **
positiv	60	3,682	1,273	

Tabelle 38. Hb-Abfall und Infiltration der Schnittkante. *p* aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Patienten mit heranreichender oder positiver Infiltration der Schnittkante hatten einen stärkeren Hb-Abfall im Verlauf der Operation, als Patienten ohne Infiltration.

3.8.4 Zelltyp des Karzinoms und Infiltration

Karzinom-Lokalisation nach Histologie					
Zelltyp	einseitig		beidseitig		p
	n	%	n	%	
pluriform	3	3,66	79	96,34	0,0014**
anaplastisch	1	12,50	7	87,50	
cribriform	5	7,25	64	92,75	
glandulär	6	17,65	28	82,35	
tubulär	20	22,47	69	77,53	

Tabelle 39. Zelltyp des Adeno-Karzinoms und Lokalisation nach histologischer Untersuchung. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf den Zelltyp. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Die tubulären Tumore waren am häufigsten einseitig und die pluriformen am seltensten.

Infiltration der Schnittkante							
Zelltyp	keine		heranreichend		positiv		p
	n	%	n	%	n	%	
pluriform	38	45,78	23	27,71	22	26,51	0,018*
anaplastisch	3	37,50	3	37,50	2	25,00	
cribriform	46	66,67	8	11,59	15	21,74	
glandulär	21	65,63	3	9,38	8	25,00	
tubulär	63	69,23	16	17,58	12	13,19	

Tabelle 40. Zelltyp des Adeno-Karzinoms und Infiltration der Schnittkante des Operationspräparates. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeilen (die Zelltypen). p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Perineuralscheideninfiltration							
Zelltyp	keine		einseitig		zweiseitig		p
	n	%	n	%	n	%	
pluriform	43	51,19	8	9,52	33	39,29	0,00046***
anaplastisch	3	37,50	2	25,00	3	37,50	
cribriform	41	60,29	2	2,94	25	36,76	
glandulär	25	73,53	0	0	9	26,47	
tubulär	70	77,78	5	5,56	15	16,67	

Tabelle 41. Zelltyp des Adeno-Karzinoms und Perineuralscheideninfiltration. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte (den Zelltyp). p aus dem Chi-Quadrat-Test, unter Zusammenfassung von pluriform und anaplastisch. Diese beiden unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0.35$ im Chi-Quadrat-Test).

Bei den Tumoren mit tubulärem Wachstumsmuster fand sich am seltensten eine Infiltration der Schnittkante und Perineuralscheideninfiltration.

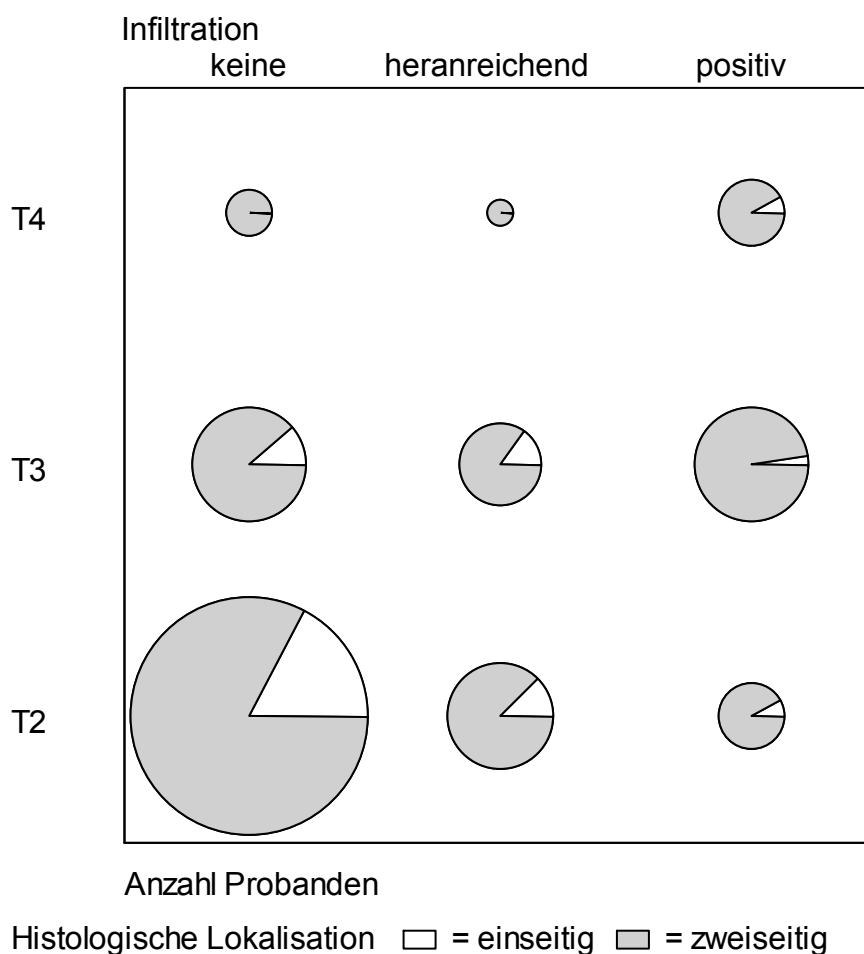


Abbildung 11. Tumorausdehnung (pT) und Resektionskanteninfiltration. Die Fläche der Kreise entspricht der Anzahl der Patienten. Die Kreise sind aufgeteilt nach Patienten mit einseitigem und beidseitigem Tumorbefall.

	histologische Karzinom-Lokalisation	n	MW	ST	p
pT	einseitig	40	2,250	0,494	0,032*
	zweiseitig	265	2,472	0,634	
G	einseitig	40	2,100	0,441	0,0091*
	zweiseitig	265	2,321	0,484	
Gleason-Score	einseitig	32	5,688	0,998	<0,000005***
	zweiseitig	182	6,720	1,094	

Tabelle 42. Postoperativer Tumorbefund und ein- und beidseitiger Befall. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Beidseitige Tumore waren erwartungsgemäß signifikant ausgedehnter, hatten ein höheres G und insbesondere einen höheren Gleason-Score.

	n	MW	ST	p
Infiltration Schnittkante				
		pT		
nein	212	2,255	0,516	<0,000005 ***
heranreichend	53	2,453	0,574	
positiv	61	3,033	0,657	
Infiltration Schnittkante				
		Grading (G)		
nein	212	2,212	0,464	0,00067 ***
heranreichend	53	2,415	0,497	
positiv	61	2,442	0,501	
Infiltration Schnittkante				
		Gleason-Score		
nein	132	6,265	1,083	0,00002 ***
heranreichend	50	6,860	1,069	
positiv	45	7,089	1,062	

Tabelle 43. Postoperativer Tumorbefund und Infiltration einer Schnittkante. Die Schnittkante umfasst die Angaben zu Resektionskante allgemein, Präparatkante und Schnittkante. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Je ausgedehnter der Tumor gemäß seiner pT-Klasse war, desto öfter war die Schnittkante infiltriert. Das gleiche gilt für das Grading (G) und für den Gleason-Score.

Bei Perineuralscheideninfiltration waren sowohl die Tumorausdehnung pT als auch das Grading G und der Gleason-Score signifikant höher, wobei zwischen einseitiger und beidseitiger Infiltration kein Unterschied zu sehen war (immer $p > 0,46$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Perineuralscheideninfiltration	n	MW	ST	p
		pT		
keine	224	2,30804	0,590453	<0,000005 ***
einseitig	17	2,76471	0,562296	
beidseits	88	2,72727	0,620109	
		G		
keine	224	2,19643	0,450994	<0,000005 ***
einseitig	17	2,41176	0,507300	
beidseits	88	2,51136	0,502735	
		Gleason-Score		
keine	150	6,29333	1,020243	0,00002 ***
einseitig	15	7,26667	1,162919	
beidseits	61	7,06557	1,181367	

Tabelle 44. Postoperativer Tumorbefund und Perineuralscheideninfiltration. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

3.9 Postoperativer Verlauf

Dauer [d]	n	MW	ST	Median	68% CI	min	max
Liegedauer	298	19,131	4,114	19	16 22	11	42
DK-ex	278	13,809	3,108	14	11 15	7	33
nach DK-ex	269	5,104	3,261	5	3 7	-10	24

Tabelle 45. Postoperative Zeiten. Liegedauer = Klinik-Aufenthaltsdauer, DK-ex = Zeit bis zur Dauerkatheter-Entfernung, nach DK-ex = Zeit zwischen Dauerkatheterentfernung und Klinikentlassung. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall der Patienten, min = kleinster Wert, max = größter Wert. Diese Zahl kann auch negativ sein, wenn die Entlassung mit liegendem Katheter erfolgte.

Bei sechs Patienten wurde der Dauerkatheter erst nach dem Klinikaufenthalt entfernt.

Insgesamt traten bei 46/344 Patienten (13.37%, 95%-CI = 10.05% bis 17.54%) postoperative Komplikationen auf.

Komplikation	Anzahl	%	95%-CI
Anastomoseninsuffizienz	12	3,49	1,8152 6,1779
Lymphozele	14	4,07	2,2425 6,8920
Hämatom, Blutung	17	4,94	2,9952 7,9451
Thrombose	6	1,74	0,6427 3,9472

Tabelle 46. Postoperative Komplikationen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den genannten Komplikationen. CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich.

Hämatomausräumungen oder Lymphozelendrainagen wurden bei 11/344 Patienten (3,20%, 95%CI = 1,61% - 5,82%) nötig.

Alle sechs Patienten mit einer postoperativen Thrombose waren von retropubisch operiert worden. Dies ist jedoch nicht signifikant. Einer dieser sechs war einseitig nerverhaltend, die übrigen ohne Nerverhalt operiert worden.

Von den 14 Patienten mit Lymphozelen hatten drei (21%) zusätzlich eine Thrombose. Bei den übrigen 330 Patienten ohne Lymphozelen traten nur drei Thrombosefälle auf (1%). Hier ergibt sich mit $p = 0.0010^{**}$ eine Signifikanz im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.

48/344 Patienten (13,95%, 95%-CI = 10,56% bis 18,17%) mussten aufgrund einer Anastomosen- oder Harnröhrenstriktur mit einer transurethralen Anastomosenresektion (TUR-Anastomose), Urethrotomia interna nach Sachse oder Bougierung behandelt werden.

Weiterhin wurde bei einem Patienten (0,29%, 95%-CI = 0,007% bis 1,61%) wegen anhaltender Inkontinenz eine Sphinkterprothese implantiert.

Nachoperation		n	%
Behandlung wegen Striktur	keine	296	86,05
	TUR-Anastomose	36	10,47
	U. i. n. Sachse	4	1,16
	Bougierung	8	2,33
Drainage bei Hämatom oder Lymphozele	keine	333	96,80
	Punktion	4	1,16
	Ausräumung	6	1,74
	Relaparotomie	1	0,29
Sphinkter-Prothese	nein	343	99,71
	ja	1	0,29

Tabelle 47. Postoperativ erforderliche operative Maßnahmen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den genannten Maßnahmen. TUR = transurethrale Resektion.

		n	MW	ST	p(U)
Postoperative Kompl.					
Liegedauer	ja	46	22,174	5,583	<0,000005***
	nein	252	18,575	3,527	
DKex	ja	38	15,947	4,992	0,0043**
	nein	240	13,471	2,548	
DKex-Entlass.	ja	38	6,000	4,849	0,0071**
	nein	231	4,957	2,907	
Anastomosens- striktur					
Liegedauer	ja	12	21,250	3,166	0,0060**
	nein	286	19,04	4,130	
DKex	ja	10	17,900	5,466	0,0016**
	nein	268	13,657	2,892	
DKex-Entlass.	ja	10	3,600	5,719	0,46
	nein	259	5,162	3,132	
Lymphozele					
Liegedauer	ja	14	23,071	6,848	0,0016**
	nein	284	18,937	3,888	
DKex	ja	10	14,000	1,491	0,79
	nein	268	13,802	3,153	
DKex-Entlass.	ja	10	7,900	5,840	0,020*
	nein	259	4,996	3,088	
Strikturtherapie					
Liegedauer	ja	47	20,809	4,490	0,0026**
	nein	251	18,817	3,972	
DKex	ja	42	15,571	3,683	0,00002***
	nein	236	13,496	2,892	
DKex-Entlass.	ja	41	5,049	2,617	0,78
	nein	228	5,114	3,368	
Drainage bei Hämatom oder Lymphozele					
Liegedauer	ja	11	25,273	6,828	0,00002***
	nein	287	18,895	3,800	
DKex	ja	10	16,700	3,974	0,0094**
	nein	268	13,701	3,027	
DKex-Entlass.	ja	10	9,100	5,859	0,00022***
	nein	259	4,950	3,034	

Tabelle 48. Liegedauer und Katheterdauer in Abhängigkeit von Komplikationen und postoperativen Maßnahmen. Liegedauer = Zeit von Operation bis Entlassung in Tagen, DK-ex = Tage von Operation bis zur Entfernung des Dauerkatheters, DKex-Entlass. = Tage zwischen Katheterentfernung und Entlassung.

Die Komplikationen „Hämatom und Blutung“ zeigten keinen Einfluss auf die postoperative Behandlungsdauer.

3.9.1 Alter und postoperativer Verlauf

Die Dauer des stationären Aufenthaltes ist unabhängig vom Alter des Patienten. Jedoch war die Zeit zwischen Dauerkatheter-Entfernung und Entlassung bei älteren Patienten signifikant länger ($\tau = 0,12$, $p = 0,0040^{**}$, $n = 269$ in der Kendall'schen Rangkorrelation).

Zwischen Alter und Komplikations- oder Reoperations-Häufigkeit fand sich, bis auf eine Ausnahme, kein Zusammenhang. Die Patienten mit Hämatomen oder Blutungen waren signifikant älter ($p = 0,031^*$ im U-Test nach Mann und Whitney). Beides kam bei Patienten unter 60 Jahren nicht vor.

