

**Aus der urologischen Klinik Memmingen  
Lehrkrankenhaus der Universität München**

**Vorstand: Prof. Dr. med. P. Schneede**

**Zentrumsspezifische Evaluation der radikalen Prostatektomie bei routinemäßig  
erweiterter pelviner Lymphadenektomie**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von**

**Ulrich Nikolaus Witt**

**aus München**

**2009**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Peter Schneede

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christian Stief

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: \_\_\_\_\_

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.Einführung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Das Prostatakarzinom.....	6
1.1.1 Epidemiologie.....	6
1.1.2 Ätiologie.....	8
1.1.3 Prävention .....	11
1.1.4 Pathologie und Pathomorphologie.....	11
1.1.5 Anatomie und Metastasierungswege.....	11
1.1.6 Klassifikationen.....	13
1.1.7 Stadien/Klinische Symptomatik .....	18
1.1.8 Diagnostisches Vorgehen.....	19
1.1.9 Therapie .....	22
1.2 Fragestellung .....	36
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>37</b>
2.1 Studiendesign .....	37
2.2 Statistische Methoden.....	39
2.3. Patienten.....	41
2.3.1 Altersverteilung.....	41
2.3.2 Anzahl der Patienten .....	42
2.3.3 Tumorlokalisation bei Stanze .....	43
2.3.4 Digitale Untersuchung und Korrelation mit Biopsie.....	44
2.3.5 Abbrüche .....	46
2.3.6 Krankenhausaufenthalt.....	48
2.3.7 Tumorstadien.....	49
2.3.8 Prostata spezifisches Antigen.....	52
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>55</b>
3.1 PSA und Lymphknotenbefall.....	55
3.2 Gleason Score .....	57
3.2.1 Präoperativ .....	57
3.2.2 Postoperativ .....	58
3.3 Seitenverhältnis zwischen Biopsie und Präparat .....	59
3.4 Risikoprofil .....	60
3.5 Lymphknoten .....	61

3.5.1 Entfernte Lymphknoten .....	61
3.5.2 Lymphknotenmetastasen .....	63
3.6 Lymphozelen.....	64
3.6.1 Lymphozelen links .....	64
3.6.2 Lymphozelen rechts .....	66
3.6.3 Intervention.....	69
3.7 R - Situation .....	70
3.8 Mortalität .....	72
3.9 Thrombosen.....	72
3.10 Lungenembolien .....	73
3.11 Hämatom/Revision.....	73
3.12 Transfusionsrate .....	73
3.13 Verweildauer Dauerkatheter .....	75
3.14 Kontinenz/FLow .....	75
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>77</b>
4.1 Altersverteilung .....	78
4.2 Anzahl der Patienten.....	79
4.3 Digitale Untersuchung und Korrelation mit Biopsie .....	79
4.4 Abbrüche.....	81
4.5 Krankenhausaufenthalt .....	83
4.6 Tumorstadien .....	83
4.7 Prostata spezifisches Antigen .....	84
4.8 Lymphknotenbefall .....	84
4.9 Gleason Score .....	85
4.10 Risikoprofil .....	86
4.11 Lymphknoten .....	87
4.11.1 Entfernte Lymphknoten .....	87
4.11.2 Lymphknoten - Metastasen .....	87
4.12 Lymphozelen.....	88
4.13 R - Situation .....	91
4.14 Mortalität .....	92
4.15 Thrombosen.....	92
4.16 Lungenembolien .....	92
4.17 Hämatom/Revision.....	93

4.18 Transfusionsrate .....	93
4.19 Dauerkatheter Verweildauer/ Kontinenz/ Flow .....	94
4.20 OP Zeiten .....	94
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>96</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>8. Abkürzungen .....</b>	<b>101</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>103</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>104</b>
<b>11. Literatur.....</b>	<b>105</b>

# 1.Einführung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCA) gehört zu den häufigsten malignen Neubildungen in den westlichen Industrieländern.

Auf europäischer Ebene werden schätzungsweise 2,6 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert<sup>1</sup>. Es stellt mit derzeit über 58.000 neu diagnostizierten Erkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste maligne Erkrankung des Mannes dar<sup>2</sup>, noch vor den Karzinomen der Lunge und des Darms.

Bei den zum Tode führenden Erkrankungen steht das Prostatakarzinom in Deutschland mit 10,5% beim Mann an dritter Stelle nach dem Lungenkarzinom (26,4%) und den malignen Dickdarmtumoren (12,6%)<sup>2</sup>.

Das Prostatakarzinom stellt 11% aller männlichen Karzinomerkrankungen in der Europäischen Union (EU) dar<sup>1</sup> und ist für 9% aller tumorbedingten Todesfälle in der EU verantwortlich<sup>3</sup>.

Die Anzahl der Neuerkrankungen bei den über 75 jährigen ist 20- bis 83-mal so hoch als für Männer zwischen 50 und 54<sup>4</sup>.

Des Weiteren zeichnet sich die epidemiologische Entwicklung durch eine stetig zunehmende Inzidenz sowie abfallende Mortalität aus<sup>5</sup>. Dies ist vor allem durch eine Verbesserung der Methoden zur Früherkennung, eine Intensivierung von Screeningmaßnahmen und durch eine Zunahme der mittleren Lebenserwartung bedingt.

So kam es ab dem Ende der 80er Jahre mit Einführung des prostataspezifischen Antigen (PSA) - Screenings zu einer deutlichen Steigerung der Inzidenz in mehreren europäischen Ländern und in den USA<sup>6</sup>.

In den USA stieg sie im Zeitraum von 1986 bis 1992 in den vom Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programm erfassten Gebieten um 100%, nämlich von 118,6 auf 237,0 pro 100.000 Einwohner<sup>10</sup>.

Eine ähnliche Entwicklung zeichnete sich in diesem Zeitraum auch in Deutschland ab. So geht aus dem Saarländischen Krebsregister ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz von 1990 bis 1994 hervor (von 63,5 auf 88,2 pro 100.000 Einwohner) Dieser Anstieg der Inzidenz hielt bis in das Jahr 2003 an und betrug zu diesem Zeitpunkt 176,4 pro 100.000 Einwohner<sup>7</sup>.

Doch kam es bereits vor der Einführung dieser Screening Methode zu einer Steigerung der Inzidenz, was auf eine Steigerung der transurethralen Prostataresektionen zurückzuführen ist<sup>8;9</sup>.

Weiterhin auffällig ist die sehr heterogene Verteilung der Inzidenz zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. Dies betrifft sowohl eine ethnische Gruppe in einem geographisch fest umschriebenen Gebiet (z.B. USA) als auch verschiedene Gruppen im Rest der Welt.

Die höchste Anzahl an Neuerkrankungen findet sich in den USA (168/100.000), die niedrigste in China (3/100.000). Innerhalb der USA zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen der schwarzen (255/100.000) und der weißen Bevölkerung (161/100.000)<sup>10</sup>.

Da das PCA als langsam wachsender Tumor erst mit zunehmendem Lebensalter symptomatisch und damit auch klinisch relevant wird, ist es zunehmend eine Karzinomerkrankung der reichen Industrieländer mit deutlich erhöhter Lebenserwartung gegenüber den Entwicklungsländern. So entfallen auf das PCA in den Entwicklungsländern nur 4% der malignen Erkrankungen des Mannes, während es in den Industrieländern 15% sind<sup>11</sup>.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt mit zunehmendem Alter sehr stark an. So beträgt die Wahrscheinlichkeit an einem PCA zu erkranken in der Altersgruppe unter 40 Jahren nur 1 zu 20.000, jedoch bereits 1 zu 45 in der Altersgruppe der 40-59 - jährigen und 1 zu 7 für Männer in der Altersgruppe von 60-79 Jahren<sup>12;13</sup>.

Die Häufigkeit eines während der Autopsie entdeckten PCA (latentes PCA) ist weltweit mit etwa 12% der untersuchten Patienten etwa gleich groß<sup>14</sup>. Diese Tatsache steht in deutlichem Widerspruch zu dem Auftreten des klinisch manifesten PCA, das sehr zwischen einzelnen geographischen Regionen schwankt. Es liegt also nahe, dass gewisse exogene Faktoren das Fortschreiten vom latenten zum klinisch

manifesten PCA fördern. Bei Japanern die nach Kalifornien gezogen sind, steigt das Risiko sukzessive und nimmt schließlich das der Einheimischen an<sup>15,16</sup>.

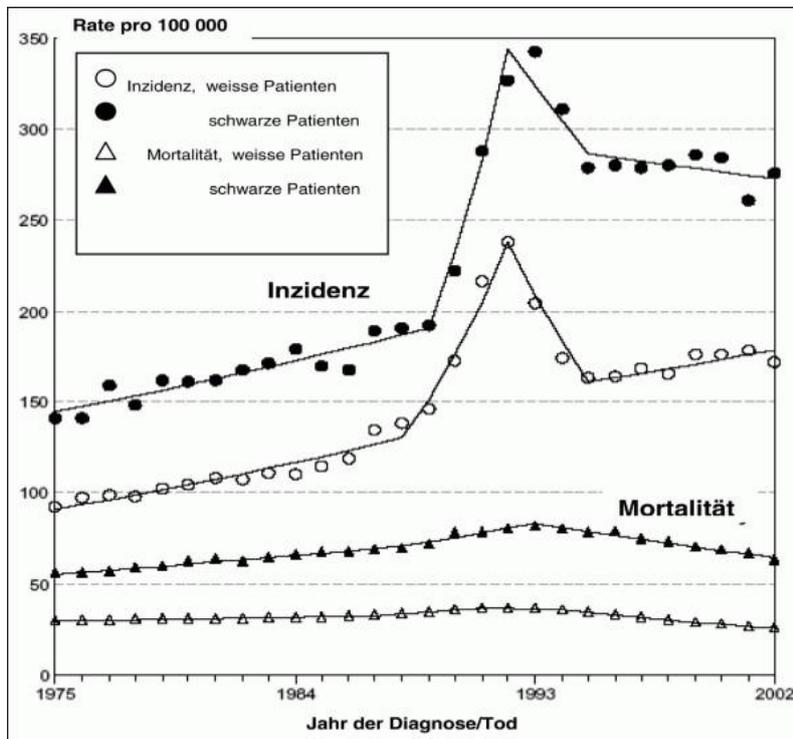


Abbildung 1: SEER Register

Altersadjustierte  
Prostatakarzinom spezifische  
Inzidenz und Mortalität  
schwarzer sowie weißer  
Patienten in den USA im  
Zeitraum 1975-2002. Anhand  
des SEER (Surveillance,  
Epidemiology and End  
Results) - Registers<sup>10</sup>.

### 1.1.2 Ätiologie

Aus den epidemiologischen Daten geht hervor, dass gewisse exogene Faktoren wie Ernährung und Lebensgewohnheiten Einfluss auf die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms haben müssen.

Trotz der enormen Relevanz des PCA sind Risikofaktoren noch nicht eindeutig identifiziert. So kann aus einer Vielzahl von Faktoren, die ständig auf ihren Einfluss auf das PCA hin untersucht werden, nur in den wenigsten Fällen eine Tendenz auf dieses abgelesen werden. Ähnlich wie beim Diabetes mellitus unterscheidet man nicht beeinflussbare von beeinflussbaren Risikofaktoren.