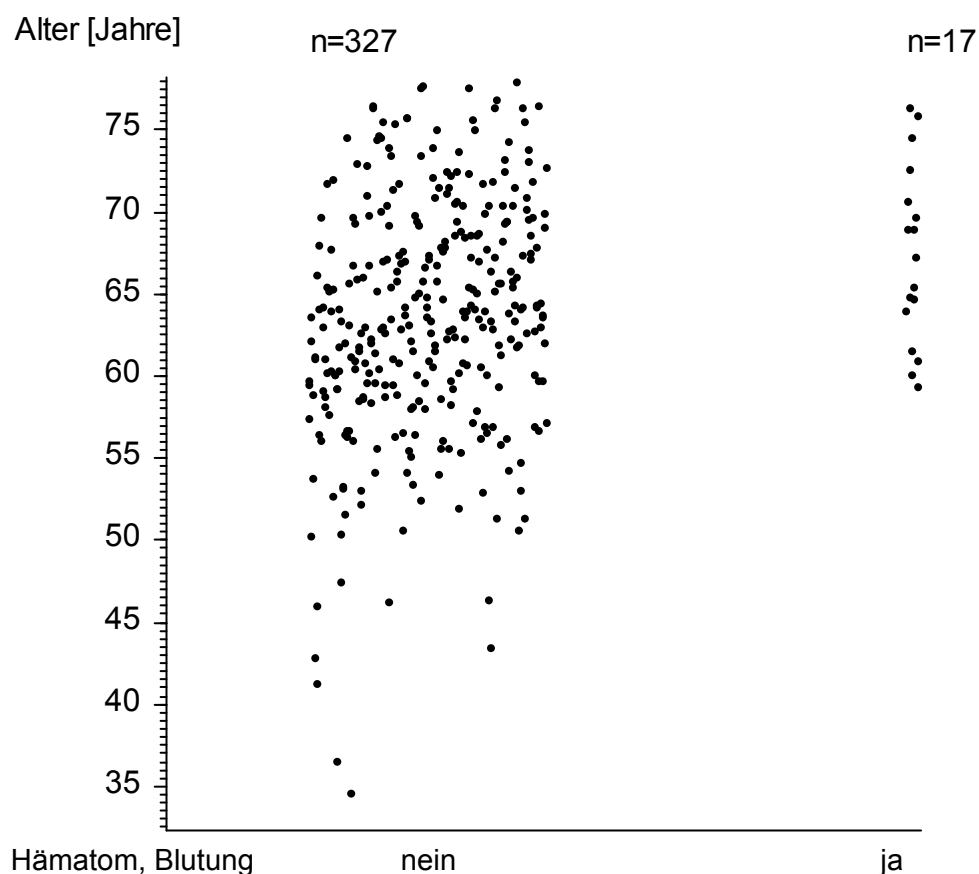


Abbildung 12. Alter und Hämatome oder Blutungen. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, dessen Alter auf der y-Achse abzulesen ist. Die Punkte sind nach Auftreten von perioperativen Hämatomen oder Blutungen in zwei Gruppen aufgeteilt.

3.9.2 TUR-P und postoperativer Verlauf

Es fiel auf, dass die Patienten mit einer TUR-Prostata in der Anamnese sich häufiger ($2/42 = 4,8\%$) einer Reoperation wegen eines Hämatoms oder zur Drainage unterziehen mussten. Bei den übrigen Patienten waren dies nur $9/302$ ($3,0\%$), jedoch ohne Signifikanz ($p = 0,096$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel).

Die postoperative Klinik-Aufenthaltsdauer und auch die Zeit bis zur DK-Entfernung hing signifikant vom präoperativen PSA-Wert ab ($\tau = 0,21$, $p < 0,00005^{***}$ und $\tau = 0,23$, $p < 0,00005^{***}$ in der Kendall'schen Rangkorrelation).

3.9.3 Zugang und postoperativer Verlauf

	Zugang	n	MW	ST	p
Liegedauer	retropubisch	224	20,250	3,726	<0,000005 ^{***}
	perineal	74	15,743	3,315	
DK-ex	retropubisch	204	14,569	2,684	<0,000005 ^{***}
	perineal	74	11,716	3,250	
DK-ex bis Entl.	retropubisch	198	5,510	2,735	<0,000005 ^{***}
	perineal	71	3,972	4,229	

Tabelle 49. Operationszugang und postoperative Liegezeiten. DK-ex = Tage bis zur Entfernung des Dauerkatheters, DK-ex bis Entl = Tage von der Entfernung des Dauerkatheters bis zur Entlassung aus der Klinik. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die Patientengruppe mit perinealem Operationszugang zeichnet sich durch signifikant und deutlich kürzere stationäre Verweildauer (Liegedauer) und Dauer der transurethralen Katheterableitung aus. Darüber hinaus sind in dieser Gruppe weniger Anastomosenstrikturen zu finden.

Keiner der perineal operierten Patienten hatte, wie erwartet, eine Lymphozele, von den retropubisch operierten hingegen $14/265$ ($5,3\%$, $p = 0,046^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

Nur ein von perineal operierter Patient musste sich postoperativ einer Strikturbehandlung unterziehen, wobei eine Urethrotomia interna nach Sachse durchgeführt wurde.

Operationszugang					
Strikturbehandlung	retropubisch		perineal		p
	n	%	n	%	
keine	218	82,26	78	98,73	0,000091***
TUR-Anastomose	36	13,58	0	0	
U. i. nach Sachse	3	1,13	1	1,27	
Bougierung	8	3,02	0	0	

Tabelle 50. Operationszugang und postoperativ erforderliche Strikturbehandlung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte, d.h. den Zugang. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Innerhalb der RRP-Gruppe fand sich kein Unterschied zwischen nerverhaltend und nicht nerverhaltend operierten Patienten bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes oder der postoperativen Komplikationen. Der Patient, der mit einer Sphinkter-Prothese versorgt werden musste, war ebenfalls retropubisch operiert worden.

Je länger die Operationszeit war, desto länger lag der Patient auch postoperativ stationär und desto länger wurde der Dauerkatheter belassen (tau = 0,20 bzw. t = 0,027 jeweils mit $p < 0,00005^{***}$).

Eine multiple lineare Regression deutet jedoch darauf hin, dass die primäre Ursache für eine längere Liegedauer der Operationszugang ist und die Operationsdauer eine sekundäre Ursache.

Strikturbehandlung	n	Operationsdauer [h]		p
		MW	ST	
keine	264	2,508	0,689	0,00088***
TUR-Anastomose	34	2,924	0,752	
U. i. nach Sachse	4	2,938	0,185	
Bougierung	8	2,958	0,636	

Tabelle 51. Operationsdauer und postoperativ erforderliche Strikturbehandlung. TUR-Anastomose = Transurethrale Resektion der Anastomose, U. i. nach Sachse = Urethrotomia interna nach Sachse, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Der eine Patient mit Sphinkter-Prothese wurde beim Test nicht eingeschlossen.

Bei Patienten mit postoperativer Strikturbehandlung hatte die Operation signifikant länger gedauert.

Die stationäre Verweildauer und die Zeit bis zur Entfernung des Dauerkatheters waren bei Patienten mit einer subkapsulären Orchiektomie im Verlauf der Operation signifikant verlängert. Die Zeitspanne von der Entfernung des Dauerkatheters bis zur Entlassung aus der Klinik war dagegen nicht verlängert.

	Riba	n	MW	ST	p
Liegedauer	ja	71	21,394	5,058	<0,000005***
	nein	227	18,423	3,494	
DK-ex	ja	59	15,424	4,078	<0,000005***
	nein	219	13,374	2,636	
DK-ex bis Entl.	ja	59	5,712	3,769	0,12
	nein	210	4,933	3,091	

Tabelle 52. Subkapsuläre Orchiektomie nach Riba und postoperative Liegezeiten. Riba = subkapsuläre Orchiektomie nach Riba, DK-ex = Tage bis zur Entfernung des Dauerkatheters, DK-ex bis Entl = Tage von der Entfernung des Dauerkatheters bis zur Entlassung aus der Klinik. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Drainage	Subkapsuläre Orchiektomie nach Riba				p
	ja		nein		
	n	%	n	%	
keine	71	92,21	262	98,13	0,0062**
Punktion	1	1,30	3	1,12	
Ausräumung	5	6,49	1	0,37	
Relaparotomie	0	0	1	0,37	

Tabelle 53. Subkapsuläre Orchiektomie nach Riba und postoperative Drainage oder Hämatombehandlung. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Bei Patienten mit einer subkapsulären Orchiektomie nach Riba war signifikant häufiger eine Hämatombehandlung notwendig. Es wurde eher eine Hämatomausräumung als eine Punktion durchgeführt. Es geht aus den Daten allerdings nicht hervor, ob es sich um skrotale oder intraabdominelle Hämatome handelte. Die einzige Relaparotomie aber wurde bei einem Patienten ohne Orchiektomie nötig.

Die neun Patienten mit einer intraoperativen Komplikation blieben signifikant länger in der Klinik, $23,3 \pm 6,5$ Tage, als die Patienten ohne Komplikationen ($p = 0,038^*$ im U-Test nach Mann und Whitney). Nach den einzelnen Komplikationen aufgeschlüsselt zeigt die nachfolgende Tabelle die stationäre Verweildauer (Liegendauer) an.

intraoperative Komplikation	n	Liegendauer [d]		p
		MW	ST	
keine	289	19,000	3,965	0,039*
Rektumläsion	6	24,833	7,026	
Harnleiterläsion	1	26,000	-	
Blutung	2	17,500	0,707	

Tabelle 54. Intraoperative Komplikationen und Dauer des Klinikaufenthaltes. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Der einzelne Patient mit Harnleiterläsion ist zum Test ausgeschlossen.

Von den neun Patienten mit einer intraoperativen Komplikation erlitten zwei (22,2%) postoperativ eine Thrombose, beide nach Rektumläsion, von den übrigen 335 nur 4 (1,2%, $p = 0,0087^{**}$ im zweiseitigen exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates). Andere postoperative Komplikationen traten in

dieser Gruppe nicht signifikant häufiger auf. Zu einer Rektumläsion kam es bei vier Patienten während der retropubischen und bei zwei Patienten während der perinealen Prostatektomie. Dies war ebenfalls nicht signifikant.

3.9.4 Histologischer Befund und postoperativer Verlauf

Aus den Schnellschnitt-Ergebnissen kann man kaum auf den postoperativen Verlauf schließen. Von den 26 retropubisch operierten Patienten mit positivem Lymphknoten-Schnellschnitt hatten vier (15,4%) postoperativ eine Thrombose; bei den 239 Patienten mit negativem intraoperativem Schnellschnitt hingegen nur zehn (4,2%, $p = 0,037^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

Die 14 Patienten mit positivem urethralen Schnellschnitt erhielten postoperativ signifikant häufiger eine Drainagebehandlung, eine Lymphozelenpunktion und zwei Hämatomausräumungen, als die 330 übrigen. Bei diesen 330 Patienten wurden drei Lymphozelenpunktionen, vier Hämatomausräumungen und eine Relaparotomie, insgesamt also $8/330 = 0,3\%$ durchgeführt ($p = 0,0073^{**}$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel).

Auch lag bei Patienten mit positivem urethralen Schnellschnitt der Dauerkatheter signifikant länger mit $15,6 \pm 3,2$ Tage gegenüber $13,7 \pm 3,1$ Tagen bei den Patienten mit negativem urethralen Schnellschnitt ($p = 0,018^*$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Die gesamte Aufenthaltsdauer in der Klinik und auch die weitere Verweildauer nach Entfernung des Dauerkatheters wurden signifikant von der Tumorausdehnung, gemessen am postoperativen pT, beeinflusst. Das Grading (G) und der Gleason-Score beeinflussten nur die Aufenthaltsdauer insgesamt.

	n	tau	p
pT-Stadium			
Klinikaufenthalt	298	0,2512	<0,00005***
Dauerkatheter-Zeit	278	0,2055	<0,00005***
Liegedauer nach Dauerkatheter	269	0,0860	0,036 *
Grading (G)			
Klinikaufenthalt	298	0,1113	0,0042**
Dauerkatheter-Zeit	278	0,0722	0,073
Liegedauer nach Dauerkatheter	269	0,0459	0,26
Gleason-Score			
Klinikaufenthalt	209	0,1288	0,0056**
Dauerkatheter-Zeit	204	0,0792	0,092
Liegedauer nach Dauerkatheter	196	0,0594	0,22

Tabelle 55. Beziehung zwischen Staging, Grading und Zeit des Klinikaufenthaltes und des Dauerkatheters. tau und p aus der Kendall'schen Rangkorrelation.

3.10 Kontinenz

3.10.1 Ein-Monats-Kontinenz-Ergebnis

beste Kontinenz	Zeit bei Feststellung	Anzahl		
		retropub.	perineal	gesamt
kontinent	> 30 Tage postoperativ	139	39	178
kontinent	< 30 Tage postoperativ	45	16	61
inkontinent (Grad I-III)	> 30 Tage postoperativ	52	21	73
inkontinent (Grad I-III)	< 30 Tage postoperativ	24	2	26
inkontinent (Grad I-III)	fehlt	0	1	1
fehlt	angegeben	3	0	3
fehlt	< 30 Tage postoperativ	1	0	1
fehlt	fehlt	1	0	1
Summe		265	79	344

Tabelle 56. Beste Kontinenz und Zeit der Feststellung nach RRP und RPP.

Verwertbare Angaben zur Kontinenz fanden sich bei 251 Patienten, 191 mit retropubischem und 60 mit perinealem Zugang. Einige dieser Angaben wurden gewonnen, indem die fehlende Angabe zur Kontinenz aus der Zahl der pro Tag verwendeten Vorlagen (siehe auch Kapitel 2.3) abgeleitet wurde. Zeitangaben unter 30 Tagen nach der Operation wurden als zu kurz klassifiziert.

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operations-Gruppen hinsichtlich der postoperativen Kontinenz nach 30 Tagen. 139/191 (72,78%) der Patienten mit retropubischem und 39/60 (65,0%) derer mit perinealem Zugang waren voll kontinent. ($p = 0,32$ im Chi-Quadrat-Test).

3.10.2 Inkontinenzrate nach Kaplan-Meier

Errechnet man eine Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf die Kontinenz, müssen lediglich sechs Patienten wegen fehlender Daten von der Analyse ausgeschlossen werden. Hier kann man auch die Angaben zu Patienten verwenden, deren letzte Kontinenzangabe bei Entlassung dokumentiert wurde.

3.10.2.1 Inkontinenzraten im Gesamtkollektiv

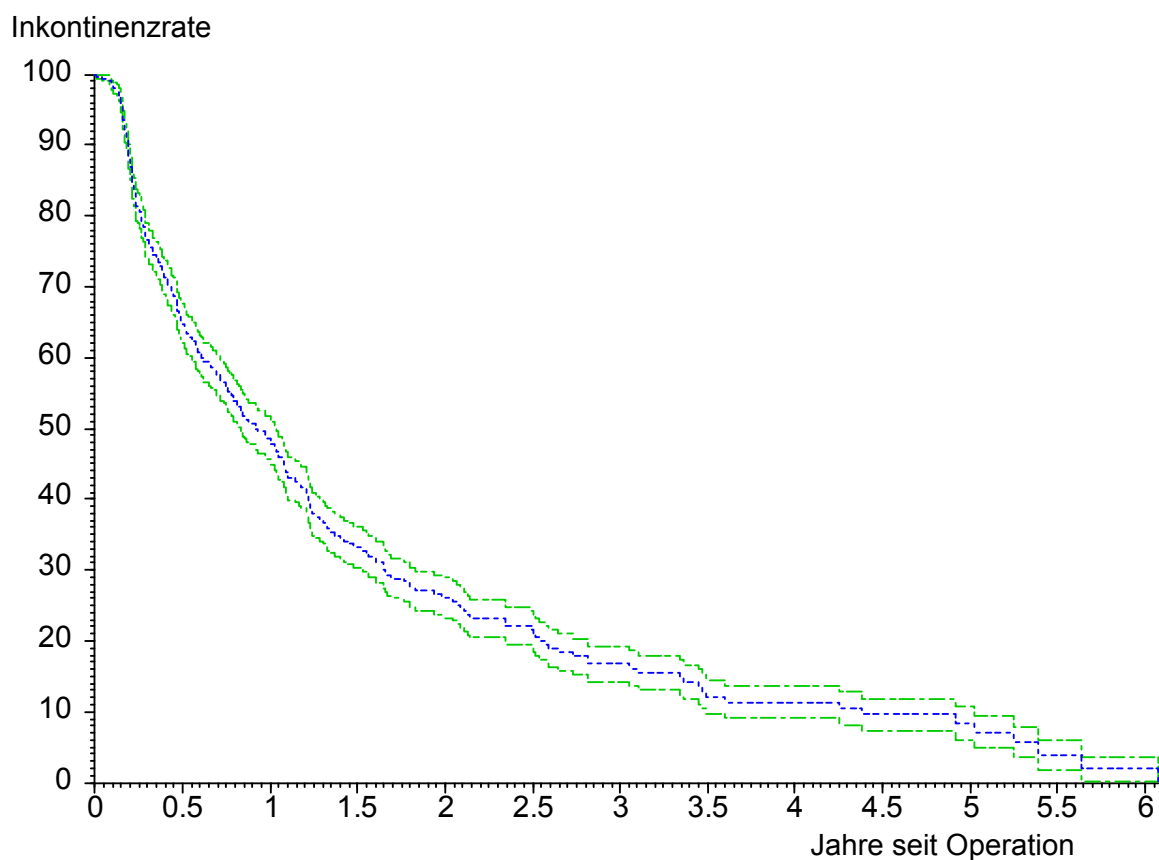


Abbildung 13. Inkontinenzrate im Gesamtkollektiv von $n = 338$ Patienten. blau = Inkontinenzrate, grün = 95%-Vertrauensbereich der Inkontinenzrate.