### Gesicherte, nicht beeinflussbare Risikofaktoren:

- Familienanamnese
- Ethnische Herkunft
- Alter

Der wichtigste Risikofaktor ist die familiäre Vorbelastung mit der Krankheit. Ist ein Verwandter ersten Grades an einem PCA erkrankt, so ist die Wahrscheinlichkeit mindestens doppelt so hoch, wie bei einem nicht familiär Vorbelasteten, an einem PCA zu erkranken. Sollten zwei oder mehr Verwandte ersten Grades erkrankt sein, so erhöht sich das Risiko für den Betroffenen um das 5 - bis 11 - fache<sup>17;18</sup>.

Es gibt Ansätze, diese genetisch unterschiedlich hohe Prädisposition, an einem Prostata tumor zu erkranken, mit der Aktivität der 5- $\alpha$  Reduktase in Zusammenhang zu bringen. Das Enzym 5- $\alpha$  Reduktase ist das Schlüsselenzym bei der Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron, dem eigentlich proliferativ wirksamen Androgen der Prostata.

Ross et al. (et al.) zeigten eine unterschiedlich hohe Aktivität der 5- $\alpha$  Reduktase bei Asiaten und Männern der westlichen Welt, was die unterschiedlichen Inzidenzen in den verschiedenen ethnischen Herkunftsgebieten erklären könnte<sup>19;20</sup>.

Makridakis et al. führten dies auf einen Polymorphismus im SRD5A2 - Gen zurück, welches für die 5  $\alpha$  Reduktase kodiert<sup>21</sup>.

Als weitere mögliche Einflussfaktoren wurden Essgewohnheiten, sexuelles Verhalten, Alkoholkonsum und Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung diskutiert<sup>22</sup>, aber nicht gesichert.

Übermäßiger Verzehr von tierischem Fett, wie in den westlichen Industrienationen üblich, wurde als potentieller Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms identifiziert<sup>23;24</sup>.

### Potenzielle, beeinflussbare Risikofaktoren:

- Adipositas
- Nahrungsfett und spezifische Fettsäuren
- Fleisch
- Calcium und Milchprodukte

Auf der anderen Seite sind einige protektiv wirkende Nahrungsinhaltsstoffe identifiziert worden.

So gibt es Hinweise, dass asiatisches Essen, reich an Soja, Reis, Algen, Fisch und grünem Tee, einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines PCAs haben könnte<sup>25</sup>.

Tomaten enthalten Lycopene, natürliche, stark antioxidativ wirkende Carotinoide, welchen ein protektiver Effekt auf das Entstehen eines PCA zugesprochen wird. Eine Metaanalyse untersuchte 11 Fall - Kontroll - und 10 Kohortenstudien, in denen der Tomatenkonsum in Relation zum PCA Risiko gesetzt wurde<sup>26</sup>. Das Ergebnis zeigte eine Abnahme des relativen Risikos auf 0,81 für die Gruppen mit dem höchsten Tomatenkonsum. Andere durch die Nahrung beeinflussbare Risikofaktoren, die das PCA Risiko erhöhen, sind geringe Einnahmen von Vitamin E, Selen und Isoflavenoiden<sup>25</sup>.

#### Potentiell protektive Faktoren:

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| - Selen                                   | - Zink                           |
| - Vitamin D                               | - Vitamin C                      |
| - Vitamin A, Retinol und $\beta$ -Carotin | - Kohlgemüse                     |
| - Tomaten                                 | - $\alpha$ -Tocopherol/Vitamin E |
| - Soja                                    | - grüner Tee                     |

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass erblichen Faktoren eine wichtige Rolle in der Entwicklung eines PCAs zukommen, exogene Faktoren können diese Entwicklung jedoch wohl entscheidend beeinflussen. Es bleibt zu klären, ob die bekannten Daten ausreichen, um eine entsprechende Änderung der Lebensgewohnheiten zu empfehlen<sup>27</sup>.

Diese Informationen sollten zumindest an Angehörige von PCA - Patienten weitergegeben werden, die nach einer diätischen Beeinflussung und Prävention fragen. Da das Prostatakarzinom im Frühstadium kurativ behandelt werden kann und eine primäre Prävention nicht möglich ist, erscheinen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen vor allem in der Altersgruppe der 50-70 jährigen sinnvoll, bei familiärer Vorbelastung jedoch schon ab 45 Jahren.

### **1.1.3 Prävention**

Für nahezu alle untersuchten Parameter finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse, so dass eine abschließende Bewertung nicht möglich ist. Daher existiert gegenwärtig auch keine echte Möglichkeit der Prävention des Prostatakarzinoms etwa in Form einer bestimmten Ernährungsweise, einer Veränderung des Lebensstils oder der Vermeidung bestimmter Risikofaktoren.

### **1.1.4 Pathologie und Pathomorphologie**

In der histologischen Untersuchung einer Prostata sind zwei verschiedene Organkompartimente deutlich voneinander unterscheidbar. Einerseits das exokrin funktionierende Drüsenepithel (bestehend aus dreischichtigen Zellreihen) mit den ihm assoziierten Gangstrukturen, andererseits das Stützgerüst (Stroma), hauptsächlich bestehend aus glatter Muskulatur sowie in geringen Anteilen aus Fibroblasten.

Dementsprechend können bei den malignen Tumoren der Prostata solche epithelialen Ursprungs von solchen mit nichtepitheliale Ursprung unterschieden werden.

Den weitaus größten Anteil aller malignen Tumore der Prostata (95%) macht das Adenokarzinom mit Ursprung vom azinären Prostataepithel aus. Die verbleibenden 5% der malignen Prostatatumoren verteilen sich auf die Tumore des Bindegewebes sowie auf ungewöhnliche Karzinome von epitheliale Ursprung.

### **1.1.5 Anatomie und Metastasierungswege**

Die Prostata umgreift die Harnröhre ringförmig vom Blasenaustritt bis zum äußeren Harnröhrenschließmuskel. Dorsal grenzt sie an das Rektum und ist hier gut zu tasten. Dorsokraniel der Drüse finden sich die Samenblasen und die Samenleiter. Die Prostata ist ein fibromuskuläres und drüsiges Organ. Im Erwachsenenalter wiegt die Prostata ca. 20g. Ventral wird die Prostata durch die Ligamenta (Ligg.) puboprostatica an der Dorsalfläche der Symphyse fixiert. An der Prostatahinterfläche perforieren die schräg verlaufenden Samenleiter den Drüsenkörper und münden am Colliculus seminalis, wenige Millimeter proximal des externen Harnröhrensphinkters in das Lumen der prostatistischen Harnröhre.

Nach Mc Neal werden folgende Zonen innerhalb der Drüse unterschieden:

- Periphere Zone (hier entstehen 85-90% aller Adenokarzinome)
- Zentrale Zone
- Periprostatiches Segment
- Übergangzone (hier entstehen 15-10% aller Adenokarzinome)
- Anteriores fibromuskuläres Stroma

Durch die Prostata in ihrer Längsachse zieht die Harnröhre, die als Fortsetzung der glatten Muskelfasern der Detrusormuskulatur eine innere longitudinale Muskelschicht besitzt. Aus dem Bereich der trigonalen Detrusormuskulatur strahlt eine Vielzahl glatter Muskelfasern in die Prostata ein. Im präprostatiches Teil der Harnröhre sind diese zirkulär angeordnet und repräsentieren den Musculus sphinkter internus.

Um die Prostata befindet sich eine dünne fibröse Kapsel. Die epithelialen prostatiches Drüsen sind in das prostatiches Stroma eingebettet. Ihre Ausführungsgänge vereinigen sich zu Hauptausführungsgängen, die sich in der gesamten Zirkumferenz der prostatiches Harnröhre befinden. Die Blutversorgung erfolgt über Äste der Arteriae (Aa.) vesicales inferiores, Aa. pudendae internae und Aa. rectales mediae. Die prostatiches Venen drainieren zusammen mit der tiefen Vena (V.) dorsalis penis über ein ausgeprägten venösen periprostatiches Plexus (Santorini) in die Venae (Vv.) iliacaе internae. Nerval ist die Prostata 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. Der Lymphabfluss erfolgt durch die sakralen, externen und internen iliakalen sowie die obturatorischen Lymphknoten.

Die Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen und sekundär hämatogen.

Die lymphogene Metastasierung erfolgt in die Fossa obturatoria, entlang der Vasa iliacaе internae und externae und schließlich mediastinal.

Hämatogen metastasiert das Prostatakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem und führt zu osteoblastischen Metastasen.

## 1.1.6 Klassifikationen

### 1.1.6.1 Gleason

In den 1960er Jahren entwickelte Donald Gleason ein histologisches Grading für das Prostatakarzinom. In den folgenden Jahren zwischen 1960 und 1975 wurde dieses Grading prospektiv an 5000 klinischen Verläufen validiert und wurde rasch zum wichtigsten Prognosefaktor des PCA<sup>28</sup>.

Die Einteilung umfasst fünf Grade (sog. Pattern), wobei Grad 1 die am besten differenzierten Tumoren beschreibt und Grad 5 die am schlechtesten differenzierten Tumoren, deren Wachstumsmuster fast jede Ähnlichkeit mit normalem Prostatagewebe verloren haben. Die Grade 2 bis 4 liegen dazwischen.

Der Gleason-Score (auch Gleason-Summe) wird stets aus zwei solcher Patterns gebildet, wobei das zuerst genannte das vorherrschende Wachstumsmuster „primary-pattern“ und das am zweithäufigsten vorkommende Muster das sogenannte „secondary pattern“ darstellt. In Stanzbiopsien mit nur herdförmig erfassten Tumordrüsen, oder für den Fall, dass nur ein Wachstumsmuster vorliegt, ist es allgemein üblich, den primären Grad zu verdoppeln. In diesem Schema beschreibt also der Score  $1 + 1 = 2$  die am besten differenzierten Tumoren, der Score  $5 + 5 = 10$  stellt die schlechteste Kombination dar.

Ein häufiger und für die Diagnose entscheidender Fall ist die Bestimmung des Gleason-Scores anhand von Gewebematerial, das der Urologe mittels Stanz-Biopsie aus der Prostata entnommen hat.

Hier gilt im Prinzip dasselbe wie bei einer operativ entfernten Prostata; rechnerisch ist ebenfalls ein Score zwischen  $1 + 1 = 2$  (Minimum) und  $5 + 5 = 10$  (Maximum) möglich.

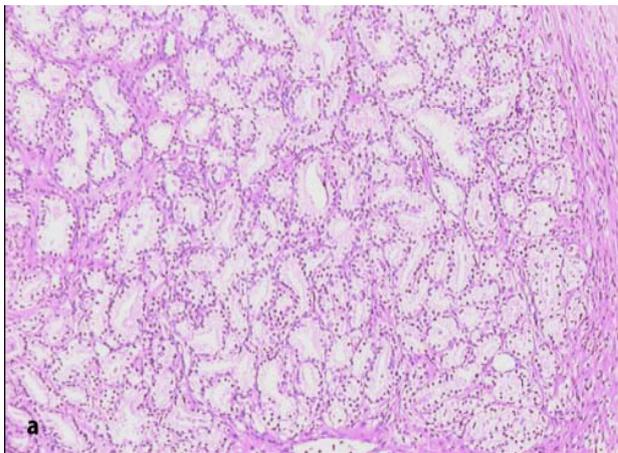
Ein Gleason-Score von 2 bis 4 steht für gut differenzierte Tumoren, ein Score von 5 bis 6 beschreibt mittelgradig differenzierte Tumoren, ein Score von 7 steht für mittelgradig (7a) bis schlecht differenzierte (7b) und ein Score von 8 bis 10 für schlecht- bis entdifferenzierte Tumoren. Wenigstens 5% des entnommenen Präparates sollte ein einheitliches Muster aufweisen um als repräsentativ zu gelten und für den Gleason Score verwendet zu werden.

### **1.1.6.1.1 Gleason 1 und 2**

Die Gleason Grade 1 und 2 finden sich überwiegend bei Karzinomen der Transitionalzone, deshalb werden diese in Stanzbiopsien nur selten erfasst und bereiten erhebliche differenzialdiagnostische Schwierigkeiten in ihrer Abgrenzung gegenüber der atypischen adenomatösen Hyperplasie (AAH) oder anderen benignen mikroglandulären Läsionen. Atypische mikroazinäre Läsionen, die man früher als Gleason-Grad 1 oder 2 klassifiziert hat, werden heute mit Hilfe der Immunhistochemie (P63, 23βE12, P504-s) oftmals unter den Begriff AAH subsumiert<sup>29;30</sup>. Die Gleason Grade 1 und 2 sind charakterisiert durch dicht liegende hellzellige, runde und relativ einheitliche Tumordrüsen ohne Hinweise auf eine Infiltration zwischen vorbestehende, benigne Drüsen.

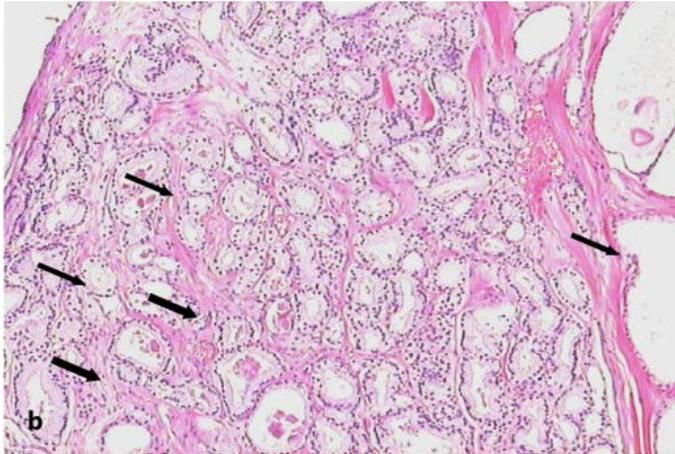
Merkmale der Gleason Grade 1 und 2 sind:

- Dicht liegende, hellzellige, runde und einheitliche Drüsen
- Keine Infiltration zwischen vorbestehende, benigne Drüsen
- Begrenzung zur Umgebung:
  - Scharf, glatt: Gleason 1
  - Unscharf, irregulär: Gleason 2
- Abstand zwischen den Drüsen:
  - Regelmäßig (kleiner als der Drüsendurchmesser): Gleason Grad 1
  - Unregelmäßig (größer als der Drüsendurchmesser): Gleason Grad 2



**Abbildung 2: Gleason 1+1=2**

**Scharf begrenzte Läsionen aus dicht liegenden, hellzelligen und einheitlichen Drüsen. Vergr.50:1**



**Abbildung 3: Gleason 1+2=3**

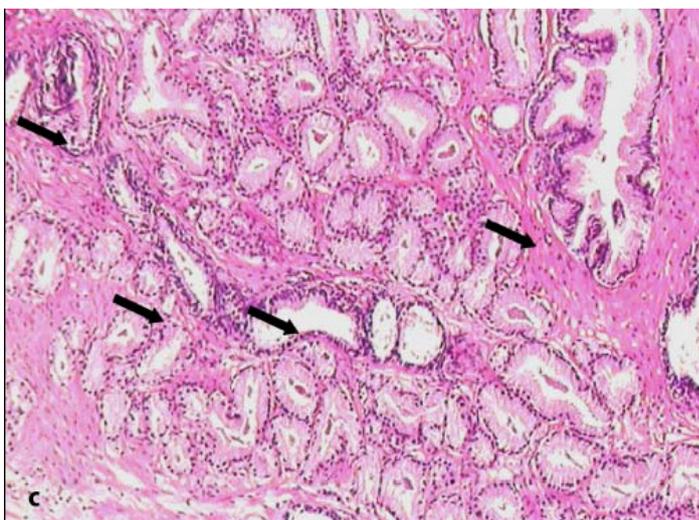
**Scharf begrenzte Läsion. Keine Infiltration zwischen vorbestehende Drüsen (Pfeil rechts). Links unregelmäßiger Abstand zwischen den Drüsen. (GL.2) Vergr. 50:1.**

### **1.1.6.1.2 Gleason 3**

Der Gleason Grad 3 ist ein häufiger in der Stanzbiopsie gesicherter Befund. In seiner Zusammensetzung ist er ein sehr heterogener Score. So gibt es großlumige (large acinar, 3A), mikroazinäre (small acinar, 3B) sowie papilläre und kribriforme (3C) Wachstumsmuster. Beim Gleason 3 zeigen sich eine eindeutige Infiltration zwischen die vorbestehenden, benignen Drüsen.

#### Merkmale des 3. Gleason Grades:

- Infiltration zwischen vorbestehende Drüsen
- Unregelmäßige, gezackte, länglich ausgezogene Form der Drüsen
- Unregelmäßiger Abstand zwischen den Drüsen
- Durchmesser benachbarter Drüsen schwankt um den Faktor zwei
- Verschiedene Typen:
  - 3A: große bis mittelgroße Drüsen
  - 3B: Mikroazinäre, meist amphophile oder basophile Drüsen
  - 3C: scharf begrenzte, kribriforme oder papilläre Drüsen ohne Komedonekrosen



**Abbildung 4: Gleason 3+3=6**

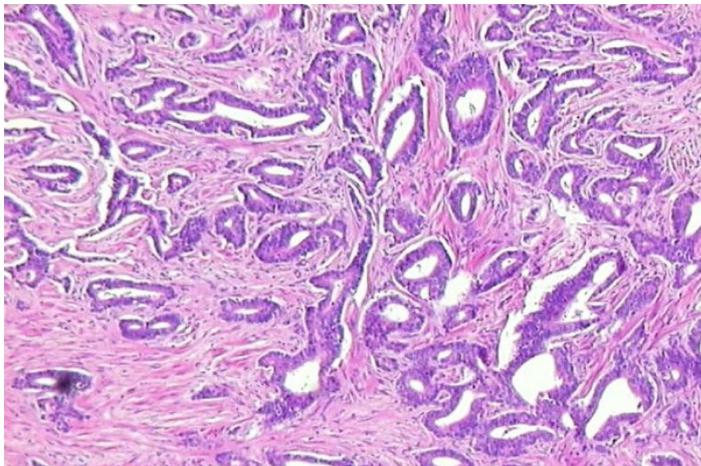
**Läsion aus dicht liegenden, hellzellig und einheitlichen Drüsen mit eindeutiger Infiltration zwischen vorbestehenden, benignen Drüsen.**

### **1.1.6.1.3 Gleason 4**

Der Gleason Grad 4 ist ein High-grade Tumor und ist häufig mit dem Gleason Grad 3 kombiniert. Die Kombination  $3 + 4 = 7a$  ist prognostisch günstiger zu werten als die Kombination  $4 + 3 = 7b$ . Das Hauptkriterium des Gleason 4 ist der Nachweis einer eindeutigen Fusion von Tumordrüsen. Ein Gleason 4 liegt vor, wenn zwischen mindestens 4 dicht gelagerten Tumordrüsen kein Stroma mehr nachweisbar ist, also wenn eine Fusion von mindestens 4 Drüsen vorliegt. Wenn bei dicht gelagerten Drüsenformationen noch um jede einzelne Zelle eine gedachte Linie gezogen werden kann, dann liegt ein Gleason 3 vor.

#### Primärer Gleason Grad 4

- 4A: fusionierte Drüsen und Stränge, unscharf begrenzte, kribriforme oder papilläre Läsionen ohne Komedonekrosen
- 4B: hypernephoider Typ aus zytoplasmareichen, hellen Tumorverbänden



**Abbildung 5: Gleason 4+4=8**

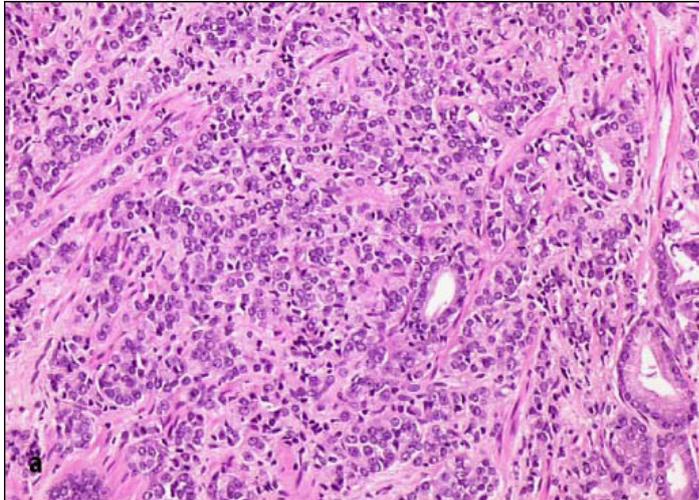
**Komplex fusionierte Tumordrüsen.**

### **1.1.6.1.4 Gleason 5**

Der Gleason Grad 5 ist der höchste Grad und ist oft mit dem Gleason Grad 4 kombiniert.

Solide und trabekuläre Tumorformationen mit noch eindeutig erkennbarer drüsiger (luminaler) Differenzierung gehören zum Spektrum des Gleason Grad 4. Weisen derartige Tumorformationen nur noch eine fokale (abortive) Lumenbildung auf, dann

ist ein Gleason Grad 5 gerechtfertigt. Kribriforme und papilläre (endometroide) Tumorformationen mit Komedonekrosen gehören ebenfalls zum Gleason Grad 5 Muster.



**Abbildung 6: Gleason 5+5=10**

**Überwiegend solide Tumorformationen. Einzelne nichtfusionierte Drüsen, die aber <5% der Läsion ausmachen.**

### 1.1.6.2 TNM Klassifikation des PCA nach UICC<sup>31</sup>

#### T - Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

T1 klinisch nicht manifester Tumor; weder palpabel noch in der Bildgebung nachweisbar

T1a Tumor in max 5% der TUR Späne inzidentell nachweisbar

T1b Tumor in mehr als 5% der TUR Späne inzidentell nachweisbar

T1c Tumor durch Prostatabiopsie nachgewiesen

T2 Tumor auf die Prostata beschränkt

T2a Tumor befällt max. 50% eines Lappens

T2b Befall von mehr als 50% eines Lappens

T2c Tumor befällt beide Lappen

T3 Tumor überschreitet die Prostatakapsel (eine Infiltration der Kapsel ohne deren Überschreitung entspricht noch T2 Stadium)

T3a Extrakapsuläre Ausbreitung

T3b Tumor infiltriert die Samenblase(n)

T4 Tumor infiltriert angrenzende Strukturen ausgenommen die Samenblasen (Blasenauslass, M. Sphinkter externus, Rectum, M. levator ani, Hüftknochen)

#### N – Regionale Lymphknoten

NX Regionale LK können nicht beurteilt werden

N0 Keine Metastasen in regionalen LK

N1 Metastasen in regionalen LK

#### M - Fernmetastasen

MX können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen nachweisbar

M1a nicht-regionale LK

M1b ossäre Filiae

M1c außer Os alle Fernmetastasen

## **1.1.7 Stadien/Klinische Symptomatik**

### **1.1.7.1 Lokal begrenztes PCA**

Bei einem lokal begrenzten Stadium handelt es sich um einen auf die Prostata beschränkten Tumor, der nicht in die benachbarten Organe eingebrochen ist und die Prostatakapsel noch nicht überschreitet (T1-T2, N0, M0).