Zeit seit OP [Jahre]	Anzahl	Inkontinenzrate	95%-Bereich	
0	338	100,0 %	-	-
¼	250	80,8 %	78,6	83,0
½	182	64,7 %	62,0	67,5
1	120	48,3 %	45,3	51,3
2	54	26,1 %	23,3	28,9
3	28	16,7 %	14,2	19,2
4	15	11,4 %	9,1	13,7
5	7	8,4 %	6,1	10,6

Tabelle 57. Inkontinenzrate im Gesamtkollektiv, $n = 338$. 6 von 344 Patienten hatten keine Zeit- oder Kontinenzangabe.

3.10.2.2 Inkontinenzraten im Vergleich nach Op-Zugang

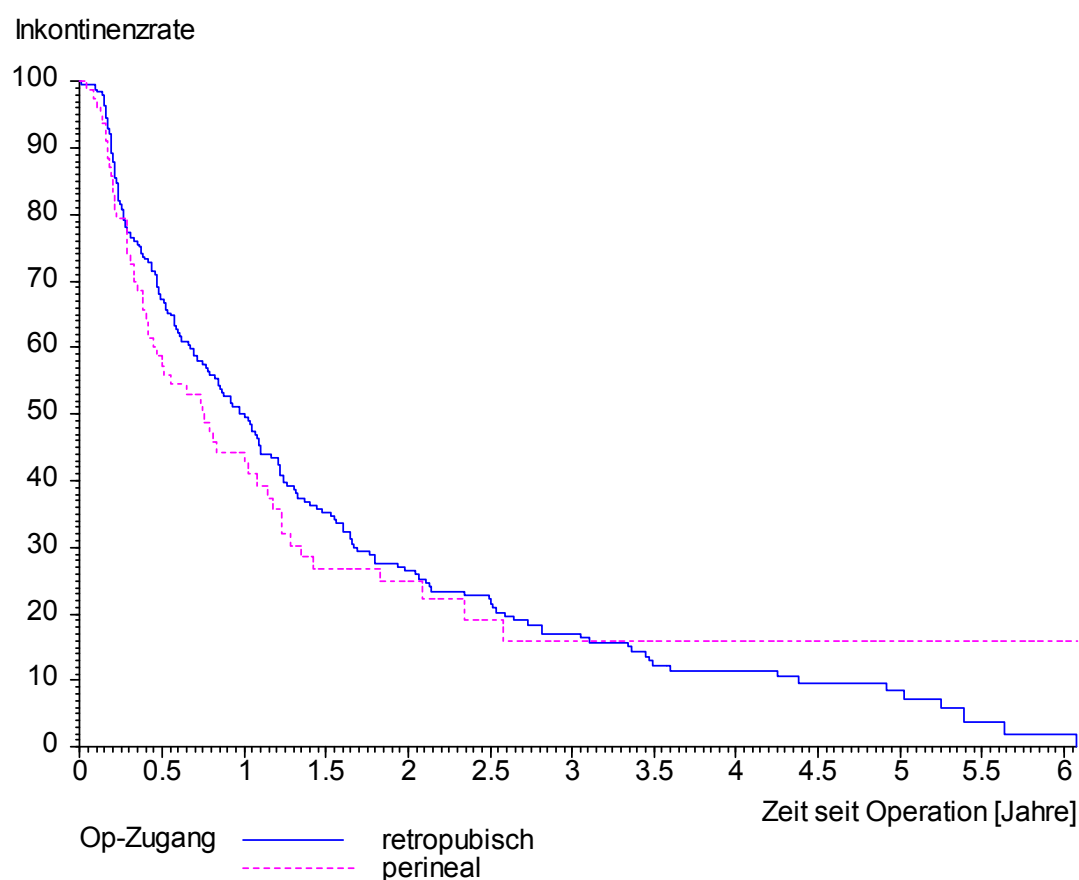


Abbildung 14. Inkontinenzrate und retropubischer oder perinealer Operationszugang. Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve.

Zeit [Jahre]	Anzahl gesamt	Operationszugang			
		retropubisch		perineal	
		Anzahl	Inkontinenz- Rate [%]	Anzahl	Inkontinenz- Rate [%]
0	338	260	100,00	78	100,00
¼	250	190	81,23	60	79,43
½	182	141	67,13	41	57,29
1	120	92	49,55	28	44,22
2	54	44	26,46	10	24,84
3	28	26	17,11	2	15,97
4	15	15	11,44	0	15,97
5	7	7	8,40	0	15,97

Tabelle 58. Inkontinenzrate und retropubischer oder perinealer Operationszugang. $p = 0.35$ im log-rank-Test. Zeit in Jahren nach der Operation.

Die radikale perineale Prostatovesikulektomie ist somit laut der vorliegenden Patientendaten für die Wiedererlangung der postoperativen Kontinenz nicht schlechter aber auch nicht signifikant besser als die radikale retropubische Prostatovesikulektomie.

3.10.2.3 Inkontinenz und Tumorausdehnung

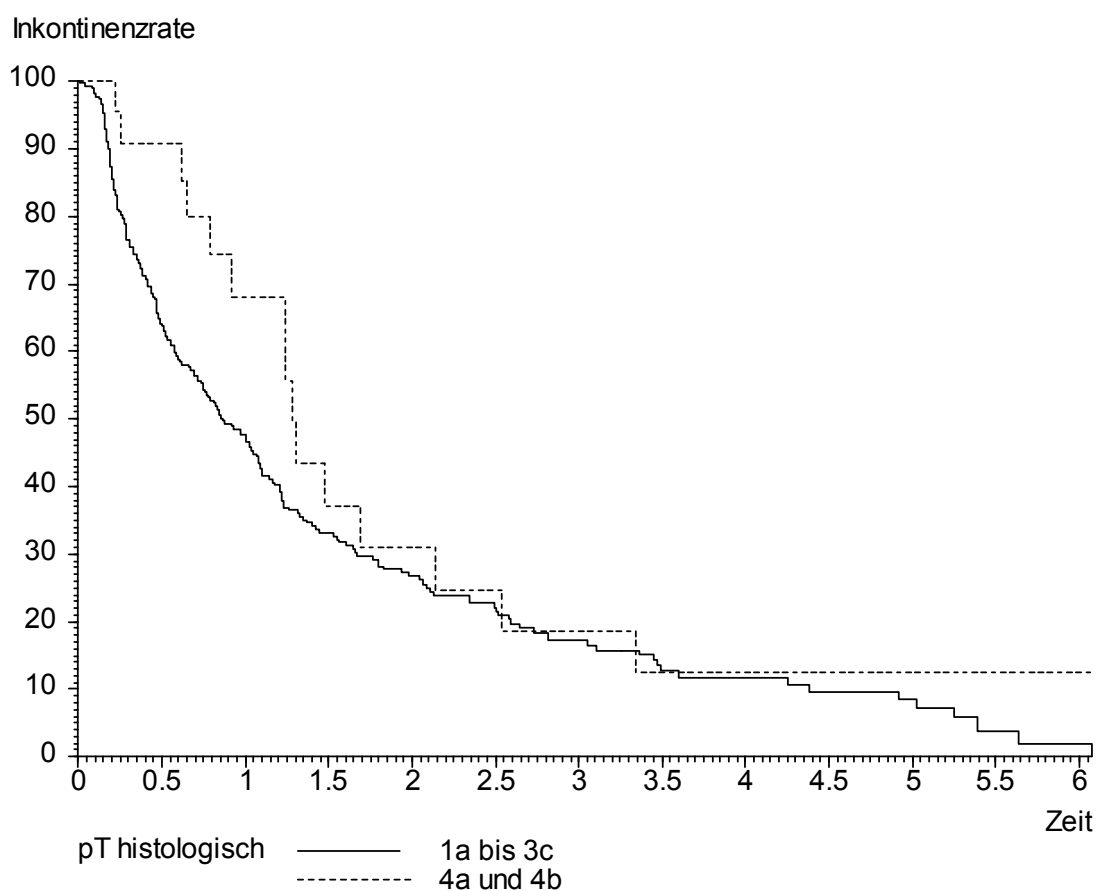


Abbildung 15. Inkontinenzrate und pT-Tumorstadium. Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve.

		pT			
		1a bis 3b		4	
n = 326		n = 302		n = 24	
Zeit seit OP [Jahre]	Anz.	Anzahl	Inkontinenz- Rate [%]	Anzahl	Inkontinenz- Rate [%]
0	326	302	100,00	24	100,00
¼	242	222	80,30	20	95,45
½	178	161	63,74	17	90,68
1	117	106	47,11	11	68,11
2	54	49	26,67	5	30,96
3	28	25	17,18	3	18,57
4	15	13	11,74	2	12,38
5	7	7	8,40	0	12,38

Tabelle 59. Inkontinenzrate und pT-Stadium. $p = 0.22$ im log-rank-Test.

Bei größerer Tumorausdehnung und damit lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum zeigte sich zwar eine höhere Inkontinenzrate im ersten Jahr nach der Operation. Im weiteren Verlauf waren die Inkontinenzraten ähnlich derer der Tumorstadien bis pT3b, so dass eine größere Tumorausdehnung kein prognostisch negativer Faktor für eine postoperative Inkontinenz darstellt.

3.10.2.4 Inkontinenz und Patientenalter

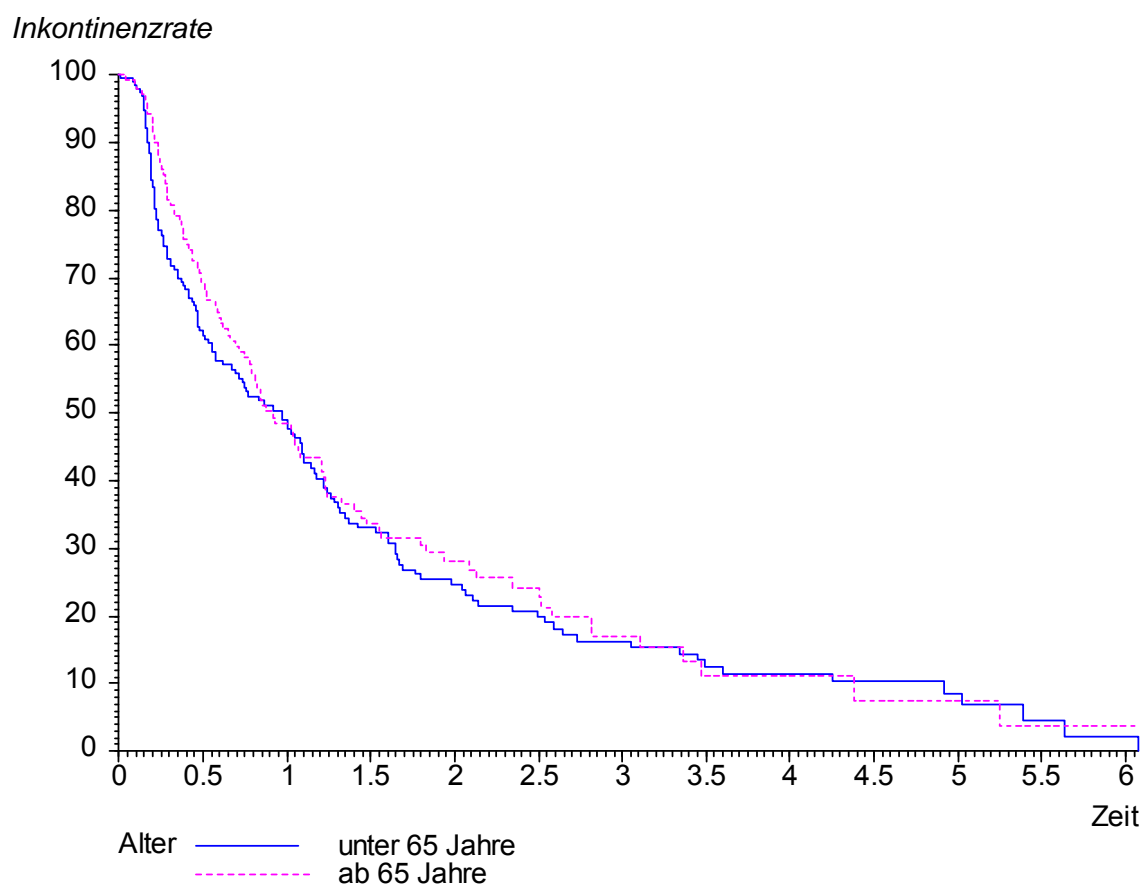


Abbildung 16. Inkontinenzrate und Alter. Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve.

		Alter			
		unter 65 Jahre		ab 65 Jahre	
n = 338		n = 193		n = 145	
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Inkontinenz-Rate [%]	Anzahl	Inkontinenz-Rate [%]
0	338	193	100,00	145	100,00
¼	250	137	76,93	113	86,13
½	182	99	61,52	83	69,09
1	120	69	48,35	51	48,35
2	54	32	24,58	22	28,17
3	28	17	16,31	11	17,07
4	15	12	11,51	3	11,09
5	7	5	8,63	2	7,39

Tabelle 59. Alter und Inkontinenzrate. Alter = Patientenalter bei Operation. $p = 0.51$ im log-rank-Test.

Die Gruppe der Patienten über 65 Jahre weist zwar eine schlechtere Frühkontinenzrate auf. Im Verlauf gleichen sich die Werte aber an die der jüngeren Patienten an. Die postoperative Inkontinenzrate ist demnach nicht abhängig vom Patientenalter.

3.10.2.5 Inkontinenz in Zusammenhang mit der Orchiektomie nach Riba

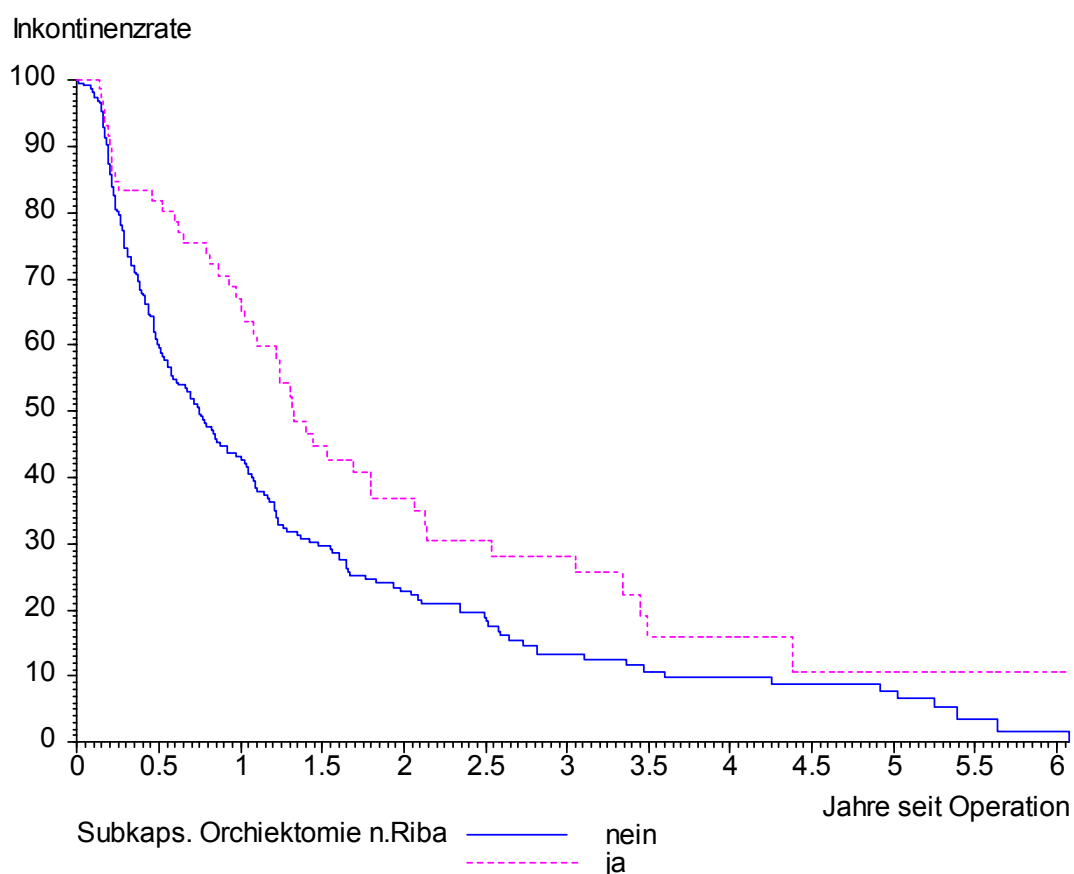


Abbildung 17. Inkontinenzrate und subkapsuläre Orchiektomie nach Riba.
Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve.

Op nach Riba					
		nein		ja	
n = 338		n = 264		n = 74	
Zeit seit OP [Jahre]	Anz.	Anzahl	Inkontinenz- Rate [%]	Anzahl	Inkontinenz- Rate [%]
0	338	264	100,00	74	100,00
¼	250	190	79,73	60	84,68
½	182	128	59,60	54	81,78
1	120	83	43,13	37	65,26
2	54	36	22,79	18	36,90
3	28	17	13,21	11	28,15
4	15	11	9,88	4	15,99
5	7	7	7,78	0	10,66

Tabelle 60. Inkontinenzrate und subkapsuläre Orchiektomie nach Riba. Op nach Riba = Subkapsuläre Orchiektomie nach Riba (Riba 1942). $p = 0.0063^{**}$ im log-rank-Test.

Die Zusatzoperation nach Riba ist demnach der einzige Faktor, der in diesem Kollektiv die Kontinenz signifikant beeinflusst hat.

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie bezieht sich auf ein Patientenkollektiv von 344 Patienten, die in der Zeit von Januar 1997 bis einschließlich Dezember 2002 in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg sich aufgrund eines nachgewiesenen Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Die Operation erfolgte bei 79 Patienten als radikale perineale (RPP) und bei 265 Patienten als radikale retropubische Prostatovesikulektomie (RRP). Ziel dieser Arbeit war ein Vergleich dieser beiden Operationszugänge hinsichtlich ihrer Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der postoperativen Kontinenzrate und eine Gegenüberstellung dieser Daten mit den Ergebnissen aus anderen Studien.

Die radikale retropubische Prostatektomie ist seit vielen Jahren ein Standardverfahren zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. Dementsprechend umfangreich ist auch die verfügbare Literatur in Hinblick auf beispielsweise die postoperative Kontinenz oder die onkologischen Ergebnisse. Der perineale Zugang wird von Operateuren seltener gewählt, da die Möglichkeit der simultanen Lymphadenektomie bei diesem Verfahren nicht gegeben ist. Die Anzahl der internationalen Studien, die sich mit der radikalen perinealen Prostatektomie beschäftigen, ist dementsprechend kleiner. Bei der ausführlichen Literaturrecherche fanden sich nur neun Arbeiten, bei denen die beiden Operationsverfahren im Hinblick auf postoperative Kontinenz direkt miteinander verglichen wurden. Hierunter befand sich allerdings eine sehr aktuelle prospektiv randomisierte Studie. Nur fünf der Studien betrachteten mehr als 100 Patienten nach RRP bzw. RPP.

4.1 Verteilung der Patienten in den beiden Kollektiven

4.1.1 Patientenalter

Das mittlere Alter der in dieser Studie untersuchten Patienten lag bei 63,7 Jahren. Die über den perinealen Zugangsweg operierten Männer waren mit durchschnittlich 65,5 Jahren signifikant älter als die retropubisch operierten. Hier lag das Durchschnittsalter bei 63,1 Jahren. Die ein- oder beidseitig nerverhaltend prostatektomierten waren in dieser Gruppe wiederum signifikant jünger mit 60,2 Jahren für einseitigen und 58,9 Jahren für beidseitigen Nerverhalt. Dieser Altersunterschied lässt sich teilweise in der Literatur bestätigen. So fanden sich bei Gray et al. Altersdurchschnitte von 70 und 67 Jahren in der von perineal und retropubisch operierten Gruppe (Gray 1999). In der 1998 von Bishoff et al. veröffentlichten Studie fand sich hingegen bei beiden Verfahren dasselbe Durchschnittsalter von 63 Jahren (Bishoff 1998). Eine mögliche Erklärung für den Altersunterschied in der vorliegenden Untersuchung ist die bessere Möglichkeit des Potenserhaltes bei retropubischem Vorgehen durch Erhalt der neurovaskulären Bündel. Diese Prozedur wird vor allem bei jüngeren noch sexuell aktiven Männern durchgeführt. Der Literatur ist zu entnehmen, dass der Potenserhalt bei retropubischem Vorgehen bessere Ergebnisse liefert als beim perinealen Verfahren (Michl 2003). Mit der sich daraus ergebenden unterschiedlichen Patientenselektion lässt sich der Unterschied bei beiden Verfahren in Hinblick auf das Alter erklären.

Aus den Ergebnissen von Bishoff et al. ist nicht ersichtlich, dass nerverhaltend operiert wurde, daher war hier das Durchschnittsalter identisch (Bishoff 1998).

4.1.2 PSA-Werte

Bei der Aufnahme zur Operation wurde im Blut jedes Patienten routinemäßig der PSA-Wert bestimmt. Bei den von perineal operierten Patienten betrug der PSA-Wert präoperativ 4,69 ng/ml im Mittelwert. Das PSA der von retropubisch prostatektomierten Männer war mit durchschnittlich 14,47 ng/ml signifikant höher. Der Grund für diesen Unterschied liegt in der präoperativen Patientenselektion für den jeweiligen Zugangsweg. Laut Ansoff et al. haben

Patienten mit PSA-Werten bis 10 ng/ml zum Operationszeitpunkt ein geringeres Risiko der lymphatischen Metastasierung, so dass ein perineales Vorgehen ohne simultane Lymphadenektomie möglich ist (Janoff 2005).

In der Literatur lassen sich zum Teil vergleichbare Werte finden. So betrug der PSA-Wert in einer Studie von Harris, die 704 von perineal operierte Patienten umfasste, präoperativ im Median 6,1 ng/ml (Harris 2007). Jakse et al. berichteten in ihrer 88 perineal prostatektomierte Patienten umfassenden Arbeit über einen durchschnittlichen PSA-Wert von ebenfalls 6,1 ng/ml (Jakse 2003). Salomon et al. hingegen beschrieben deutlich höhere präoperative Werte mit 21,4 ng/ml und 13,2 ng/ml für retropubisches respektive perineales Vorgehen. In dieser Studie wurden Patienten mit einem PSA-Wert von mehr als 10 ng/ml, die für ein Vorgehen von perineal geplant waren, allerdings zunächst über eine bilaterale iliakale Gibson-Inzision pelvin lymphadenektomiert und die Prostatektomie anschließend abhängig vom Lymphknotenstatus durchgeführt (Salomon 2002).

Es zeigt sich erneut die unterschiedliche Patientenselektion zur Eingruppierung in RRP und RPP als Ursache für die unterschiedlichen Werte in beiden Gruppen.

4.1.3 Operationsdauer

Die mittlere Operationsdauer der perinealen Eingriffe war mit 126 min signifikant kürzer als die der retropubischen mit einer Dauer von 162 min. In der RRP-Gruppe wurde für die nicht nerverhaltenden Operationen mit 174 min wiederum mehr Zeit benötigt als für nerverhaltendes Vorgehen mit durchschnittlich 144 min.

In der Literatur lassen sich vergleichbare Werte finden. So berichteten Lepor et al. bei 500 durchgeführten Operationen über eine Operationsdauer von 143 min bei der RRP, Rassweiler et al. lagen mit 196 min höher (Lepor 2003; Rassweiler 2003). Salomon et al. beschrieben 2002 für die Durchführung einer RRP eine mediane Dauer von 181 min und für die RPP von 163 min (Salomon 2002). Eine Unterscheidung in Bezug auf den Nerverhalt bei der RRP ist in

diesen Arbeiten jedoch nicht ersichtlich. Ein Grund für die längere Operationsdauer bei retropubischem Vorgehen liegt in der zusätzlich benötigten Zeit für die pelvine Lymphadenektomie.

Auch der unterschiedlichen Operationsdauer liegt eine Patientenselektion zugrunde. In der Gruppe der retropubisch operierten Patienten finden sich die ungünstigeren, d.h. ausgedehnteren, Karzinome, die u.a. eine Operationszeitverlängerung und einen höheren Blutverlust bedingen können.

4.1.4 Dauer von Urinkatheterableitung und Klinikaufenthalt

Bei der Betrachtung unserer Daten fällt bei den von perineal operierten Patienten eine signifikant kürzere Zeit bis zur Entfernung des intraoperativ eingelegten transurethralen Dauerkatheters auf. Der Katheter wurde im Mittel nach 11,7 Tagen postoperativ entfernt, wohingegen er bei den Männern nach RRP mit 14,6 Tagen fast drei Tage länger belassen wurde. Hieraus resultiert für letztere Gruppe mit 20,3 Tagen auch ein längerer Klinikaufenthalt im Vergleich zur RPP-Gruppe mit 15,7 Tagen.

Ein entsprechendes Bild findet sich in den bereits betrachteten Studien der aktuellen Literatur. Martis et al. berichteten 2007 über eine Dauer der postoperativen Katheterisierung bei der RPP von median sieben Tagen versus zwölf Tagen bei Patienten mit RRP. Die Länge des Klinikaufenthaltes wurde mit acht (RPP) versus dreizehn Tagen (RRP) angegeben (Martis 2007). Aus der Arbeit von Sullivan et al. geht ein noch kürzerer stationärer Aufenthalt hervor. Patienten mit RPP blieben im Mittel nur 4,5 Tage stationär, bei retropubischem Vorgehen waren es 6,7 Tage. Aussagen über die Dauer der Katheter-Einlage wurden allerdings nicht gemacht (Sullivan 2000). Koch et al. entfernten den transurethralen Dauerkatheter bei 72% ihrer ausschließlich retropubisch operierten Patienten bereits am dritten oder vierten postoperativen Tag. Bedingung hierfür war der Ausschluss einer relevanten Paravasation im Zystogramm (Koch 2003). Laut Salomon et al. war bei ihren Patienten im Mittel eine postoperative Katheterisierung von 11,7 Tagen (RPP) respektive 15,9 Tagen (RRP) notwendig. Der stationäre Aufenthalt betrug 11,5 (RPP) versus

15,2 Tage (RRP), was bedeutet, dass ein Teil der Patienten mit liegendem Dauerkatheter entlassen wurde (Salomon 2002).

Der Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren (RRP vs. RPP) in Bezug auf die Katheter-Liegedauer liegt laut Hewitt in der kontrollierten Erstellung der vesiko-urethralen Anastomose beim perinealen Vorgehen. Nach Entfernen des Dauerkatheters ist somit auch eine schnellere Entlassung aus der Klinik möglich (Hewitt 2001).

Mögliche Erklärungen für die unterschiedliche Dauer von Katheter-Liegedauer und Klinikaufenthalt in den verschiedenen Arbeiten sind am ehesten in den unterschiedlichen Standards in den einzelnen Institutionen zu suchen. Darüber hinaus ist auch die Zahl der Operateure und deren operative Erfahrung ein wichtiger Faktor.

Insgesamt ist in den letzten Jahren international ein Trend zur Verkürzung der postoperativen Katheter-Liegedauer zu verzeichnen. Im Rahmen der zunehmenden Ökonomisierung im Gesundheitswesen ist dies über eine daraus resultierende Verkürzung des Klinikaufenthalts sicher ein gern gesehener Nebeneffekt.

4.1.5 Tumorstadien und Differenzierung

Die histopathologische Aufarbeitung der Operationspräparate ergab in unserem Kollektiv ein mittleres pT-Stadium von 2,17 für die von perineal und von 2,53 für die von retropubisch durchgeführten Operationen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und stellt somit auch eine gewisse Patientenselektion dar.

Bei der Untersuchung der Tumordifferenzierung zeigte sich bei den Präparaten nach RPP ein durchschnittliches Grading (G) von 2,15. Beim retropubischen Zugang betrug das mittlere G 2,33.

Die Untersuchung der Prostatektomiepräparate hinsichtlich des Gleason-Scores ergab einen Gesamtscore von 6,27 für die Präparate nach RPP und von 6,72 nach RRP.

Die auffallenden niedrigeren Werte bei der Tumorausdehnung, dem Grading G und dem Gleason-Score nach radikaler perinealer Prostatektomie sind mit der

präoperativen Patientenselektion für beide Operationsverfahren in unserem Kollektiv zu erklären. Wie bereits im Kapitel ‚Material und Methoden‘ erwähnt, kamen für das perineale Verfahren nur Patienten aus der „low-risk“ Gruppe (PSA < 10 ng/ml, Gleason Score ≤ 6, Prostatagröße ≤ 60 g) infrage.