Aufgrund der vorwiegend peripheren Lokalisation des PCA entstehen nur selten Symptome im lokal begrenzten Stadium.

Mögliche Symptome im lokal begrenzten Stadium sind:

1. obstruktive und irritative Miktionsbeschwerden als Ausdruck einer Blasenhalsinfiltration
2. Hämatospermie bei Samenblasen/Ductus ejaculatorius Infiltration
3. Impotenz bei lokaler Infiltration der neurovaskulären Bündel

### **1.1.7.2 Lokal fortgeschrittenes PCA**

Bei einem lokal fortgeschrittenen PCA handelt es sich um einen über die Prostatakapsel hinaus wachsenden Tumor ohne nachweisbare Fernmetastasen (T3a/b, T4, N0, M0).

Hier kann es im Falle einer Blaseninfiltration mit Ostiumbeteiligung zu Harnstauungsniere kommen und im weiter fortgeschrittenen Stadium zu ausgeprägten Schmerzsymptomen oder bei Rektuminfiltration zum Bild eines Ileus.

### **1.1.7.3 Metastasiertes Tumorstadium**

In diesem Tumorstadium kann abhängig von den filialiserten Organen eine mannigfaltige Symptomatik auftreten:

1. Knochenschmerzen und Anämie bei Infiltration des Knochens
2. Lymphödeme der unteren Extremität bei pelvinem Lymphknotenbefall
3. Harnstauungsniere bei retroperitonealer Fibrosierung durch lymphatische Metastasierung.

## 1.1.8 Diagnostisches Vorgehen

### 1.1.8.1 PSA

Hauptursache für die höhere Zahl früh erkannter Prostatakarzinome seit den 80er Jahren ist der zur Verfügung stehende Tumormarker PSA, dessen Einführung zu eben jener Zeit die Früherkennung des PCA revolutioniert hat (rasche Verbreitung der PSA Methode von 1988 bis 1992). Es handelt sich um ein Glykoprotein, das der enzymatischen Verflüssigung des Samens dient, der ohne PSA koagulieren würde und einzig und allein von den Epithelzellen der Prostata produziert wird, es handelt sich hier also um einen organspezifischen Marker.

Das Risiko eines vorliegenden Prostatakarzinoms steigt mit zunehmender Konzentration des PSA - Wertes.

Der PSA Wert wurde in drei Gruppen eingeteilt, die als Referenzwerte dienen:

1. Normbereich: <4ng/ml
2. Zwischenbereich/Grauzone: >4-10ng/ml
3. Pathologisch: >10ng/ml

Es gibt keinen international anerkannten cut - off Level unter dem man sicher ein Prostatakarzinom ausschließen könnte. So zeigten in einer Studie 50-66 jährige Männer mit einem PSA Wert von 3-4 ng/ml in 13,2% ein PCA<sup>32</sup>.

Eine deutlichere Aussage ist mit den einzelnen PSA - Derivaten möglich (PSA - Dichte, PSA – Anstiegsgeschwindigkeit und PSA - Altersabhängigkeit).

Verschiedene Studien konnten den Nutzen des PSA - Screenings belegen, so dass die American Cancer Society eine Vorsorgeuntersuchung in Form von PSA - Test und DRU (Digital rektale Untersuchung) ab einem Lebensjahr von 50 Jahren und bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren empfiehlt. Bei einer familiären Vorbelastung sollte die Vorsorgeuntersuchung bereits ab dem 45. Lebensjahr beginnen.

Das PSA ist keinesfalls als Tumor - spezifisch für das PCA zu werten, ebenso führen die benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder die Prostatitis zu einem Anstieg des Wertes. Mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors erlischt auch seine Fähigkeit, PSA zu exprimieren, so dass sich die bösartigsten Tumoren mit einem hohen Gleason - Score PSA neutral verhalten können und somit durch das Netz des PSA - Screenings fallen.

Das gleiche Problem besteht für bestimmte Sonderformen des PCA wie dem Sarkomatoiden oder dem Kleinzelligen Karzinom.

### **1.1.8.2 DRU**

Da die meisten Prostatakarzinome in der Drüsenperipherie entstehen und somit über das Rektum gut palpabel sind, ist die Digitale Rektale Untersuchung (DRU) bei der Diagnose von großer Bedeutung.

Typischer Befund beim Vorliegen eines PCA ist ein isolierter, fester, nicht druckschmerzhafter Knoten, sowie asymmetrische Vergrößerungen oder Verhärtungen. Die BPH im Vergleich zeigt eine prall-elastischen Konsistenz.

Ein tastbarer Knoten erfordert immer eine bioptische Abklärung. Nachteil der DRU ist die starke Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher und dessen Erfahrung. Weiterhin können durch die DRU nur die rektumnahen, peripheren Tumore erfasst werden und nicht dagegen die Tumore, die in der Transitionalzone entstehen.

### **1.1.8.3 TRUS**

Zusätzliche Bedeutung kommt dem transrektalen Ultraschall (TRUS) zu.

In dieser Untersuchung präsentiert sich das PCA je nach Entität unterschiedlich. Das klassische Muster einer echoarmen, in der Peripherie gelegenen Raumforderung ist bei weitem nicht immer zu sehen<sup>33</sup>. Viele PCAs präsentieren sich isodens und können somit nur durch eine systematische Stanzbiopsie nachgewiesen werden.

### **1.1.8.4 Prostatastanzbiopsie**

Der heutige Standard zur definitiven Diagnosesicherung eines PCA stellt die transrektale, Sonographie - gesteuerte Prostatastanzbiopsie dar. Hierbei wird direkt Prostatagewebe zur weiteren histologischen Untersuchung und Aufarbeitung gewonnen.

Komplikationen wie die iatrogen ausgelöste Prostatitis sind unter perioperativer Antibiotikagabe mit einem Gyrasehemmer sehr gering<sup>34;35</sup>.

Die systematische Sextantenbiopsie wurde rasch als Standard etabliert<sup>36</sup>.

Als heutiges Verfahren sollte die 14 fache Stanze durchgeführt werden. Hierbei werden jeweils sechs Proben aus dem linken und rechten Lappen, sowie zwei aus den zentralen Anteilen entnommen, die peripheren Zonen als Entstehungsort der meisten PCA werden hier genauer untersucht. Im Vergleich zur sechsfachen Standardbiopsie kann hier die Trefferquote um 35% gesteigert werden<sup>37</sup>.

### 1.1.8.5 Radiologische Bildgebung

Die Computertomographie (CT) ist beim Festlegen des lokalen Tumorstadiums und der Feststellung von Lymphknoten - (LK) Metastasen ungeeignet. LK - Vergrößerungen werden erst ab einer Größe von 1,5 cm erkannt.

Die Kombination der Positronen – Emissions – Tomographie (PET) mit der Computertomographie, also das PET – CT hat aktuell für viel Diskussionsstoff gesorgt. Hierbei macht man sich die Eigenschaft des Prostatakarzinoms zu nutze, dass in diesem vermehrt Cholin vorkommt. Radioaktiv mit Kohlenstoff - 11 markiertes Cholin („C-11-Cholin“) kann deshalb im Tumorgewebe des Prostata - Karzinoms vermehrt eingebaut und mit einem PET-Scanner bildlich dargestellt werden.

Eine an 43 Patienten durchgeführte Untersuchung von Martorana et al. untersuchte die Sensitivität und die Spezifität des PET – CT mit C-11-Colin bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms. Hierbei zeigten sich im Vergleich zur ultraschallgestützten Prostatastanzbiopsie fast identische Ergebnisse. Bezüglich der Frage einer extrakapsulären Ausbreitung scheint die PET – CT Untersuchung keine Rolle zu spielen<sup>38</sup>. Ebenso konnte eine Studie von Häcker et al. zeigen, dass die PET Untersuchung bei der Erstdiagnose kein adäquates Verfahren zur Detektion von positiven Lymphknoten ist<sup>39</sup>.

Es gibt in diesem Bereich sehr vielversprechende Resultate, da es sich jedoch immer noch um ein Verfahren in der Erprobungsphase handelt, kann diese Untersuchung nicht zur Primärdiagnostik empfohlen werden<sup>40</sup>.

Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) sind oft unspezifisch, so dass der Wert des MRT für Diagnostik und Staging des PCA ebenfalls nur eingeschränkt ist<sup>41</sup>.

Während bei der MRT Technik die Bilder in Graustufen durch Messung der Wasser- und Fettanteile der untersuchten Gewebe generiert werden, könne bei der MR – Spektroskopie (MRS) noch andere biochemische Substrate wie Ziträt, Kreatin und Cholin gemessen und dargestellt werden. Die für die gesunde Prostata charakteristisch hohen Zitratkonzentrationen sind beim Prostatakarzinom kaum oder deutlich erniedrigt nachweisbar. Des Weiteren führt der erhöhte Zellumsatz beim Vorliegen eines PCA`s zu einer Erhöhung des Cholinspiegels. Zur Detektion des Primärtumors mittels einer Kombination von MRT/MRS sind vielversprechende

Studien veröffentlicht worden. Nach Detektion von Tumorarealen mit der Kombination aus MRT/MRS sind nach anschließender TRUS – gesteuerter Biopsie Sensitivitäten zur Karzinomdetektion von 73,3 – 100% bei Spezifitäten von 79,2 – 96,3% und einem positiven Vorhersagewert von 75 – 91,6% beschrieben worden.<sup>42</sup>

Die wichtigste Untersuchung zur Entdeckung von ossären Fernmetastasen ist die Skelettszintigraphie. Aufgrund des lokal gesteigerten Stoffwechsels werden sie mit Hilfe von knochenaffinen Radionukliden erfasst. Alle Umbauprozesse des Knochens können solche Mehranreicherungen hervorbringen, so dass oft noch eine weitere röntgenologische Abklärung mit einem konventionellen Röntgen der Mehranreicherungen von Nöten ist.

## **1.1.9 Therapie**

### **1.1.9.1 Lokal begrenztes PCA**

Im Fall eines lokal begrenzten Tumorstadiums ist die Therapie der Wahl mit kurativer Zielsetzung bei entsprechender Operabilität/Komorbidity und Lebenserwartung (>10a) des Patienten die operative Entfernung des tumortragenden Organs mit regionaler Lymphadenektomie.

Es gibt keine starre Altersgrenze für die operative Therapie eines lokal begrenzten PCAs. Mit zunehmender Komorbidity sowie mit zunehmendem Alter sinkt die Wahrscheinlichkeit an dem Tumor zu versterben zunehmend<sup>43</sup>, so dass bei derartigen Patienten die Indikation zur Operation genau abgewogen werden muss.

Der Benefit einer rechtzeitigen kurativen Behandlung ist belegt<sup>44</sup>. Die tumorbedingte, postoperative Prognose ist im Fall einer auf die Prostata beschränkte Erkrankung sehr gut<sup>45;46</sup>.