In der Literatur finden sich zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. Aufgrund der anderen Patientenselektion bei Salomon et al. mit einem präoperativen PSA-Wert ≤10 ng/ml als Einschlusskriterium für beide Zugangswege, waren auch die postoperativen Ergebnisse in beiden Gruppen eher gleich verteilt und damit mit den hier untersuchten Ergebnissen kaum vergleichbar (Salomon 2002). So zeigte sich ein mittlerer Gleason-Score von 6,1 in der RPP-Gruppe und von 6,2 in der RRP-Gruppe. Bei der Tumorausdehnung (pT) stellten sich ähnliche Übereinstimmungen dar.

Die in unserer Gruppe aufgetretenen Unterschiede sind unter anderem mit der Heterogenität der beiden untersuchten Gruppen in Bezug auf die präoperativen PSA-Werte, wie unter 4.1.2 beschrieben, zu erklären. Bei Tumoren mit höherem Ausgangs-PSA, wie in der RRP-Gruppe, ist mit einer größeren Tumorausdehnung und ungünstigerem Grading im Sinne von hohen Gleason-Scores zu rechnen.

In der Arbeit von Sullivan et al. zeigten sich, unseren Ergebnissen ähnliche, mittlere Gleason-Scores von 4,81 für die RPP und 5,27 für die RRP (Sullivan 2000).

In einer aktuellen Publikation beschrieben Schmeller et al. mit 6,1 bzw. 6,7 höhere prä- und postoperative Gleason-Scores für ihre von perineal entfernten Prostatae im Vergleich zur retropubischen Gruppe mit 5,2 und 5,7 (Schmeller 2007). Da die unterschiedlichen Operationstechniken in zwei verschiedenen Kliniken durch je einen bestimmten Operateur durchgeführt wurden und sich bereits die präoperativen Scores deutlich unterschieden, ist am ehesten wiederum die Patientenselektion als Erklärung für die höheren postoperativen Gleason-Scores nach RPP anzusehen.

4.1.6 Positive Schnittränder

Positive Schnittränder im Endpräparat kamen insgesamt in 61 Fällen vor. Das entspricht einem Prozentsatz von 18,1% für das Gesamtkollektiv. Bei 53 der Patienten mit RRP ließen sich positive Schnittränder im Endpräparat finden. Das entspricht einem Prozentsatz von 20,5%. Hingegen hatten nur acht Patienten bzw. 10,13% aus der RPP-Gruppe positive Schnittränder. Dieser signifikante Unterschied ist in der Literatur nicht nachzuvollziehen.

Martis et al. berichteten über 14% bzw. 15% positive Schnittränder bei den Präparaten nach RPP respektive RRP (Martis 2007). Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Janoff et al. mit 16% tumorpositiven Schnitträndern in der RPP-Gruppe und 18% in der RRP-Gruppe (Janoff 2005). Einer Arbeit von Ward zufolge wurden bei einer retrospektiven Analyse der Daten von 7268 Patienten nach RRP sogar in 38% positive Schnittränder gefunden (Ward 2004).

Laut Janoff sind die intraoperativ jeweils am schlechtesten darstellbaren Areale der Prostata häufiger auch die Lokalisationen der eventuell positiven Schnittränder, d.h. nach RRP sind eher apikal also urethral und nach RPP eher basal also vesikal positive Schnittränder zu erwarten (Janoff 2005). Dies ließ sich zumindest an den vorliegenden Ergebnissen der intraoperativen Schnellschnitte vom urethralen und vesikalen (jeweils patientenwärtigen) Absetzungsrand nicht vollständig bestätigen. Nach RRP war zwar der Anteil der urethral positiven Befunde mit 4,28% höher als der der vesikal positiven mit 1,89%. Insgesamt waren positive Schnittränder nach RRP jedoch auch signifikant häufiger als nach RPP mit urethral keinem positiven und vesikal nur zwei unklaren Befunden. Das stützt die These, dass bei entsprechend guter Patientenselektion auch mittels der RPP, als weniger invasivem Verfahren, onkologisch gute Ergebnisse erreichbar sind.

4.2 Komplikationen

Zu den Komplikationen nach radikaler Prostatovesikulektomie gehören zum einen intraoperative Komplikationen, Frühkomplikationen, die unmittelbar bis wenige Tage postoperativ apparent werden und zum anderen langfristige Komplikationen, die noch Wochen oder Monate nach der Operation auftreten und Beschwerden verursachen können. Zu den langfristigen Komplikationen gehören u.a. Harninkontinenz und Impotenz. Ersteres wird in Kapitel 4.3 gesondert betrachtet. Das Thema der postoperativen Impotenz wird in dieser Arbeit nicht betrachtet.

4.2.1 Intraoperative Komplikationen

Intraoperativer Blutverlust

Der Blutverlust während der Operation wurde in dieser Untersuchung nicht direkt bestimmt, sondern indirekt definiert durch den Unterschied zwischen prä- und postoperativem Hämoglobinwert (Hb). Bei dem retropubischen Zugangsweg fiel ein mit 3,4 g/dl signifikant höherer Hb-Abfall als bei perinealem Vorgehen auf. Hier lag der Hb-Abfall bei im Mittel bei 2,7 g/dl.

Ähnliche Ergebnisse lassen sich in der Literatur finden. Sullivan et al. gaben 2000 einen intraoperativen Blutverlust von durchschnittlich etwa 1140 ml bei der RRP gegenüber 418 ml bei der RPP an. Angaben zum Hb-Äquivalent wurden jedoch nicht gemacht (Sullivan 2000).

Auch Haab et al. erhielten bereits 1994 vergleichbare Ergebnisse mit einer höheren Transfusionsrate bei der RRP (Haab 1994).

Rektumläsion

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass insgesamt sechs Patienten, entsprechend einem Prozentsatz von 1,74%, eine Rektumläsion erlitten. Darunter waren vier Patienten mit RRP (1,51%) und zwei mit RPP (2,53%). Das jeweilige Management dieser Komplikation bestand in allen Fällen in der Übernähung des verletzten Darmabschnittes. Alle Rektumläsionen heilten ohne Fistelbildung aus.

In der Literatur lassen sich auch hierzu einige Veröffentlichungen finden. So veröffentlichten Gillitzer und Thüroff 2002 einem ausführlichen Review der aktuellen Literatur über die Raten an Rektumverletzungen von 0 – 0,65% nach RRP und von 1 – 3% nach RPP (Gillitzer 2002). Auch Albers et al. berichteten über eine leicht höhere Rate an Rektumläsionen nach RPP (1,9%) gegenüber nach RRP (1,1%) (Albers 2007). Salomon et al. hingegen beschrieben häufigere Rektumverletzungen nach RRP (2,8%) im Vergleich zur RPP (0,8%) (Salomon 2002). Die Ergebnisse der vorliegenden Daten spiegeln somit die Angaben der aktuellen Literatur wieder.

Harnleiterläsion

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass es nur bei einem Patient (0,29%) während der RRP zu einer Läsion des Harnleiters kam. Die Häufigkeit dieser seltenen Komplikation wurde von Catalona mit 0,1% angegeben. In der Regel besteht das Management dieser Komplikation in der Ureteroneozystostomie (Catalona 1995).

4.2.2 Postoperative Frühkomplikationen

Lymphozelenbildung

Bei 14 Patienten (4,1%) kam es nach RRP zur Ausbildung einer ein- oder beidseitigen Lymphozele. Da bei perinealem Vorgehen keine simultane Lymphadenektomie durchgeführt wurde, traten nach dieser Operationstechnik erwartungsgemäß auch keine Lymphozelen auf. In der Literatur finden sich Angaben zur Häufigkeit von interventionsbedürftigen Lymphozelen von 1% bis 8,9% (Maffezzini 2003; Albers 2007). Als mögliche Therapieoptionen kommen u.a. die Lymphozelenpunktion, Instillationsbehandlung und die laparoskopische Lymphozelenfensterung infrage. Im vorliegenden Patientengut führte jedoch überwiegend das konservative Vorgehen zum Erfolg.

Blutung, Hämatom und Thrombose

Bei 17 Patienten (4,9%) kam es postoperativ zu einer Nachblutung bzw. zur Ausbildung eines Hämatoms. Aus den zu Verfügung stehenden Daten war

hierzu leider keine genaue Unterscheidung zu entnehmen. Eine chirurgische Intervention im Sinne einer Punktion oder erneuten Operation zur Ausräumung war nur bei elf Patienten notwendig.

Sechs Patienten (1,7%) erlitten postoperativ eine Thrombose. Eine Unterscheidung von Becken- oder Beinvenenthrombose war aus den vorliegenden Daten leider nicht möglich. Alle diese Patienten waren von retropubisch operiert worden. Die Hälfte hatte zusätzlich eine Lymphozele, was aufgrund der Venenkompression im kleinen Becken eine mögliche Thrombosebildung begünstigen kann. In der Literatur lassen sich beispielsweise bei Gillitzer et al. vergleichbare Werte mit einer Thrombosehäufigkeit von 1-8% nach RRP und von 1% nach RPP finden (Gillitzer 2002). Hierzu ist allerdings anzumerken, dass im Gegensatz zu Gillitzers Angaben im hier betrachteten Patientengut keine einzige Thrombose nach perinealem Vorgehen zu verzeichnen war.

4.2.3 Anastomosen- / Urethrastrikturen

Eine weitere typische Komplikation nach radikaler Prostatektomie ist die Striktur im Bereich der vesikourethralen Anastomose und seltener auch der Harnröhre. In der Regel handelt es sich hierbei nicht um ein lokales Tumorrezidiv, sondern um Narbengewebe. Bei dem hier zu betrachtenden Patientengut kam es bei 48 Patienten (14%) zu einer solchen Striktur. Auffällig ist, dass nur ein Patient nach perinealer Operation betroffen war. Die übrigen 47 Patienten entstammten der RRP-Gruppe. Die Strikturen wurden zum überwiegenden Teil (75%) durch eine transurethrale Resektion therapiert. Eine Urethrotomia interna nach Sachse wurde in drei Fällen nach RRP und einem nach RPP durchgeführt. In acht Fällen reichte eine Bougierung der Verengung aus.

Die Angaben zu diesem Thema gehen in der Literatur weit auseinander. Für Patienten nach radikaler retropubischer Prostatektomie lassen sich Strikturraten von 0,7% über 4% bis zu 15% finden (Tomschi 1998; Catalona 1999; Maffezzini 2003). Die Werte sind mit 1-8% nach perinealem Vorgehen, der Literatur nach

zu urteilen, um einiges niedriger und bestätigen somit unsere Ergebnisse (Frazier 1992; Weldon 1997; Ruiz-Deya 2001).

Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Strikturraten ist der bei perinealem Vorgehen bestehende Vorteil die vesikourethrale Anastomose unter Sicht knoten zu können (Gasser 2004; Melman 2004; Harris 2007). Die bereits erwähnte kürzere DK-Liegedauer und die geringere Rate an Extravasaten aus der vesikourethralen Anastomose bei der RPP tragen ebenfalls zur verminderten Rate an Strikturen bei.

Es gibt noch weitere mögliche postoperative Komplikationen nach radikaler Prostatektomie. Aufgrund des selteneren Auftretens sind bei unserer Datenerfassung aber nicht alle berücksichtigt worden. Hierzu gehören zum Beispiel die eher nach perinealem Vorgehen auftretenden lokalen Wundinfektionen und selten Ausbildung von rektourethralen, rektokutanen oder urethrokutanen Fisteln. Zwei laut Gillitzer relativ häufige und auch nach RRP auftretende Komplikationen sind akute Harnverhaltungen und Stuhlinkontinenz. Aufgrund der speziellen Lagerungstechnik bei dem Vorgehen von perineal ist darüber hinaus ein lagerungsbedingte und meist reversible Nervenkompression mit Funktionsausfällen, die sogenannte Neurapraxie, u.a. des Nervus ischiadicus möglich (Gillitzer 2002). Weder Stuhlinkontinenz noch Fistelbildung oder Neurapraxie traten bei den hier betrachteten Patienten postoperativ auf.

4.3 Kontinenz

4.3.1 Kontinenzergebnisse in der Literatur

In der Literatur lassen sich zahlreiche Studien zum Thema postoperative Kontinenz nach radikaler Prostatektomie finden. Meist wurde jedoch nur eines der hier aufgeführten Verfahren untersucht.

Die Datenlage bei vergleichenden Studien insbesondere im Hinblick auf die postoperative Kontinenz nach radikaler retropubischer und perinealer Prostatektomie ist jedoch eher spärlich. Bislang wurden nur wenige Arbeiten mit Patientenzahlen von mehr als 100 Patienten in den jeweiligen zu betrachtenden Gruppen publiziert. Eine Übersicht über die verfügbaren Publikationen der letzten Jahre wird in folgender Tabelle gezeigt.

Autor	Anzahl der Pat.	Verfahren	Alter [Jahre]	mittleres Follow-up [Monate]	Kontinenz [%]	Gebrauch von Vorlagen [%]	Methode der Datenerhebung	Zeitraum
Frazier et al., 1992	51	RRP	69,9	k.A.	96	k.A.	Interview	1988-
	122	RPP	62,2	k.A.	96	k.A.	Interview	1989
Martis et al., 2007	100	RRP	64,2	60	96	k.A.	1h-Pad-Test	1997-
	100	RPP	65,4	60	95	k.A.	+ IPSS	2004
Bishoff et al., 1998	100	RRP	63	>12	53	56	telefonisch	1991-
	127	RPP	63	>12	70	39	telefonisch	1997
	784	RRP	63	>12	53	56	Fragebogen	k.A.
Gray et al., 1999	96	RRP	67	32,4	57	20	Fragebogen	1990-
	71	RPP	70	32,4	57	20	Fragebogen	1996
Haab et al., 1994	36	RRP	64	6	88	k.A.	Aktenanalyse	1991-
	35	RPP	66	6	88	k.A.	Aktenanalyse	1993
Sullivan et al., 2000	39	RRP	64,6	17-60	44	13	Fragebogen	1993-
	36	RPP	64,6	17-60	53	14	Fragebogen	1996
Schmeller et al., 2007	50	RRP	63	24	97,8	k.A.	Fragebogen	k.A.
	50	RPP	66	24	97,8	k.A.	(UCLA-PCI)	
Albers et al., 2007	190	RRP	64,3	12	85,6	k.A.	telefonisch	2003-
	171	RPP	64,3	12	85,7	k.A.	telefonisch	2006
Lance et al., 2001	190	RRP	63,7	47,1	59,9	k.A.	Daten-	1988-
	190	RPP	62,2	41,1	74,8	k.A.	analyse	1997

Tabelle 61. Auflistung vergleichender Studien nach radikaler retropubischer und perinealer Prostatektomie .

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich ist, sind die funktionellen Ergebnisse der einzelnen betrachteten Studien durchaus unterschiedlich. Die angegebenen Kontinenzraten variieren beträchtlich zwischen 44% und fast 98% bei retropubischem Vorgehen und zwischen 53% und ebenso fast 98% beim Zugang von perineal. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen haben operative Faktoren wie die persönliche Erfahrung des einzelnen Operateurs und die Anzahl der in einem Institut pro Jahr durchgeführten Prostatektomien einen Einfluss auf die Ergebnisse. Die Patientenselektion spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Zum anderen können die Studienergebnisse aufgrund von nicht-operativen Faktoren variieren. Hierzu gehören vor allem die uneinheitlichen Definitionen des Kontinenzbegriffes, die unterschiedlich langen Follow-up-Intervalle und die Methoden der Datenerhebung, die in obiger Zusammenstellung vom persönlichen Interview bis zum Fragebogen per Post divergieren. Darüber hinaus fanden sich keine Angaben zur präoperativen Kontinenzsituation.

Bereits 1994 beschrieben Haab et al. bei 36 Patienten nach RRP und 35 Patienten nach RPP identische Kontinenzraten von 88% für beide Verfahren nach einem halben Jahr. Eine bessere Frühkontinenz wurde mittels RRP erreicht (Haab 1994). Über ein ähnliches Endergebnis berichteten auch Gray et al. 1999. Bei alleiniger Betrachtung der völlig kontinenten Patienten fand sich zwar ein Vorteil für die RPP. Schließt man jedoch, wie auch in unserer Untersuchung geschehen, die Patienten mit minimaler Inkontinenz mit maximalem Verbrauch von einer Vorlage pro Tag ein, fand sich eine identische Kontinenzrate von 75% in beiden Gruppen nach 2,7 Jahren (Gray 1999). Bei dem eher kleinen Patientenkollektiv, das von Sullivan et al. mittels Fragebogen untersucht wurde, zeigte sich hingegen eine bessere komplette Kontinenz in der RPP-Gruppe mit 53%. In der RRP-Gruppe bezeichneten sich nur 44% der Männer ein Jahr postoperativ als voll kontinent (Sullivan 2000).

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Bishoff et al. in der groß angelegten Studie aus dem Jahr 1998. Es wurden zunächst 227 in zwei texanischen Militärkrankenhäusern operierte Patienten (100 RRP versus 127

RPP) telefonisch und danach 907 Patienten aus einer nationalen Datenbank in den USA (784 RRP versus 123 RPP) per Fragebogen befragt. Als Ergebnis zeigte sich ein Kontinenzvorteil für die von perineal prostatektomierten Patienten. Die Frühkontinenzrate nach Katheterentfernung postoperativ lag bei Patienten nach RPP bei 21% und nach RRP bei 14%. Als vollständig kontinent betrachteten sich 70% der Männer nach RPP und nur 53% nach RRP. Die Notwendigkeit der Vorlagenbenutzung wurde dementsprechend mit 39% bzw. 56% für Patienten nach RPP bzw. RRP angegeben. Eine Aussage über die Vorlagenanzahl wurde allerdings nicht getroffen (Bishoff 1998).

In einer aktuelleren Arbeit von Martis et al. aus dem Jahr 2007 ließ sich dieser Vorteil der perinealen Methode jedoch nicht nachvollziehen. Die in beiden Gruppen je 100 Patienten waren nach 6 Monaten zu 76% (RRP) und 74% (RPP) und nach 24 Monaten zu 96% (RRP) und 95% (RPP) kontinent. Eine statistische Signifikanz bestand nicht. Die Kontinenzdaten wurden mittels 1h-Pad-Test ermittelt (Martis 2007).

Ebenfalls 2007 publizierten Schmeller et al. ihre Ergebnisse des direkten Vergleichs von retropubischer, perinealer und laparoskopischer radikaler Prostatektomie, bei dem je 50 Patienten in einer der drei Techniken von jeweils einem Operateur operiert worden waren. Die Kontinenzrate betrug nach 24 Monaten für die beiden ersten Verfahren jeweils 97,8%. Bei laparoskopischem Vorgehen konnte bei 91,95% der Patienten postoperativ eine volle Kontinenz erreicht werden. Hierbei wurden allerdings auch Patienten, die bis zu einer Vorlage pro Tag benutzten, mit einbezogen. Völlig ohne Vorlagen kamen nach zwei Jahren 80% der offen operierten Patienten aus. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen von Bishoff et al. konnte in dieser recht aktuellen Studie von Schmeller eine verbesserte Frühkontinenz (kein Vorlagenverbrauch) nach einem, drei und sechs Monaten für das retropubische Vorgehen festgestellt werden. Nach einem Jahr waren die Kontinenzraten in beiden Gruppen mit 88% für RRP und 89,6% für RPP wieder auf gleichem Niveau (Schmeller 2007).

Eine weitere aktuelle Studie von Albers et al. aus dem Jahr 2007 verglich die funktionellen Ergebnisse nach modifizierter, die Samenblasen schonender RPP

(SV-RPP), klassischer RPP und RRP. Es wurden 147, 171 bzw. 190 Patienten in die jeweiligen Gruppen einbezogen und deren Kontinenz als Benutzung von keiner oder höchstens einer Vorlage pro Tag definiert. Es wurde nach vier Wochen eine Frühkontinenz von 62% nach SV-RPP, von 45% nach RPP und von 43,8% nach RRP dokumentiert. Nach 12 Monaten zeigte sich weiterhin ein signifikanter Kontinenzvorteil für die SV-RPP mit 96,3%, gegenüber 85,7% in der RPP- und 85,6% in der RRP-Gruppe (Albers 2007). In den beiden in dieser vorliegenden Arbeit zu betrachtenden Gruppen war somit kein Unterschied nachweisbar.

Lance et al. publizierten 2001 die Ergebnisse ihrer Matched Pairs Analyse, bei der jeweils 190 Patienten nach RRP und RPP aus einer großen Datenbank der Uniformed Services Urology Research Group hinsichtlich einer großen Anzahl von Kriterien inklusive der Kontinenz verglichen wurden. Es wurde ein Vorteil für die RPP mit 74,8% Kontinenzrate (vs. 59,9% für RRP) gefunden, dieser stellte sich allerdings nicht als signifikant heraus (Lance 2001).

Zum besseren Vergleich werden im Folgenden noch die Ergebnisse einiger Studien aufgeführt, bei denen nur eines der beiden Operationsverfahren untersucht wurde. So wurden 2004 von Kundu et al. die funktionellen Ergebnisse von 3477 Patienten nach RRP veröffentlicht. Alle Männer waren zwischen 1983 und 2003 von W.J. Catalona operiert worden. Die postoperative Kontinenzrate lag bei 93% und war ausschließlich vom Patientenalter bei der Operation abhängig (Kundu 2004). Als eines der Ergebnisse der Prostate Cancer Outcome Study von 2000 fanden Stanford et al. bei 1291 Patienten nach RRP eine Kontinenzrate von 91,6% heraus. Wiederum konnte eine Abhängigkeit vom Patientenalter mit höheren Inkontinenzraten bei älteren Patienten nachgewiesen werden (Stanford 2000).

Einer älteren Studie von Weldon et al. aus dem Jahre 1997 zufolge, waren bereits nach drei Monaten 56% der 220 Patienten nach RPP kontinent. Zehn Monate postoperativ hatten 95% der Patienten bereits die volle Kontinenz erreicht. Fortgeschrittenes Alter war der einzige signifikante Risikofaktor für eine postoperative Inkontinenz (Weldon 1997).

Ruiz-Deya et al. berichteten 2001 über die funktionellen Ergebnisse ihrer als „outpatient“ also ambulant (mit weniger als 24 Stunden Krankenhausaufenthalt) durchgeführten RPP, bei der sie bei 114 Patienten eine Kontinenzrate von 93% nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 18 Monaten erzielten (Ruiz-Deya 2001).

Harris et al. veröffentlichten 2007 die Ergebnisse einer umfassenden Studie, bei der u.a. die Kontinenzergebnisse von 210 der insgesamt 704 von Harris mittels nerverhaltender RPP operierten Patienten dargestellt wurden. Nach einem, drei und sechs Monaten bzw. einem Jahr waren 52%, 71%, 85% und 94% der Patienten voll kontinent ohne Vorlagenverbrauch (Harris 2007).

Aus den fünf im letzten Abschnitt betrachteten Studien ohne Vergleich mit dem jeweils anderen Operationsverfahren gehen postoperative Kontinenzraten von 91,6% bis 93% nach RRP und von 93% bis 95% nach RPP hervor. Als Einflussfaktoren für die postoperative Kontinenz wird in der Literatur vor allem höheres Alter der Patienten bei der Operation als prognostisch ungünstig angesehen. So sahen Catalona et al. einen klaren Zusammenhang zwischen postoperativem Kontinenzstatus und Patientenalter, jedoch nicht zwischen Kontinenz und Tumorstadium oder nervschonendem Vorgehen bei der RRP (Catalona 1999). Burkhard et al. hingegen berichteten 2006, dass die nerverhaltende Operationstechnik der einzige statistisch signifikante Faktor war, der bei deren Serie von 536 Patienten nach RRP die Kontinenz positiv beeinflusste (Burkhard 2006). Auch Sacco et al. kamen 2006 zu ähnlichen Ergebnissen. Außer der bilateralen Resektion der Gefäßnervenbündel waren jedoch zusätzlich das Patientenalter und mögliche Anastomosenstrikturen signifikante Risikofaktoren für postoperative Inkontinenz nach RRP (Sacco 2006).

Ein in der Fachliteratur anerkannter operativ-technischer Vorteil des perinealen Zugangsweges ist die einfache Erreichbarkeit der Drüse mit guter Übersicht bei der Präparation und der Möglichkeit, unter Sicht eine primär wasserdichte vesikourethrale Anastomose zu schaffen (Gasser 2004; Melman 2004; Harris 2007). Dieses wird von Bishoff et al. als Grund für die schnellere Frühkontinenz und die bessere Gesamtkontinenz ihres bereits zitierten RPP-Kollektivs im

Vergleich zu Patienten nach RRP angesehen (Bishoff 1998). Wie bereits erwähnt konnten andere Autoren diesen Vorteil jedoch nicht nachvollziehen (Schmeller 2007).

4.3.2 Kontinenzergebnisse des Würzburger Kollektivs

In dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv betrug die Rate der postoperativen Kontinenz den verfügbaren Daten zufolge 72,8% nach radikaler retropubischer und 65,0% nach radikaler perinealer Prostatovesikulektomie (siehe 3.10). Dieser Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren ist nicht statistisch signifikant.

Unsere Ergebnisse sind mit oben beschriebener Literatur vergleichbar. Bei den insgesamt 344 betrachteten Patienten aus der vorhandenen Datenbank (265 nach RRP, 79 nach RPP) waren bei 251 (191 nach RRP, 60 nach RPP) verwertbare Angaben zur Kontinenz verfügbar. Hierbei wurden teilweise auch Kontinenzangaben aus dem Vorlagenverbrauch der Patienten abgeleitet, wie unter 2.3 beschrieben.

Der einzige die Kontinenzdaten unserer Patienten signifikant beeinflussende Parameter war laut der statistischen Analyse die subkapsuläre Orchiektomie, die bei Patienten mit positivem Schnellschnittbefund der Lymphknoten (nur bei RRP) und/oder des Absetzungsrandes als Zusatzoperation zur Androgendeprivation durchgeführt wurde. Die 74 Patienten, für die dies zutraf, hatten signifikant schlechtere postoperative Kontinenzergebnisse. Ein operativer direkter Zusammenhang zwischen der operativen Entfernung von Hodengewebe und dem schlechteren Kontinenzergebnis kann ausgeschlossen werden. Ein möglicher indirekter Zusammenhang kann gleichwohl hergeleitet werden. Bei Patienten mit positiven Absetzungsändern im intraoperativen Schnellschnitt lag ein ausgedehnteres Tumorwachstum vor, daher wurde bei diesen nach Befundeingang häufiger und großzügiger nachreseziert als bei anderen. Die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass hierbei für die Sphinkterfunktion und damit für die Kontinenz wichtige nervale, vaskuläre und muskuläre Strukturen nicht geschont werden konnten. In der Literatur finden sich zudem Untersuchungen, die Kontinenzvorteile für Patienten nach RRP, bei denen ein

intraprostatischer Harnröhrenstumpf präpariert worden war (van Randenborgh 2004). Zieht man den Umkehrschluss, so könnte eine Nachresektion im Bereich der spinkternahen Urethra eine schlechtere postoperative Kontinenz erklären. Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Abhängigkeit der postoperativen Kontinenz vom Alter der Patienten bei der Operation, die in mehreren Studien herausgefunden wurde, ließ sich anhand unserer Daten nicht als statistisch signifikant nachvollziehen.

4.3.3 Kritikpunkte an der vorliegenden Studie

Als erster möglicher Kritikpunkt an der vorliegenden Arbeit ist zunächst die unterschiedliche Anzahl der Patienten in den beiden betrachteten Gruppen zu nennen. Eine möglichst gleiche Anzahl hätte einen direkten Vergleich aussagekräftiger machen können. Dies ist jedoch immer ein Schwachpunkt retrospektiver Analysen. Eine Matched Pairs Analyse, wie u.a. von Lance 2001 publiziert, hätte die Aussagen an Validität gewinnen lassen (Lance 2001). Allerdings ist hierfür das Patientenkollektiv nicht umfangreich genug. Von der Art des Studiendesigns her ist die vorliegende Arbeit als eine retrospektive, nicht randomisierte Studie zu betrachten. Die Entscheidung für das jeweilige Operationsverfahren wurde anhand fester Richtlinien und nicht per zufälliger Zuteilung gefällt. Die Datensammlung erfolgte im Nachhinein aus bestehenden Krankenakten. Obwohl die Anzahl der in der eigentlichen Datenbank hinterlegten Patientendaten für die Operation von perineal 100 Fälle deutlich überschritt, waren aufgrund entweder lückenhafter Datenlage (z.B. fehlendes oder zu kurzes Follow-up) in Krankenakten oder fehler- bzw. lückenhafter Dateneingabe in die Datenbank nur verwertbare Daten von 79 Patienten nach RPP verfügbar. Einige dieser Datensätze waren nachträglich durch aktuelle Follow-up-Ergebnisse, die von den behandelnden Urologen per Serienbrief angefordert worden waren, ergänzt worden. Da für Patienten nach retropubischer Prostatektomie von vorn herein genügend Datensätze vorhanden waren, hatte keine Notwendigkeit für zusätzliche Serienbriefe bestanden. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse vor allem in

Hinblick auf die Kontinenz beigetragen haben, da die Daten nach RPP etwas sorgfältiger erhoben worden sind. Die Aussagekraft einer prospektiven randomisierten Studie, wie die 2007 von Martis et al. publizierte, wäre weitaus höher gewesen, allerdings ist diese Art der Studie auch weitaus aufwendiger in ihrer Durchführung.

Als weiterer möglicher Kritikpunkt wäre die Art der Gewinnung der Patientendaten zu nennen. Die Kontinenzdaten und Angaben über Vorlagenverbrauch bei Entlassung waren den Entlassbriefen bzw. Patientenkurven entnommen worden, die Follow-up-Daten wurden mit dem im Anhang angefügten Bogen aufgezeichnet. Bei der Verwendung eines standardisierten Fragebogens wie z.B. des von Schmeller et al. verwendeten UCLA Prostate Cancer Index (nach Litwin) wären noch detailliertere Daten zur Kontinenz erhebbare gewesen. Zusätzlich wäre eine Verlaufsbeurteilung der Kontinenzentwicklung somit besser möglich gewesen. Allerdings ist dieser Fragebogen nicht für das postoperative Follow-up in der urologischen Praxis geeignet, sondern sollte vielmehr dem Patienten zum Ausfüllen zugestellt werden (Litwin 1998; Schmeller 2007).