Patienten nach radikaler Prostatektomie haben eine reduzierte Mortalität, eine geringere Metastasierungsrate und eine geringere lokale Progression als nicht behandelte Patienten, so dass in den aktuellen European Association of Urology (EAU) Guidelines die radikale Prostatektomie bei Vorliegen der oben genannten Kriterien als primäre Behandlungsoption empfohlen wird<sup>47</sup>.

### **1.1.9.1.1 Operation**

Die offene, radikale, retropubische Prostatektomie ist derzeit in vielen Ländern die am häufigsten durchgeführte chirurgische Form der operativen Therapie bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Zahlreiche und in vielen Zentren reproduzierbare, sehr gute Daten über die geringe Morbidität dieser Operationstechnik liegen vor<sup>54</sup>. Immer noch sehr umstritten ist das Maß der in der gleichen Sitzung entfernten LK, also ob man nur lokal oder erweitert die Lymphknoten entfernen sollte.

Die pelvine Lymphadenektomie wird meistens zeitgleich in einer Operationssitzung durchgeführt.

Hierbei ist noch nicht abschließend geklärt, ob die erweiterte Lymphadenektomie (LAE) gegenüber der regionalen LAE Vorteile bietet.

Im Fall von bereits präoperativ bekannter lymphogener Metastasierung wird in der Regel keine radikale Operation durchgeführt, eine Hormontherapie ist in diesem systemischen Tumorstadium indiziert.

Der Vorteil eines genauen Lymphknotenstaging muss zudem immer gegen die damit potentiell einhergehenden Komplikationen abgewogen werden.

Im Falle eines intraoperativen LK - Befalls erfolgt der Abbruch der Operation, da eine systemische Erkrankung vorliegt und der Patient entsprechend einer systemischen Therapie bedarf und gleichzeitig nicht sicher von der Radikaloperation profitieren würde<sup>48;49;50;51</sup>.

Aktuell ist die radikale Prostatektomie das einzige Verfahren zur Behandlung des lokal begrenzten PCA, bei dem gegenüber konservativen Verfahren (watchfull waiting, active surveillance) ein tumorspezifischer Benefit in randomisierten Langzeitstudien belegt ist.<sup>52</sup>

Es ist allgemein anerkannt, dass die offen, retropubisch durchgeführte radikale Prostatektomie sehr gute Ergebnisse bietet, insbesondere bezüglich des Tumoroutcomes. Hier liegen die meisten Langzeitergebnisse und die größte operative Erfahrung vor. In den Händen eines erfahrenen Operateurs ist die retropubische Prostatektomie mit einer absolut minimalen intra - und postoperativen Morbidität assoziiert<sup>53;54;55</sup>.

Dennoch wurde in letzter Zeit versucht, das funktionelle Ergebnis (sexuelle Funktion, Kontinenz) mittels Modifikationen des Operationsverfahrens weiter zu verbessern. So stehen aktuell drei parallel existierende Methoden zur Auswahl: Das offene, das perineale und das laparoskopisch manuelle bzw. das Roboter assistierte Verfahren. Im Folgenden wird die offene retropubische Prostatektomie, welche in unserem Haus als Standardverfahren durchgeführt wird, im Detail beschrieben.

#### **1.1.9.1.1.1 Offen**

Der Versuch, ein PCA mit einer chirurgischen Intervention zu heilen, wurde zum ersten Mal im Jahre 1904 am Johns Hopkins Hospital von Hugh Hampton Young durchgeführt<sup>56</sup>. In der durchgeführten Operationstechnik wurde der perineale, direkte Zugangsweg gewählt. Der retropubische Zugang wurde von Terence Millin im Jahr 1947 eingeführt<sup>57</sup>. Auch wenn schon damals die radikale Prostatektomie eine sehr gute Tumorkontrolle ermöglichte, so konnte sie sich dennoch nicht als Standardverfahren durchsetzen. Zu bedeutend waren ihre Risiken, insbesondere Impotenz, Inkontinenz und massiver Blutverlust. Mit Aufkommen der externen Radiatio rückte die OP zunehmend in den Hintergrund, da man allgemein hin annahm, dass die Risiken und Nebenwirkungen der Operation weitaus gravierender als der natürliche Verlauf des Karzinoms waren. Es ist der große Verdienst von Walsh und Reiner<sup>58</sup>, die anatomischen Grundlagen der heutigen modernen OP - Technik entdeckt zu haben. So beschrieb Walsh als erster die Methoden der Ligatur des dorsalen Venenplexus, der Nervenschonung sowie der Schonung des externen Sphinkters.

Die urologisch-anatomischen Arbeiten haben das morphologische Verhältnis für die nervenschonende Technik wesentlich geprägt<sup>59;60;61</sup>. Damit war eine wesentliche Reduktion der stets beim retropubischen Zugang drohenden starken Blutungen aus dem dorsalen Venenplexus ebenso möglich wie die optimale Erhaltung der Kontinenz und der Potenz.

Am 26. April 1982 wurde von Walsh die erste radikale, nervenschonende Prostatovesikulektomie in einer mit der heutigen Technik vergleichbaren Technik durchgeführt.

Der perineale Zugang ist zum einen mit einer deutlich höheren Rate von Rektumläsionen verbunden<sup>62</sup>, zum anderen ist die Lymphadenektomie (LAE) bei diesem Zugang deutlich erschwert und wird meist nicht vorgenommen.

Die in unserem Haus durchgeführte radikale, retropubische Prostatovesikulektomie mit beidseitiger Nervenschonung und Lymphadenektomie wird wie folgt durchgeführt:

Zunächst erfolgt die Lagerung des Patienten in leicht überstreckter Rückenlagerung auf Gelmatten, um das Operationsgebiet optimal zu exponieren. Mit einer leichten Anti - Trendelenburg -Positionierung des Operationstisches wird die Sicht auf das Operationsgebiet weiter optimiert. Die Blase wird mit einem Dauerkatheter abgeleitet. Der Hautschnitt erfolgt beim retropubischen Zugang über einen Medianschnitt von der Symphyse bis knapp unterhalb des Bauchnabels. Es folgt die elektrische Durchtrennung des subcutanen Fettgewebes und Darstellung der Bauchwandfaszie. Elektrisches Eröffnen in der Medianlinie und sorgfältige Präparation und Darstellung der Muskelbäuche des Musculus (M.) rectus abdominis. Die Identifizierung des M. pyramidalis kann bei der Suche nach der exakten Mittellinie sehr hilfreich sein. Eröffnung der Transversalisfaszie und Darstellung der paravesikalen Räume. Aufsuchen der Samenleiter über den Iliacalgefäßen und Abschieben gemeinsam mit dem Peritonealsack nach cranial. Einlegen eines kleinen Bauchtuches zur Umlegung des Peritoneum. Jetzt Aufsuchen des Lig. umbilicale mediale und Verfolgung bis zur A. iliaca interna. Mobilisation der Harnblase und Abpräparieren der vesikalen Fettschicht. Einsetzen eines Omnitrakt Haltesystems zur Darstellung der Iliacalgefäße, obturatorischen Gruben, Paravsikal und Pararectalregion sowie des praesacralen Raums. Es erfolgt die erweiterte pelvine LAE in allen genannten Regionen. Der Ureter wird dabei auf Höhe der Iliacalkreuzung aufgesucht und geschont. Sämtliche Gefäß - und Nervenstrukturen der obturatorischen Gruben werden freigelegt und bleiben unverletzt. Zur Vermeidung einer postoperativen Lymphozele werden sämtliche Lymphbahnen mit Titanclips und bipolarem Strom verschlossen. Nun erfolgt das Umsetzen des Retraktors und die Darstellung von Prostata und Harnblase, Darstellung des Spatium Retropubicum (Retzii-Raum). Abpräparieren sämtlichen Fettgewebes über diesen Strukturen und Darstellung der V. dorsalis penis superficialis, die mit dem bipolaren Strom durchtrennt wird. Nun Blick auf die puboprostatishen Bänder. Diese sind Ausläufer der endopelvinen Faszie und Teil des urogenitalen Halteapparates an der Symphyse<sup>63</sup>.

Eröffnung der endopelvinen Faszie.

Die ventralen Bänder bleiben erhalten. Jetzt scharfes Abpräparieren der Levatormuskulatur von der Lateralfäche der Prostata, auf der die Levatorfaszie

verbleibt. Ablösen und Abschieben des M. levator urethrae am prostatischen Apex. Der Dauerkatheter lässt sich jetzt unter dem dorsalen Venenplexus tasten. Die Kenntnis der Anatomie des dorsalen Venenplexus ist essentiell für die korrekte Durchführung der OP und ist bei Unkenntnis / Missachtung hauptverantwortlich für starke Blutungskomplikationen. Der Venenplexus (Santorini's Plexus) entspringt unterhalb der Symphyse und drainiert Blut der dorsalen Penisvene. Er verläuft eingebettet unter den puboprostatistischen Bändern auf der ventral/lateralen Fläche der Prostata. Hier bildet er ein verschlungenes Netz mit zahlreichen Anastomosen. Die Blutungsprävention und Kontrolle dieses Plexus hat von jeher eine Herausforderung für den operierenden Chirurgen dargestellt, da eine starke Blutung bereits durch minimale Manipulation ausgelöst werden kann und die Blutstillung aufgrund der zahlreichen sinusartigen Verbindungen, der Dünnwandigkeit der Gefäßwände und des kaum verfügbaren Bindegewebes um eine Naht zu halten, kaum möglich ist. Des Weiteren ist der M. sphinkter externus eng mit dem Venenplexus verbunden, so dass es beim Versuch der Blutstillung leicht zu dessen Verletzung kommen kann.

Es folgt die Umstechung und Ligatur des Plexus mit monofiler Naht 2.0 in der nicht vaskularisierten Lücke über der Urethra. Die Naht umfasst neben dem dorsalen Venenplexus auch die parallel verlaufenden ventralen puboprostatistischen Bandanteile, um die natürliche ventrale Aufhängung des Sphinkterapparates zu erhalten. Eine zweite blutstillende Naht durch den dorsalen Venenplexus erfolgt auf der Prostataoberfläche in Höhe des Blasenauslasses. Der somit doppelt ligierte dorsale Venenplexus kann nun scharf am Prostataapex durchtrennt werden. Auf der apicalen Prostatakapsel entlang präparierend wird nun die Grenzschicht zwischen M. sphinkter externus und Prostata dargestellt und verfolgt. Der so präparierte Apex kann nach Literatur ein häufiger Ort positiver, tumorbefallener Schnittländer sein<sup>64</sup>. Dies liegt zum einen an der schlecht darstellbaren fibromuskulären Prostatakapsel im Bereich des Apex. Andere Gründe sind die variierende Apexform, sowie die teils sehr schlechte Darstellbarkeit der Apex unter einem teilweise stark ausgeprägten Symphysensporn.