Die Zuordnung der Patienten zu den drei Graden der Belastungsinkontinenz anhand ihres täglichen Vorlagenverbrauches war aufgrund der oft fehlenden Angaben für einen Teil der betrachteten Patienten nötig, ist aber wegen der interindividuell unterschiedlichen Wahrnehmung der Vorlagenfeuchte und des notwendigen Wechsels ebenfalls nicht unproblematisch. Eine validere Messung hätte ein standardisierter 1h- oder 24h-Pad-Test, bei denen die Vorlagen ausgewogen werden, erbracht (Filocamo 2005).

Weiterhin konnte die eigentlich vor Beginn der Arbeit aufgestellte Bedingung, nur Patienten mit einem Follow-up von drei Monaten und mehr mit einzubeziehen, nicht erfüllt werden. In der Gruppe der von perineal operierten Patienten wären dann noch weniger verwertbare Daten verfügbar gewesen. Eine Aktualisierung der Datenbank mit dann längeren Follow-up-Zeiträumen und eine anschließende Reevaluation der Kontinenzdaten auf Basis der in dieser Arbeit verwendeten statistischen Methoden wären sinnvoll und würden sicherlich validere Ergebnisse erbringen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation vergleicht die funktionellen Ergebnisse der radikalen perinealen und retropubischen Prostatovesikulektomie zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms und beschreibt u.a. den Zusammenhang zwischen den beiden Operationsverfahren und der postoperativen Kontinenz.

Die Untersuchung der Kontinenzdaten der 344 Patienten, deren Operation zwischen Januar 1997 und Dezember 2002 in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg stattfand, ergab bei den 79 von perineal therapierten Patienten eine Kontinenzrate von 65,0% und bei den 265 von retropubisch operierten Patienten eine Kontinenzrate von 72,8%. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant. Eine Validierung der Ergebnisse durch eine weitere Nachsorge der Patienten und mit anschließender Datenerfassung ist als sinnvoll anzusehen.

Die Kontinenzergebnisse des betrachteten Kollektivs sind mit denen der internationalen Fachliteratur durchaus vergleichbar, jedoch ist die Spanne der berichteten Kontinenzergebnisse nach beiden Verfahren sehr groß und die Zahl der Studien, die einen direkten Vergleich beider Verfahren liefern, eher klein.

In vergleichenden Arbeiten werden nach perinealem Vorgehen Kontinenzraten von 53 bis etwa 98% angegeben. Mit der retropubischen Operation kann der Literatur zufolge eine postoperative Kontinenz von 44 bis ebenfalls etwa 98% erreicht werden. Im Gegensatz zur aktuellen Literatur ließ sich beim vorliegenden Patientengut kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei der Operation und der postoperativen Kontinenz nachweisen.

Beide Operationsverfahren können im Hinblick auf die postoperative Kontinenz somit als gleichwertig betrachtet werden.

Die Komplikationsrate beider Operationsverfahren war im betrachteten Kollektiv insgesamt gering und zeigte sich intraoperativ abhängig vom Tumorgrading und dem Lymphknotenstatus (nur bei RRP) und nicht von der Tumorausdehnung. Für die RPP konnte zudem eine deutlich niedrigere Rate an postoperativen Harnröhrenstrikturen nachgewiesen werden.

Die radikale retropubische Prostatektomie ist dennoch derzeit von den offenen Verfahren der häufigste Operationsweg und somit das Standardverfahren. Ein Grund für die seltenere Durchführung der radikalen Prostatektomie von perineal ist die engere Patientenselektion. Der perineale Zugangsweg wird nur bei Patienten aus der „low-risk“ Gruppe, d.h. mit einem PSA-Wert bis maximal 10 ng/ml und einem Gleason-Score von unter sieben, empfohlen und dies aus vernünftigen onkologischen Überlegungen heraus. Die simultane pelvine Lymphadenektomie durch die perineale Inzision ist nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus wird diese Operationstechnik nur vom einem begrenzten Teil der urologischen Kliniken in Deutschland angeboten.

In Zusammenschau aller Faktoren wie z.B. der postoperativen Morbidität und Kontinenz sowie den onkologischen Ergebnissen lässt sich feststellen, dass die radikale perineale Prostatovesikulektomie unter Berücksichtigung enger Patientenselektionskriterien durchaus ihren festen Platz in der Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms hat.

Literaturverzeichnis

- Abrams, P., L. Cardozo, et al. (2003). "The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society." Urology **61**(1): 37-49.
- Albers, P., S. Schafers, et al. (2007). "Seminal vesicle-sparing perineal radical prostatectomy improves early functional results in patients with low-risk prostate cancer." BJU Int **100**(5): 1050-1054.
- Alcaraz, A., P. Hammerer, et al. (2009). "Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review." European urology **55**(4): 864-873.
- Altwein J.E., B. M. (2003). Prostata- und Samenblasentumoren. Praxis der Urologie Band II. K. M. Jocham D., Thieme Verlag. **2**: 174ff.
- Altwein, J. E. (2001). Prostatakarzinom - Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie. Uroonkologie. H. Rübben, Springer. **3**: 169-184.
- Aus, G., C. C. Abbou, et al. (2005). "EAU guidelines on prostate cancer." Eur Urol **48**(4): 546-551.
- Baade, P. D., M. D. Coory, et al. (2004). "International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading." Cancer Causes Control **15**(3): 237-241.
- Babaian, R. J., Y. Naya, et al. (2006). "The detection and potential economic value of complexed prostate specific antigen as a first line test." The Journal of urology **175**(3 Pt 1): 897-901; discussion 901.
- Bishoff, J. T., G. Motley, et al. (1998). "Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population." J Urol **160**(2): 454-458.
- Bolla, M., L. Collette, et al. (2002). "Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial." Lancet **360**(9327): 103-106.
- Burkhard, F. C., T. M. Kessler, et al. (2006). "Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy--does it have an impact on urinary continence?" J Urol **176**(1): 189-195.

- Catalona, W. J. (1995). "Surgical management of prostate cancer: Contemporary results with anatomic radical prostatectomy." Cancer **75**(7 SUPPL.): 1903-1908.
- Catalona, W. J., G. F. Carvalhal, et al. (1999). "Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies." J Urol **162**(2): 433-438.
- Catalona, W. J., C. G. Ramos, et al. (2000). "Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer." Urology **55**(6): 791-795.
- Christensson, A., T. Bjork, et al. (1993). "Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer." J Urol **150**(1): 100-105.
- D'Amico, A. V., R. Whittington, et al. (1998). "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer." Jama **280**(11): 969-974.
- DeAntoni, E. P., S. Goktas, et al. (1997). "A cross-sectional study of vasectomy, time since vasectomy and prostate cancer." Prostate Cancer Prostatic Dis **1**(2): 73-78.
- Demers, R. Y., G. M. Swanson, et al. (1994). "Increasing incidence of cancer of the prostate. The experience of black and white men in the Detroit metropolitan area." Arch Intern Med **154**(11): 1211-1216.
- Dennis, L. K., D. V. Dawson, et al. (2002). "Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy." Prostate Cancer Prostatic Dis **5**(3): 193-203.
- Dhom, G. (1981). "Pathologie des Prostata-Carcinoms." Verh Dtsch Ges Urol(32): 9-16.
- Djavan, B. and M. Margreiter (2007). "Biopsy standards for detection of prostate cancer." World journal of urology **25**(1): 11-17.
- Easton, D. F., D. J. Schaid, et al. (2003). "Where are the prostate cancer genes?--A summary of eight genome wide searches." Prostate **57**(4): 261-269.
- Ellis, W. J. and M. K. Brawer (1994). "The significance of isoechoic prostatic carcinoma." J Urol **152**(6 Pt 2): 2304-2307.
- Fichtner, J., Franzaring, L., Thüroff, J.W. (2005). Deszendierende radikale retropubische Prostatektomie Standardoperationen in der Urologie. P. Albers, Heidenreich, A. Stuttgart, Thieme. **1**: 228-234.

- Fichtner, J., Stackl, W., Thüroff, J.W. (2005). Radikale perineale Prostatektomie. Standardoperationen in der Urologie. P. Albers, Heidenreich, A. Stuttgart, Thieme. **1**: 235-243.
- Filocamo, M. T., V. Li Marzi, et al. (2005). "Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence." European urology **48**(5): 734-738.
- Frazier, H. A., J. E. Robertson, et al. (1992). "Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach." J Urol **147**(3 Pt 2): 888-890.
- Gasser, T. C., T. Sulser, et al. (2004). "Radikale Prostatektomie - Welcher Zugang für welche Patienten?" Dtsch Arztebl **101**(Heft 28-29): A 2055-2057.
- Gillitzer, R. and J. W. Thuroff (2002). "Relative advantages and disadvantages of radical perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy." Crit Rev Oncol Hematol **43**(2): 167-190.
- Gleason, D. F. (1966). "Classification of prostatic carcinomas." Cancer Chemother Rep **50**(3): 125-128.
- Gomez, P., M. Manoharan, et al. (2004). "Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated?" BJU Int **94**(3): 299-302.
- Graefen, M. (2009). Prostatakarcinom - Grundlagen der antiandrogenen Therapie. Uroonkologie. H. Rübben, Springer. **5**: 564.
- Graefen, M., P. G. Hammerer, et al. (2003). "Indikationstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie." Urologe A **42**(9): 1203-1211.
- Gray, M., G. R. Petroni, et al. (1999). "Urinary function after radical prostatectomy: a comparison of the retropubic and perineal approaches." Urology **53**(5): 881-890; discussion 890-881.
- Griffiths, K., M. S. Morton, et al. (1999). "Certain aspects of molecular endocrinology that relate to the influence of dietary factors on the pathogenesis of prostate cancer." Eur Urol **35**(5-6): 443-455.
- Guillonneau, B., X. Cathelineau, et al. (1999). "Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations." Eur Urol **36**(1): 14-20.
- Haab, F., L. Boccon-Gibod, et al. (1994). "Perineal versus retropubic radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer." Br J Urol **74**(5): 626-629.

- Harris, M. J. (2007). "The anatomic radical perineal prostatectomy: an outcomes-based evolution." Eur Urol **52**(1): 81-88.
- Hautmann, R., H. Huland (2006). Urologie Springer-Lehrbuch. Berlin ; Heidelberg [u.a.], Springer. **3**: 229-240.
- Heidenreich, A., G. Aus, et al. (2008). "EAU guidelines on prostate cancer." Eur Urol **53**(1): 68-80.
- Heidenreich, A., Wille, S., Hofmann, R. (2000). "Anatomie und Physiologie der Prostata." (Sonderheft).
- Helpap, B., A. Böcking, et al. (1985). "Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms." Urologe A **24**(3): 156-159.
- Helpap, B., Weissbach, L. (1984). "Retrospektive Untersuchungen über Behandlung und Verlauf des Prostata-Carcinoms auf der Basis eines histologisch-cytologischen Gradings." Verh. Dtsch. Ges. Pathol. (68): 376.
- Hewitt, A. (2001). "Early catheter removal following radical perineal prostatectomy: a randomized clinical trial." Urol Nurs **21**(1): 37-38.
- Hodge, K. K., J. E. McNeal, et al. (1989). "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate." J Urol **142**(1): 71-74; discussion 74-75.
- Hoogendam, A., F. Buntinx, et al. (1999). "The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis." Fam Pract **16**(6): 621-626.
- Hoskin, P. J., K. Motohashi, et al. (2007). "High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial." Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology **84**(2): 114-120.
- Hsing, A. W. and S. S. Devesa (2001). "Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest?" Epidemiol Rev **23**(1): 3-13.
- Huggins, C. and C. V. Hodges (2002). "Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941." J Urol **168**(1): 9-12.
- Husmann, G. and P. Kaatsch (2010). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Berlin.

- Jakse, G., B. Brehmer, et al. (2003). "Potenzerhaltende radikale perineale Prostatektomie." Urologe A **42**(3): 382-386.
- Janoff, D. M. and R. O. Parra (2005). "Contemporary appraisal of radical perineal prostatectomy." J Urol **173**(6): 1863-1870.
- Kielb, S. J. and J. Q. Clemens (2005). "Comprehensive urodynamics evaluation of 146 men with incontinence after radical prostatectomy." Urology **66**(2): 392-396.
- Kleinhans, B., E. Gerharz, et al. (1999). "Changes of urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy." Eur Urol **35**(3): 217-221; discussion 221-212.
- Koch, M. O., A. H. Nayee, et al. (2003). "Early catheter removal after radical retropubic prostatectomy: long-term followup." J Urol **169**(6): 2170-2172.
- Kundu, S. D., K. A. Roehl, et al. (2004). "Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies." J Urol **172**(6 Pt 1): 2227-2231.
- Kurth, K.-H. and H. Rübben (1993). Tumoren. Urologie. J. E. Altwein, H. Rübben. Stuttgart, Enke. **4**: 232-233.
- Lance, R. S., P. A. Freidrichs, et al. (2001). "A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group." BJU Int **87**(1): 61-65.
- Lepor, H. (2004). "Radical prostatectomy: status and opportunities for improving outcomes." Cancer Invest **22**(3): 435-444.
- Lepor, H. and L. Kaci (2003). "Contemporary evaluation of operative parameters and complications related to open radical retropubic prostatectomy." Urology **62**(4): 702-706.
- Lilja, H., A. Christensson, et al. (1991). "Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin." Clin Chem **37**(9): 1618-1625.
- Litwin, M. S., R. D. Hays, et al. (1998). "The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure." Med Care **36**(7): 1002-1012.
- Loeb, S., K. A. Roehl, et al. (2006). "Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old." Urology **67**(2): 316-320.

- Loeb, S., K. A. Roehl, et al. (2007). "Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men." The Journal of urology **177**(3): 899-902.
- Maffezzini, M., M. Seveso, et al. (2003). "Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution." Urology **61**(5): 982-986.
- Majoros, A., D. Bach, et al. (2006). "Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study)." Neurourol Urodyn **25**(1): 2-7.
- Marberger, M., B. Djavan (2000). Klinische Bedeutung von PSA, prozentfreiem PSA und hK2 für Diagnose und Staging des Prostatakarzinoms. Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms A. Heidenreich. Basel ; Freiburg Karger. **23, Suppl. 8**: 9-10.
- Martinez, A. A., J. A. Gonzalez, et al. (2000). "A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution." Cancer **88**(2): 425-432.
- Martis, G., M. Diana, et al. (2007). "Retropubic versus perineal radical prostatectomy in early prostate cancer: Eight-year experience." J Surg Oncol **95**(6): 513-518.
- McNeal, J. E. (1965). "Morphogenesis of prostatic carcinoma." Cancer **18**(12): 1659-1666.
- McNeal, J. E., E. A. Redwine, et al. (1988). "Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread." Am J Surg Pathol **12**(12): 897-906.
- Melman, A., J. Boczeko, et al. (2004). "Critical surgical techniques for radical perineal prostatectomy." J Urol **171**(2 Pt 1): 786-790.
- Mersdorf, A., W. Kramer, et al. (2006). Anatomie und Physiologie. Urologie. R. Hautmann, Huland, H., Springer. **3**: 13-20.
- Messing, E. M., J. Manola, et al. (2006). "Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy." Lancet Oncol **7**(6): 472-479.
- Michl, U., M. Graefen, et al. (2003). "Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie." Urologe A **42**(9): 1196-1202.

- Miller, K., Weißbach, L. (1999). "Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen." Urologe A **38**(4): 389-401.
- Mostofi, F. K. (1976). "Problems of grading carcinoma of prostate." Semin Oncol **3**(2): 161-169.
- Myers, R. B., S. Srivastava, et al. (1994). "Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma." J Natl Cancer Inst **86**(15): 1140-1145.
- Onur, R., P. J. Littrup, et al. (2004). "Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection." J Urol **172**(2): 512-514.
- Partin, A. W., M. W. Kattan, et al. (1997). "Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update." Jama **277**(18): 1445-1451.
- Pilepich, M. V., K. Winter, et al. (2005). "Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31." Int J Radiat Oncol Biol Phys **61**(5): 1285-1290.
- Price, C. P., J. Allard, et al. (2001). "Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer." Annals of clinical biochemistry **38**(Pt 3): 188-216.
- Rassweiler, J., O. Seemann, et al. (2003). "Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution." J Urol **169**(5): 1689-1693.
- Reiner, W. G. and P. C. Walsh (1979). "An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery." J Urol **121**(2): 198-200.
- Riba, L. W. (1942). "Subcapsular castration for carcinoma of prostate." J Urol **48**: 384-387.
- Rohrmann, S., D. N. Paltoo, et al. (2005). "Association of vasectomy and prostate cancer among men in a Maryland cohort." Cancer Causes Control **16**(10): 1189-1194.
- Ruiz-Deya, G., R. Davis, et al. (2001). "Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome." J Urol **166**(2): 581-586.

- Sacco, E., T. Prayer-Galetti, et al. (2006). "Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up." BJU Int **97**(6): 1234-1241.
- Salomon, L., O. Levrel, et al. (2002). "Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA <10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach." Prostate Cancer Prostatic Dis **5**(4): 285-290.
- Salomon, L., O. Levrel, et al. (2002). "Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center." Eur Urol **42**(2): 104-110; discussion 110-101.
- Schmeller, N., H. Keller, et al. (2007). "Head-to-head comparison of retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy." Int J Urol **14**(5): 402-405.
- Schuessler, W. W. (1997). "Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience." Urology **50**(6): 854-857.
- Schwarz, R. (2003). "Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. Behandlungsverfahren und Ergebnisse." Urologe A **42**(9): 1212-1220.
- Sharifi, N., W. L. Dahut, et al. (2005). "A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer." BJU Int **96**(7): 985-989.
- Slonim, S. M., J. T. Cuttino, Jr., et al. (1993). "Diagnosis of prostatic carcinoma: value of random transrectal sonographically guided biopsies." AJR Am J Roentgenol **161**(5): 1003-1006.
- Stanford, J. L., Z. Feng, et al. (2000). "Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study." Jama **283**(3): 354-360.
- Stanford, J. L. and E. A. Ostrander (2001). "Familial prostate cancer." Epidemiol Rev **23**(1): 19-23.
- Stephan, C., G. Stroebel, et al. (2005). "The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL." Cancer **104**(5): 993-1003.
- Sullivan, L. D., M. J. Weir, et al. (2000). "A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy." BJU Int **85**(1): 95-100.

- Tomschi, W., G. Suster, et al. (1998). "Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: still an unsolved problem." Br J Urol **81**(6): 823-826.
- Touijer, K., J. A. Eastham, et al. (2008). "Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005." J Urol **179**(5): 1811-1817; discussion 1817.
- van Randenborgh, H., R. Paul, et al. (2004). "Improved urinary continence after radical retropubic prostatectomy with preparation of a long, partially intraprostatic portion of the membranous urethra: an analysis of 1013 consecutive cases." Prostate Cancer Prostatic Dis **7**(3): 253-257.
- Walsh, P. C., H. Lepor, et al. (1983). "Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations." Prostate **4**(5): 473-485.
- Wang, M. C., L. A. Valenzuela, et al. (1979). "Purification of a human prostate specific antigen." Invest Urol **17**(2): 159-163.
- Ward, J. F., H. Zincke, et al. (2004). "The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy." J Urol **172**(4 Pt 1): 1328-1332.
- Waterbor, J. W. and A. J. Bueschen (1995). "Prostate cancer screening (United States)." Cancer Causes Control **6**(3): 267-274.
- Weldon, V. E., F. R. Tavel, et al. (1997). "Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy." J Urol **158**(4): 1470-1475.
- Whittemore, A. S., A. H. Wu, et al. (1995). "Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada." Am J Epidemiol **141**(8): 732-740.
- Winqvist, E., T. Waldron, et al. (2006). "Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group." BMC Cancer **6**: 112.
- Wirth, M. P., O. W. Hakenberg, et al. (2005). "Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms." Urologe A **44**(11): 1295-1302.
- Wirth, M. P., T. Herrmann, et al. (2002). "Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom." Urologe A **41**(4): 369-373.

- Wittekind, C. (1997). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin ; Heidelberg [u.a.], Springer. **5**: 162-165.
- Wittekind, C. (2010). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Wolff, J. M., C. Börgermann, et al. (2009). Prostatakarzinom - Möglichkeiten der Hormonablation. Uroonkologie. H. Rübben, Springer. **5**: 564-568.
- Woolf, C. M. (1960). "An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate." Cancer **13**: 739-744.
- Young, H. H. (2002). "The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905." J Urol **168**(3): 914-921.
- Zelefsky, M. J., H. Chan, et al. (2006). "Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer." J Urol **176**(4 Pt 1): 1415-1419.
- Zwergel, U. and J. Sökeland (1999). Benigne Prostatahyperplasie (Optimierte Arzneimitteltherapie). Berlin, Springer.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Alter der Patienten bei der Operation	31
Abbildung 2. Gleason-Score.....	35
Abbildung 3. Histologie der Stanzbiopsien	36
Abbildung 4. Gleason-Score und TUR-P in der Anamnese.....	37
Abbildung 5. Operationsdauer.....	39
Abbildung 6. Operationsdauer und Zugang.....	40
Abbildung 7. Grading und Tumorlokalisation der Stanzbiopsie nach Operationszugang	43
Abbildung 8. Prostatastanzbiopsien und Grading (G) des Endpräparats	49
Abbildung 9. Zusammenhang der Gleason-Scores der Stanzbiopsie und des Operationspräparates.....	52
Abbildung 10. Operationszugang bei Tumoren nach postoperativer Klassifikation T und G	54
Abbildung 11. Tumorausdehnung (pT) und Resektionskanteninfiltration	61
Abbildung 12. Alter und Hämatome oder Blutungen.	66
Abbildung 13. Inkontinenzrate im Gesamtkollektiv	74
Abbildung 14. Inkontinenzrate und Operationszugang.....	75
Abbildung 15. Inkontinenzrate und pT-Tumorstadium.....	76
Abbildung 16. Inkontinenzrate und Alter.....	78
Abbildung 17. Inkontinenzrate und subkapsuläre Orchiektomie nach Riba.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Dhom	9
Tabelle 2. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM System .	12
Tabelle 3. Altersspezifisch angepasste PSA-Grenzwerte	16
Tabelle 4. PSA und Diagnostik.....	32
Tabelle 5. Stanzbiopsie, Ort und Karzinom-Lokalisation.	33
Tabelle 6. Entnahmeklinik und Anzahl der Stanzzyylinder.....	34
Tabelle 7. TUR-P in der Anamnese und Gleason-Score, PSA.....	37
Tabelle 8. Operation und adjuvante Therapie	38
Tabelle 9. Operationsdauer und Operationstechnik.	39
Tabelle 10. Alter und Operationstechnik.	40
Tabelle 11. PSA und Op-Technik.....	41
Tabelle 12. Karzinomlokalisierung und Operationstechnik.....	42
Tabelle 13. Grading und Operationstechnik.....	42
Tabelle 14. Operationsdauer und Tumorlokalisierung laut Stanzbiopsie.....	43
Tabelle 15. Grading der Stanzbiopsie und intraoperative Komplikationen.	44
Tabelle 16. Tumorausdehnung und Grading der Biopsien	44
Tabelle 17. Adjuvante Therapie und Anzahl Stanzen, Gleason-Score und PSA- Wert.....	45
Tabelle 18. Operationstechnik und Hb-Abfall	45
Tabelle 19. Schnellschnittergebnisse der Lymphknoten und von urethralen und vesikalen Proben.....	46
Tabelle 20. Stadium und Grading der Tumoren	47
Tabelle 21. Klassifikation nach Gleason.....	47
Tabelle 22. Zelltyp und Tumorausdehnung	48
Tabelle 23. Zelltyp und Lymphknotenmetastasen	48
Tabelle 24. Zelltyp und Grading nach Helpap	48
Tabelle 25. Histologischer Befund und Karzinomlokalisierung lt. Stanzbiopsie..	50
Tabelle 26. Zelltyp des Tumors (Präparat) und Grading (G) der Stanzbiopsie.	50
Tabelle 27. Histologischer Zelltyp des Tumors und Gleason-Score der Biopsie und PSA-Spiegel.....	51

Tabelle 28. Postoperative Tumorausdehnung und Op-Zugang.....	53
Tabelle 29. Postoperative Tumorausdehnung und Op-Zugang.....	53
Tabelle 30. pT und N postoperativ und Art der retropubischen Operation	54
Tabelle 31. Histologischer Tumorbefund und Operationsdauer	55
Tabelle 32. Lymphknotenbefall und intraoperative Komplikationen.....	55
Tabelle 33. Operationszugang und Schnittkanteninfiltration	56
Tabelle 34. Postoperativer histologischer Befund und Infiltration	56
Tabelle 35. Rand-Infiltration und Perineuralscheideninfiltration	57
Tabelle 36. Präoperatives PSA und Infiltration einer Schnittkante	58
Tabelle 37. Operationsdauer und Infiltration einer Schnittkante.....	58
Tabelle 38. Hb-Abfall und Infiltration der Schnittkante.....	58
Tabelle 39. Zelltyp des Adeno-Karzinoms und Lokalisation nach histologischer Untersuchung.....	59
Tabelle 40. Zelltyp des Adeno-Karzinoms und Infiltration der Schnittkante des Operationspräparates.....	59
Tabelle 41. Zelltyp des Adeno-Karzinoms und Perineuralscheideninfiltration. .	60
Tabelle 42. Postoperativer Tumorbefund und ein- und beidseitiger Befall	61
Tabelle 43. Postoperativer Tumorbefund und Infiltration einer Schnittkante	62
Tabelle 44. Postoperativer Tumorbefund und Perineuralscheideninfiltration ...	62
Tabelle 45. Postoperative Zeiten.....	63
Tabelle 46. Postoperative Komplikationen	63
Tabelle 47. Postoperativ erforderliche operative Maßnahmen	64
Tabelle 48. Liegedauer und Katheterdauer in Abhängigkeit von Komplikationen und postoperativen Maßnahmen.....	65
Tabelle 49. Operationszugang und postoperative Liegezeiten.....	67
Tabelle 50. Operationszugang und postoperativ erforderliche Strikturbehandlung.....	68
Tabelle 51. Operationsdauer u. postop. erforderliche Strikturbehandlung.	69
Tabelle 52. Subkapsuläre Orchiektomie nach Riba und postoperative Liegezeiten.....	69
Tabelle 53. Subkapsuläre Orchiektomie nach Riba und postoperative Drainage oder Hämatombehandlung.....	70

Tabelle 54. Intraoperative Komplikationen und Dauer des Klinikaufenthaltes ..	70
Tabelle 55. Beziehung zwischen Staging, Grading und Zeit des Klinikaufenthaltes und des Dauerkatheters	72
Tabelle 56. Beste Kontinenz und Zeit der Feststellung nach RRP und RPP....	73
Tabelle 57. Inkontinenzrate im Gesamtkollektiv	74
Tabelle 58. Inkontinenzrate und retropubischer oder perinealer Operationszugang	75
Tabelle 59. Alter und Inkontinenzrate	78
Tabelle 60. Inkontinenzrate und subkapsuläre Orchiektomie nach Riba	80
Tabelle 61. Auflistung vergleichender Studien nach radikaler retropubischer und perinealer Prostatektomie	92

Datum: ____ . ____ . ____

Radikale Prostatektomie - Follow-Up

Name: «**PatName**» Vorname: «**PatVorname**» geb.: «**Geburtstag**»

OP Datum: «**OpDatum**»

1. Kontinenz - aktuell:

volle Kontinenz seit: ____ . ____ . ____
2 - 3 Pads
> 3 Pads

2. Potenz: ja nein

ohne Hilfsmittel
mit Hilfsmitteln
Viagra
SKAT
Pumpe

3. Lokalbefund: unauffällig Lokalrezidiv

- bildgebend gesichert: ja nein
- bioptisch gesichert: ja nein
- palpatorisch gesichert: ja nein

Fernmetastasierung: ossär pulmonal
viszeral

bei Rezidiv oder Filialisierung - seit: ____ . ____ . ____

4. PSA aktuell: _____ ng/ml evtl. PSA-Anstieg – Beginn: ____ . ____ . ____

5. Zusätzliche Therapie: a) Androgendeprivation seit: ____ . ____ . ____

durchgeführt mit: LHRH-Analoga

Orchiektomie Flutamid Casodex

Estracyt komplette Blockade

seit: ____ . ____ . ____

b) Radiatio seit: ____ . ____ . ____

6. Bemerkungen: Patient verstorben am: ____ . ____ . ____
an Tumorrezidiv
andere Ursachen

Ergänzungen:

Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Prof. Dr. med. H. Riedmiller für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Würzburg zu schreiben, danken.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. E. Gerharz herzlich für die Unterstützung und die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. med. D. Brix möchte ich danken für seine freundliche Unterstützung und so manchen guten Rat.

Bei Herrn Dr. med. R. Bonfig möchte ich mich für die Betreuung im Verlauf der Promotion und die Überarbeitung des Manuskriptes bedanken.

Darüber hinaus bin ich Frau Dr. I. Haubitz für ihren unermüdlichen Einsatz und die fachkundige Beratung bei der Erstellung der statistischen Auswertungen zu besonderem Dank verpflichtet.

Für die vielfältige Unterstützung während meines Medizinstudiums, die Inspiration für den Arztberuf und die Durchsicht des Manuskripts möchte ich meinen Eltern Frau Gudrun Müller und Herrn Dr. med. Udo Müller ebenfalls besonders danken.

Ich danke meinen Würzburger „Jungs“ für die schöne Studienzeit und ihre Freundschaft und Motivation.

Abschließend gebührt der größte Dank meiner Frau Veralies Ostendorf für ihre geduldige Unterstützung und vor allem unermüdliche Motivation sowie für die Durchsicht des Manuskripts.

.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Robert Christian Ostendorf geb. Müller

Geburtsort: Dresden

Berufliche Tätigkeit:

September 2005 – Assistenzarzt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Januar 2007 Marienhospital Marl

Februar 2007 – Assistenzarzt Klinik für Urologie Marienhospital Marl

Dezember 2008

Januar 2009 – Assistenzarzt Klinik für Urologie Herz-Jesu-Krankenhaus

derzeit Münster-Hiltrup

Ausbildung:

Hochschulausbildung:

1997 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Oktober 2004 Abschluss des Studiums mit dem dritten Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung

November 2004 Approbation

Schulausbildung:

1989 – 1996 Artland Gymnasium Quakenbrück

1996 Abitur

Münster, 18. Januar 2011