Vollständig den Sphinkterapparat schonend wird nun die freigelegte ventrale Urethra über dem Dauerkatheter eröffnet. Nun können zirkulär drei Proben vom urethralen Stumpf (ventral, rechts, links) für den Schnellschnitt (SS) gewonnen werden. Der Dauerkatheter wird nun nahe der Glans penis durchtrennt und nach innen

durchgezogen. Wir sehen nun auf die dorsale Urethralfläche auf Höhe des Colliculus seminalis. Nun werden fünf Anastomosennähte PDS 2.0 bei 12, 2, 4, 8, 10 Uhr in den Urethralstumpf vorgelegt, bevor die dorsale Urethra über einer unterfahrenen Overholdklemme scharf durchtrennt wird. Teils scharf, teils stumpf wird nun die Grenzschicht zwischen dorsalem Prostataapex und Rektum präpariert. Dabei wird peinlichst auf die Unversehrtheit der beiden lateral gelegenen neurovaskulären Bündel geachtet. Auf der Denonvillier`schen Faszie präparierend wird die Prostata aus ihrem apikalen Lager gelöst. Die neurovaskulären Bündel werden unter Verwendung von kleinen Titanclips und unter Lupenvergrößerung nun von den Lateralfächern der Prostata vollständig schonend abgelöst. Die Ablösung der Drüse erfolgt beidseits lateralseitig bis in Höhe der Samenblasen. Dies ermöglicht bei hochgeklappter Prostata das Eröffnen des inneren Blattes der Denonvillier`schen Faszie und damit die Darstellung der darunter befindlichen Samenleiter. Diese werden einzeln langstreckig bis zu den lateralen Samenblasenwinkeln freigelegt und hier mit den begleitenden arteriellen Gefäßen blutstillend ligiert.

Einlegen eines Streifchens und Rückverlagerung der Prostata in ihr Bett nach caudal. Jetzt wird der Blasenboden mit der bipolaren Elektroschere scharf präpariert. Dabei kann am Blasenauslass die beginnende intraprostatiche Urethra zirkulär dargestellt und somit die Blasenaustrittsmuskulatur weitgehend geschont werden. Nach Trennung der Prostatabasis vom Blasenauslass sind die durchtrennten Samenleiter sichtbar. Es wird nun lateral der Rest der Prostatablutversorgung über den Samenblasen durchtrennt und ligiert, ohne die erhaltenen neurovaskulären Bündel an dieser Stelle zu gefährden. Die Samenblasen werden schließlich vollständig mit bipolarer Schere ausgelöst und das somit entfernte Prostataorgan auf Vollständigkeit begutachtet. Vom Blasenauslass werden nun Biopsien zur Schnellschnitt - Untersuchung entnommen. Die Schleimhaut am Blasenauslass wird allseitig evertiert, die Harnleiterostien werden nur bei notwendiger Blasenaustrittsrekonstruktion geschient. Einbringen eines Metallharnröhrenbougies Charrière 18 bis in den Urethralstumpf. Bei 5 und 7 Uhr werden die letzten Anastomosenfäden vorgelegt und korrespondierend am Blasenauslass gestochen. Dabei erfolgen Ein - und Ausstich blasenseitig innerhalb der evertierten Schleimhaut um Strikturbildungen zu vermeiden. Einbringen eines 18 Charrière Dauerkatheters zentral innerhalb der sieben Anastomosefäden laufend bis in die Blase und Blockung mit 15 ml. Unter leichtem Zug am Katheter erfolgt das Knüpfen der

Anastomosennähte, nachdem die Blase bis an den Urethrastumpf adaptiert wurde. Die Anastomose gelingt ohne Extavasation der Harnblase bei einer Druckfüllung von 150 ml.

Einbringen von Robinson Drainagen links und rechts pelvin vor Abdominalverschluss.

#### **1.1.9.1.1.2 Laparoskopisch**

Es kann ein geringer intraoperativer Blutverlust sowie ein geringerer postoperativer Analgetikabedarf bei den beiden laparoskopischen Techniken angenommen werden<sup>65</sup>. Onkologische Long – term - outcomes stehen hier ebenso wie bei dem Roboter assistieren Verfahren jedoch noch aus.

#### **1.1.9.1.1.3 Roboter**

Die Roboter assistierte Prostatektomie stellt eine Weiterentwicklung der konventionellen laparoskopischen Operationstechnik dar. So wird versucht die Vorteile der offen Operationstechnik (dreidimensionales Gesichtsfeld, intuitive Bewegungsabläufe) mit den Vorteilen der laparoskopischen Technik (minimale Invasivität) zu verbinden<sup>66;67</sup>. Diese Technik wurde erstmals durch Binder und Kramer<sup>68</sup> sowie Abbou et al.<sup>69</sup> in Jahre 2000/2001 durchgeführt.

Eine der wesentlichen Probleme, die vor einer flächendeckenden Einführung des Roboters gelöst werden müssen, ist die Finanzierbarkeit. Die Anschaffungskosten liegen je nach Gerätetyp zwischen 1,3 und 2,2 Mio Euro, hinzu kommen noch Kosten von ca. 250.000 Euro pro Jahr an Wartung. Die verwendeten Instrumente müssen nach insgesamt 10 Eingriffen ausgetauscht werden, was ca. 1500 Euro pro Eingriff kostet. Bei diesen hohen Kosten dürfte sich der Einsatz und die Anschaffung des Roboters betriebs - und volkswirtschaftlich erst bei einer Operationsfrequenz im hoch dreistelligen Bereich pro Jahr rechnen<sup>70</sup>.

Auch wenn der Roboter assistierten Prostatektomie in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit gewidmet wurde, so bleibt festzuhalten, dass noch keine ausreichende Studienlage vorliegt, um ein langjähriges Outcome zu beurteilen und sie deshalb noch nicht als gleichwertig gegenüber der traditionellen retropubischen Technik anzusehen ist. Dies gilt umso mehr, als bislang keine Studie einen medizinischen Vorteil des Roboter assoziierten Operationsverfahren nachweisen

konnte. Die Anschaffung des Roboters scheint eher Argumenten von Werbestrategen denn von Medizinern unterworfen zu sein. Die Lernkurve kann bei der konventionellen sowie der Roboter assistierten laparoskopischen Technik sehr lang sein <sup>71;72</sup>.

### **1.1.9.1.2 Radiatio**

Die Strahlentherapie unterteilt sich in eine Reihe verschiedener Verfahren.

So steht auf der einen Seite die klassische perkutane Bestrahlung der Drüse (Teletherapie) auf der anderen Seite sind die unterschiedlichen Verfahren der Brachytherapie zu nennen. Bei der Brachytherapie wird die Quelle der Bestrahlung direkt an den Tumor gebracht.

Kontrolliert randomisierte Studien, die die Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie vergleichen, fehlen jedoch bisher gänzlich.

### **1.1.9.1.3 Watchful waiting**

Die „Watchful Waiting“ bzw. die „Wait and See“ – Strategie berücksichtigt das biologische Phänomen eines vergleichsweise langsam wachsenden Karzinoms des älteren Mannes, bei dem es sich häufig erst Jahre nach der Diagnosestellung ein Fortschreiten der Erkrankung klinisch zeigt. Eine Therapie wird erst dann eingeleitet, wenn krankheitsspezifische Symptome auftreten. Diese Strategie wird im Vergleich zu den skandinavischen Ländern in Deutschland kaum verfolgt.

## **1.1.9.2 Das lokal fortgeschrittene und metastasierte PCA**

### **1.1.9.2.1 Hormontherapie**

Trotz der Verbreitung des PSA - Screenings und der erweiterten Vorsorgeprogramme weisen immer noch 10-15% der Patienten mit der Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms bereits Knochenmetastasen auf. Bei 5-10% der Patienten finden sich lokoregionäre Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der lokalen Primärtherapie. Bei diesen Patienten stellt der Androgenentzug seit der erfolgreichen Erstbeschreibung dieses Verfahrens im Jahre 1941 durch Huggins et al. <sup>73;74</sup> (Orchiektomie und Östrogenapplikation) die Therapie der Wahl dar. Bei der Hormonentzugstherapie handelt es sich um ein rein palliatives Verfahren. Eine

Größenreduktion sowie eine Proliferationshemmung des Primärtumors und seiner Metastasen wird bei ca. 70-80% der Patienten erreicht. Zum Verständnis der Wirkungsweise der Hormonablation ist die Physiologie der Androgenproduktion und der Androgenausschüttung wichtig:

Das Wachstum der Prostatazellen und damit auch des Prostatakrebses ist androgenabhängig. Der überwiegende Anteil (90%) der Androgene wird in den testikulären Leydig Zellen und 10% in der Nebenniere synthetisiert. Beide Produktionsorte werden über die Hypothalamus/Hypophysenachse gesteuert. Luteinisierendes Releasing Hormon aus dem Hypothalamus setzt aus dem Hypophysenvorderlappen u.a Luteinisierendes Hormon (LH) frei, welches wiederum die Produktion von Androgenen in den Leydig Zellen und auch deren Wachstum bewirkt. Auf adrener Seite bewirkt Adrenocorticotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung von Androgenen aus der Zona reticularis.

#### **1.1.9.2.1.1 Chirurgische Kastration**

Die chirurgische Kastration ist die medizinhistorisch älteste Art des Hormonentzugs. Die chirurgische Entfernung beider Hoden bzw. die aus kosmetischen Gründen oftmals bevorzugte subkapsuläre Entfernung des Hodenparenchyms bewirkt eine komplette Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion und stellt den Goldstandard der Hormondeprivation dar<sup>75</sup>. Innerhalb der ersten 12h nach der Operation sinkt der Testosteronspiegel auf das Kastrationsniveau ab (< 50 ng/dl)<sup>76</sup>.

Die Vorteile dieser Art des Hormonentzugs sind in der sicheren, von der Compliance des Patienten unabhängigen, schnellen und kostengünstigen (ambulant durchführbar) Androgendeprivation zu sehen. Nachteile ist das Androgenentzugssyndrom (Hitzewallungen, Libidoverlust, Verlust der Sexualfunktion, Verlust an Muskelmasse, Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit, sowie Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels mit einhergehender Osteoporose). Aufgrund der Irreversibilität des Eingriffs kann eine intermittierende Androgenblockade mit günstigerem Nebenwirkungsprofil nicht mehr durchgeführt werden.

#### **1.1.9.2.1.2 Medikamentöse Kastration**

Die Androgendeprivation durch Pharmaka kann entweder durch die Hemmung der Testosteronproduktion oder durch die Blockade der Androgenrezeptoren bei erhaltender Testosteronproduktion erfolgen. Die Gabe von Östrogen, die über einen negativen Feedback Mechanismus an der Hypophyse wirkt (Senkung des LH - Spiegels) ist aufgrund des ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofils zunehmend verlassen worden<sup>77</sup>.

Bei den Androgenrezeptorblockern werden zwei Gruppen unterschieden:

Die steroidal von den nicht steroidal. Beide inhibieren die Wirkung der peripher zirkulierenden Androgene, indem sie kompetitiv den Androgenrezeptor blockieren und so die Prostatazellen der Wirkung der körpereigenen Androgene entziehen. Die steroidal weisen zudem eine starke gestagene Wirkung auf, was eine Hemmung der LH Freisetzung und damit auch der Testosteronproduktion zu Folge hat.

Das Kastrationsniveaus wird dabei nicht erreicht.

Nichtsteroidale Antiandrogene wirken rein antiandrogen, ein Androgenentzugssyndrom tritt deshalb nicht auf.

Die Therapie der Wahl der Androgendeprivation ist heutzutage die Gabe von Gonadotropin – Releasing – Hormon (GnRH) - Analoga, da die psychischen Nebenwirkungen der chirurgischen Kastration vermieden und dennoch die Androgendeprivation bis auf das Kastrationsniveau erreicht werden<sup>78</sup>.

Bei erhöhter Affinität im Vergleich zu den körpereigenen, binden die GnRH - Analoga als sogenannte Superagonisten an den Hypophysären GnRH - Rezeptor. Die ständige Stimulation führt nach einem ca. 10-20 Tage dauernden Flare - Up - Phänomen, welches mit einem Antiandrogen begleitend therapiert werden muss, zu einer Down Regulation der hypophysären Rezeptorenzahl und damit zu einer Erniedrigung der LH Ausschüttung.

#### **1.1.9.2.2 Chemotherapie**

Die Chemotherapie stellt das Mittel der Wahl beim hormonrefraktären Prostatakarzinom dar. Die hormonrefraktäre Phase ist definiert als ein dreimaliger, konsekutiver Anstieg des PSA Wertes unter Hormontherapie. Für die Entwicklung des Prostatakarzinoms vom hormonsensitiven hin zum hormonrefraktären Stadium sind Veränderungen des Androgenrezeptors von Bedeutung<sup>79;80</sup>.

Bis in die 90er Jahre hinein galt das Prostatakarzinom als chemoresistenter Tumor<sup>81</sup>.

Die Behandlungsmöglichkeiten für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom sind bisher sehr beschränkt. Meist liegt ein palliativer Charakter vor. Bei der Docetaxel - Therapie konnte eine Verlängerung des Überlebens um zwei Monate nachgewiesen werden<sup>82;83</sup>.

Alterationen am Androgenrezeptor der Prostatazellen können dazu führen, dass Antiandrogene von Antagonisten zu Agonisten werden<sup>84</sup>.

Das Antiandrogenentzugsphänomen lässt sich hierdurch erklären.

Heute stehen Mitoxantron und die Taxane als Chemotherapie zur Verfügung.

### **1.1.9.3 Lymphadenektomie**

Die pelvine Lymphadenektomie stellt den aktuellen Goldstandard zum adäquaten Staging bezüglich dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen dar<sup>47</sup>.

Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom sind eindeutig als prognostisch ungünstige Faktoren zu werten<sup>85;86;87;88</sup>. Bei einem positiven LK - Befall wird das PCA weiter progressiv wachsen und in eine zunehmend systemische Erkrankung übergehen, so dass durch die radikale Prostatovesikulektomie den Patienten alleine nicht geholfen ist.

Eine genaue Kenntnis der Ausdehnung der Erkrankung ist jedoch vor einem Therapiebeginn aus verschiedenen Gründen obligat. So ist es zur entsprechenden Beratung, Therapieplanung und zum Vergleich der Wirksamkeit einer eingeleiteten Therapie unbedingt erforderlich den LK - Status zu kennen. Auch für die Prognose eines Patienten ist der LK - Befall von entscheidender Bedeutung. So zeigen Patienten mit einem pelvinen LK - Befall von mehr als einem oder zwei LK gehäuft Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach radikaler Operation<sup>89</sup>. Der Versuch den Lymphknotenstatus präoperativ mittels nicht invasiver Schnittbildverfahren wie CT oder MRT abzubilden waren nur von geringem Erfolg gezeichnet<sup>90;91</sup>. Selbst die Lymphangiographie zeigte nur eine 30-50% korrekte Vorhersage für den LK - Befall<sup>92</sup>. Ein exaktes Staging des Prostatakarzinoms ist nur mittels der pelvinen Lymphadenektomie möglich. Bei einem positiven LK - Befall intraoperativ ist in der Regel ein Abbruch der Operation angezeigt. Dieses Verhalten wird durch die Tatsache gestützt, dass im Falle eines LK - Befalls die Überlebensrate

der Patienten nicht durch die Durchführung der radikalen Operation gesteigert werden kann<sup>93</sup>.

Die Ausdehnung der durchgeführten Lymphadenektomie hat sich im Laufe der Jahre stark gewandelt. In alten Untersuchungen wurden teilweise gar keine Lymphknoten entfernt<sup>94</sup>. In aktuellen Studien betrug die Anzahl der entnommenen LK der rechten und linken Fossa obturatoria zusammen im Durchschnitt fünf<sup>95</sup>. Diese ausgeprägte Spannweite der Lymphadenektomie trägt mit Sicherheit zu den unterschiedlichen Prävalenzen der entdeckten Lymphknoteninfiltration bei.

So beträgt diese zwischen 1,1% und 26%<sup>96;97;98;99;100;101;102</sup>. Burkhard und seine Kollegen konnten als erste Arbeitsgruppe belegen, dass das Ausmaß der Lymphadenektomie mit der Nachweisrate der Lymphknotentumorinvasion korreliert<sup>103</sup>.

Es wurde gezeigt, dass die erweiterte Lymphadenektomie Metastasen zum Vorschein brachte, die im Falle einer limitierten Lymphknotenentfernung unentdeckt geblieben wären<sup>104</sup>. Dennoch besteht zum heutigen Zeitpunkt weder eine Übereinkunft über das perfekte Ausmaß der Lymphadenektomie noch über die Definition der exakten Patientengruppe die von einer erweiterten Lymphadenektomie profitieren würde.

Es gibt drei verschiedene Techniken die eine Modifikation in der Ausdehnung der Lymphadenektomie darstellen. Dies sind:

#### **1.1.9.3.1 Minimale Variante**

Diese stellt oft die bevorzugte Art der LAE bei der laparoskopischen, extraperitonealen Operationstechnik dar, da hierbei die Lymphadenektomie technisch schwierig ist. Hier wird das lymphatische Gewebe der Fossa obturatoria, die lateral von der Vena iliaca externa und medial vom Nervus obturatorius begrenzt wird, entfernt<sup>105</sup>.

#### **1.1.9.3.2 Standard**

Hierbei werden die Lymphknoten auf der gesamten Länge im Bereich der V. iliaca externa von der Bifurkation als proximale und der V. iliaca circumflexa als distale Grenze entfernt. Des Weiteren beinhaltet das Standardverfahren die Entfernung der LK in der gesamten Fossa obturatoria<sup>106</sup>.

### **1.1.9.3.3 Erweiterte Variante**

Die umfangreichste Variante der Lymphadenektomie stellt die erweiterte Form der Lymphadenektomie dar. Hier sind die Grenzen nach lateral die ventrale Oberfläche der A. iliaca externa, nach distal der Canalis femoralis, nach proximal die Bifurkation der Arteria iliaca communis, nach medial die Blasenseitenwand und nach dorsal der Boden der Fossa Obturatoria sowie die Aa. und Vv. Iliacae internae<sup>107;108</sup>.

### **1.1.9.3.4 Sentinel**

Der Begriff des Schildwächterlymphknotens (Sentinel Lymphknoten) wurde erstmals 1960 von Ernest Gould im Zusammenhang mit einem Lymphknoten in konstanter anatomischer Position zur Glandula parotis beschrieben<sup>109</sup>. Im Laufe der Jahre distanzierte man sich zunehmend von dem Konzept eines Schildwächterlymphknotens der an konstanter anatomischer Position zu finden ist und wandte sich dem Konzept eines funktionellen Schildwächter - LK zu, der durchaus in seiner anatomischen Beziehung zum Tumor stark differieren kann, so wird der Sentinel Lymphknoten beim Prostatakarzinom im Bereich der Vena iliaca externa, der Fossa obturatoria und entlang der Aa. und Va. Iliacae internae angetroffen<sup>110</sup>.

Ein einzelner, in konstanter Position befindlicher Lymphknoten konnte beim Prostatakarzinom nicht gefunden werden.

1998 wurde die Sentinel Lymphknotentechnik beim organbegrenztem PCA in Augsburg eingesetzt.

Als Tracer Substanz wurde hier einen Tag vor der Lymphadenektomie 99m Technetium Nanocolloid in beide Prostatalappen injiziert. Zwei Stunden später erfolgt eine Lymphabflussszintigraphie, welche die Areale mit vermehrter Anreicherung der injizierten radioaktiven Substanz zeigte. Nach mehrmonatiger Hormontherapie oder transurethraler Prostataresektion bzw. suprapubischer Adenomenukleation kann die Methode versagen. In diesen Fällen können Lymphabflusswege okkludiert sein, so dass der Tracer nicht zu den entsprechenden Filterstationen transportiert werden kann<sup>111</sup>.

Die Häufigkeit der Entdeckung von Lymphknotenmetastasen im Rahmen der radikalen Prostatektomie mit Sentinel-Technik liegt in der Literatur je nach Patientenkollektiv zwischen 14% und 31%<sup>112;113;114</sup>. Bei zunehmender Metastasierungstendenz des Tumors wächst die Wahrscheinlichkeit, dass neben den

Lymphknoten in der Wächterstombahn auch andere Lymphknoten positiv sein können.

#### **1.1.9.4 Nachsorge**

In den regelmäßig durchzuführenden Nachsorgeuntersuchungen sollten gezielt Inkontinenz, Potenz, Partnerschaft und Miktionsprobleme angesprochen werden. Eine zentrale Rolle in der Nachsorge und der evtl. einzuleitenden adjuvanten Therapie kommt der Bestimmung des PSA Wertes zu. Die Bestimmung des PSA Wertes nach Therapie hat im Hinblick auf die durchgeführte Therapie zu erfolgen. So hat ein Absinken des PSA Wertes nach radikaler Prostatovesiklektomie auf einen nicht messbaren Bereich einen hohen prognostischen Wert im Hinblick auf Kuration. Hierbei wird als Nachweisgrenze ein Serumspiegel von  $<0,2\text{ng/ml}$  angegeben.<sup>115</sup> Sollte nach einer Radikaloperation der PSA Wert nicht unter die Nachweisgrenze abfallen, so ist von verbliebenem Karzinomgewebe (lokal/Metastasen) auszugehen.

Der diagnostische Stellenwert des transrektalen Ultraschalls zur Detektion eines Lokalrezidivs ist limitiert. Die Angaben zur Sensitivität schwanken zwischen 67% und 90%, die zur Spezifität zwischen 29,1% und 66,0%<sup>116;117</sup>.

Die CT besitzt keine ausreichende Genauigkeit um lokale Tumorrezidive oder Metastasen aufspüren zu können<sup>118;119</sup>.

Bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen unterscheidet sich die MRT nicht signifikant von der CT<sup>119</sup>.

Die Ganzkörperskelettszintigraphie ist nur bei Vorliegen entsprechender Klinik (Knochenschmerzen oder neurologische Ausfälle) oder bei Risikopatienten (z.B. PSA Anstiegsgeschwindigkeit über  $0,5\text{ng/ml/Monat}$ ) indiziert.

Bezüglich der Wertigkeit der PET CT Untersuchung bei der klinisch relevanten Fragestellung nach der Ursache eines PSA Rezidivs nach initial kurativer Therapie gibt es derzeit sehr inhomogene Daten in der Literatur. Reske et al. schätzen die Detektionssensitivität zur Lokalisation des Lokalrezidivs bei PSA Werten  $<1,0\text{ng/ml}$  auf 50-66%<sup>120</sup>. Eine Untersuchung von Stief et al. konnte kein Rezidiv unter einem PSA von  $0,7\text{ng/ml}$  detektieren<sup>121</sup>.

## **1.2 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, ob eine systematisch durchgeführte, erweiterte pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen, retropubischen Prostatovesikulektomie als Standardverfahren im Hinblick auf die Komplikationsrate und im Hinblick auf die lymphogene Metastasierungsrate an einem Zentrum sinnvoll ist, das keine Sentinel – Lymphadenektomie anbietet.

Die vorliegende Studie wurde an der Urologischen Klinik des Klinikums Memmingen durchgeführt.

Im Rahmen dieser Erhebung wurden eine Vielzahl an Daten der prä-, -intra und-postoperativen Behandlung des PCA erhoben, um letztendlich unsere Serie der 320 radikal operierten Patienten mit den in der Literatur publizierten Komplikationen in Relation setzen zu können. Es wurden ausschließlich die frühen postoperativen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff in die Auswertung mit einbezogen.

Diese Untersuchung sollte gleichzeitig der Qualitätssicherung der Urologischen Klinik des Klinikums Memmingen vor Zertifizierung zum Prostatakarzinomzentrum durch die DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) dienen.

Sämtliche durchgeführten Eingriffe erfolgten durch einen einzigen erfahrenen Operateur, so dass ein Bias des Operateurs auf die Fragestellung ausgeschlossen werden konnte.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Diese Studie untersucht alle Patienten, die zwischen 1. Januar 2004 und 31. Dezember 2007 am Klinikum Memmingen beim Vorliegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms eine retropubische, radikale Prostatovesikulektomie mit erweiterter pelviner Lymphadenektomie erhalten haben.

Die Aufnahme aller Patienten erfolgte nach vorausgegangener stanzbiptischer Sicherung eines Prostatakarzinoms sowie nach szintigrafischem Ausschluss einer ossären Metastasierung. Die Aufnahme erfolgte in kurativer Absicht zur operativen Tumorsanierung. Die erweiterte pelvine Lymphadenektomie wird routinemäßig durchgeführt, eine Sentinel – Lymphknotenexploration konnte nicht durchgeführt werden.

Der Schwerpunkt liegt auf der Auswertung der klinischen Daten, welche sich auf den Klinikaufenthalt, die Operationsergebnisse und die Komplikationen der Patienten beziehen.

Die Studie sollte Aussagen zur Prozess – und Operationsqualität der radikalen Prostatovesikulektomien liefern, insbesondere aber Nutzen und Risiken einer systematischen erweiterten pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatovesikkulektomien in einem Zentrum aufdecken, dass einerseits von nur einem erfahrenen Operateur geführt wird, andererseits aber keine Sentinel – Lymphadenektomie anbieten kann.

Im Einzelnen wurden bei jedem Patienten folgende Daten zur operativen und perioperativen Therapie erfasst.

Persönliche Daten (anonymisiert)	Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter
Aufenthalt	Aufenthalt von...bis... Operationsdatum Freitagaufnahme ja/nein Liegedauer Stationäre Übernachtungen
Präoperative Diagnostik	Körpergröße Gewicht des Patienten Body-Mass-Index

	<p>Szintigraphie</p> <p>Datum der Stanze</p> <p>PSA Wert bei Stanze</p> <p>Histologie der Stanze</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gleason</li> <li>- Grading</li> <li>- Befall links/rechts</li> <li>- Anzahl Stanzen gesamt</li> <li>- Pathologisches Institut</li> </ul> <p>PSA Wert am Aufnahmetag</p> <p>DRU suspekt? Wenn ja links/rechts?</p> <p>TRUS Volumen</p>
Operation	Abbruch ja/nein
postoperative Diagnostik	<p>Miktionsvolumen</p> <p>Uroflow</p> <p>Restharn</p> <p>Entfernung DK am ... post OP Tag</p> <p>Histologie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T Stadium</li> <li>- Gleason</li> <li>- Grading</li> <li>- R0/R1/Rx</li> <li>- Gewicht der Drüse</li> <li>- Befall links/rechts?</li> <li>- N0? Falls N1 links/rechts?</li> <li>- LK Gesamtanzahl</li> </ul>
Komplikationen	<p>Lymphozelen links/rechts; symptomatisch/asymptomatisch</p> <p>Intervention</p> <p>Lungenembolien</p> <p>Apoplex</p> <p>Hämatom</p>

Tabelle 1: Darstellung der erhobenen Parameter

## **2.2 Statistische Methoden**

Die vorliegenden Querschnittstudien beziehen sich auf insgesamt 320 Patienten. Da jedoch für die statistischen Analysen nur auf vollständig und korrekt dokumentierte Daten zurückgegriffen werden kann, weicht die Zahl der Stichproben in einigen Fällen nach unten ab. Um die Daten zusammen zu fassen und zu analysieren, werden folgende Methoden angewandt.

Sensitivität ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein durchgeführter Test bei einer erkrankten Person richtig (also positiv) reagiert.

Als Spezifität bezeichnet man die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein durchgeführter Test bei einer nicht erkrankten Person das richtige Testergebnis (also negativ) anzeigt.

Nach Erhalt eines Testergebnisses ist jedoch für den Arzt oder Patienten nicht so sehr die Spezifität oder Sensitivität als vielmehr die Vorhersagewerte, der sogenannte negative oder positive prädiktive Wert entscheidend. Dieser zeigt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das erzielte Testergebnis den richtigen Krankheitsstatus anzeigt. Unter einem positiven Vorhersagewert (= positiver prädiktiver Wert) versteht man die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis wirklich auch einen positiven Patienten anzeigt. Ein negativer Vorhersagewert (= negativer prädiktiver Wert) ist die bedingte Wahrscheinlichkeit mit der ein negatives Testergebnis wirklich auch einen Krankheits- negativen Patienten identifiziert.

Der Mittelwert entspricht dem Quotient aus der Summe der Messwerte und der Anzahl der Messwerte. Hierbei ist zu beachten, dass Mittelwerte bei zu geringen Fallzahlen ungenau und empfindlich auf stark abweichende Werte sein können<sup>122</sup>.

Der Median ist die Zahl, die in der Mitte einer Zahlenreihe liegt. Das heißt, die eine Hälfte der Zahlen hat Werte, die kleiner sind als der Median, und die andere Hälfte hat Werte, die größer sind. Diese Angabe ist weniger empfindlich gegenüber stark abweichenden Werten („Ausreißern“) als der Mittelwert, wird jedoch bei asymmetrisch (nicht normal) verteilten Werten ungenau<sup>122</sup>.

Insbesondere bei stark streuenden Werten bietet sich die Angabe eines Konfidenzintervalls (z.B. für den Mittelwert) an.

Dieses bezeichnet ein symmetrisch um einen definierten Parameter (z.B. Mittelwert) gelegenes Intervall, in dem sich mit der Wahrscheinlichkeit  $1-\alpha$  die erwarteten Messwerte befinden. Ein gebräuchlicher Wert für  $\alpha$  liegt bei 0,05.

In diesem Fall läge der untersuchte Parameter (z.B. Mittelwert) mit einer 95% Wahrscheinlichkeit in diesem Konfidenzintervall.

Die Angabe erfolgt in derselben Maßeinheit wie die Messwerte.

Die Größe (Länge) des Intervalls gibt dabei Hinweis auf die Schätzung der Werte. Für die Berechnung wird die Standardabweichung benötigt. Diese ist ein Maß für die Streuung der Messwerte und misst die Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert.

Um die Abhängigkeit einer Variablen von einer Einflussgröße zu überprüfen, bietet sich das Erstellen einer Vierfeldertafel (2 x 2 Kontingenztafel) an.

Hier werden binär erhobene Daten der Patienten jeweils einer von vier Gruppen eindeutig zugeordnet und deren Anzahl in das entsprechende Feld eingetragen <sup>122</sup>.

Daraus lässt sich wiederum mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests (Chi-Quadrat-Tests) eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) für den untersuchten Zusammenhang berechnen.

(P) ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die angenommene Hypothese nicht zutrifft (d.h. die so genannte Nullhypothese wird mit der Wahrscheinlichkeit p fälschlicherweise abgelehnt). Ein niedriges (p) spricht also für die Richtigkeit des angenommenen Zusammenhangs <sup>122</sup>.

Je nach Höhe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) lässt sich einem Testergebnis ein Signifikanzniveau wie folgt zuordnen.

Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	Interpretation der p - Werte
$p > 10\%$	nicht signifikant
$5\% < p \leq 10\%$	schwach signifikant
$1\% < p \leq 5\%$	signifikant
$p \leq 1\%$	hoch signifikant

**Tabelle 2: Signifikanzniveau eines Testergebnisses**

Zum Teil weicht die Zahl der untersuchten Fälle von der Gesamtzahl der Patienten ab. Dies liegt zum einen an der teilweise unvollständigen Dokumentation, zum anderen werden einzelne Patienten-Untergruppen gesondert betrachtet, wie beispielsweise Patienten mit Operationsabbruch (n=14).

Einige Ergebnisse auf der Basis sehr geringer Fallzahlen sind daher kritisch zu betrachten. (wie beispielsweise die Patienten mit Thrombosen oder Lungenembolien)

## 2.3. Patienten

### 2.3.1 Altersverteilung

Die Studie umfasst insgesamt 320 Patienten mit Prostatakarzinomen, die in die Urologische Klinik aufgenommen wurden, um nach vorausgegangener stanzbioptischer Karzinomsicherung elektiv eine radikale Prostatovesikulektomie mit erweiterter pelviner Lymphadenektomie zu erhalten. Bei insgesamt 14 Patienten wurde intraoperativ die Indikation zu einem Operationsabbruch gestellt, so dass bei insgesamt 306 Patienten die geplante radikale Prostatovesikulektomie mit simultaner erweiterter Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Der genaue Operationszeitraum betrifft alle zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2007 operierte Patienten.

Das Patientenalter reichte von 43 bis 75 Jahre mit einem Altersdurchschnitt von 62,96 Jahren bei einer Standardabweichung von 6,0 Jahren.

	Min.	Max.	Mittelwert	Standardabweichung	95%Konfidenzintervall
Alter (n=320)	43	75	62,96	6,022	62,30- 63,62

Tabelle 3: Altersverteilung

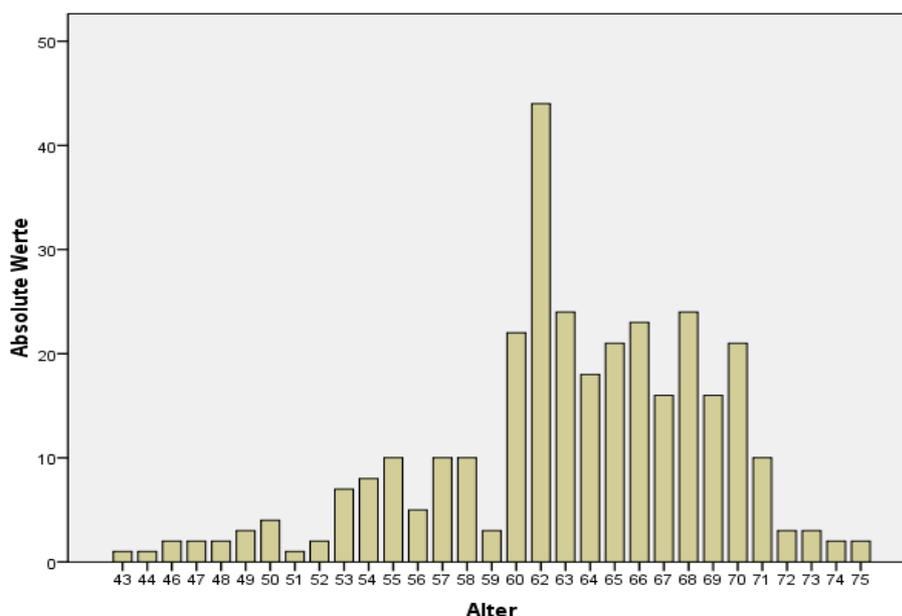
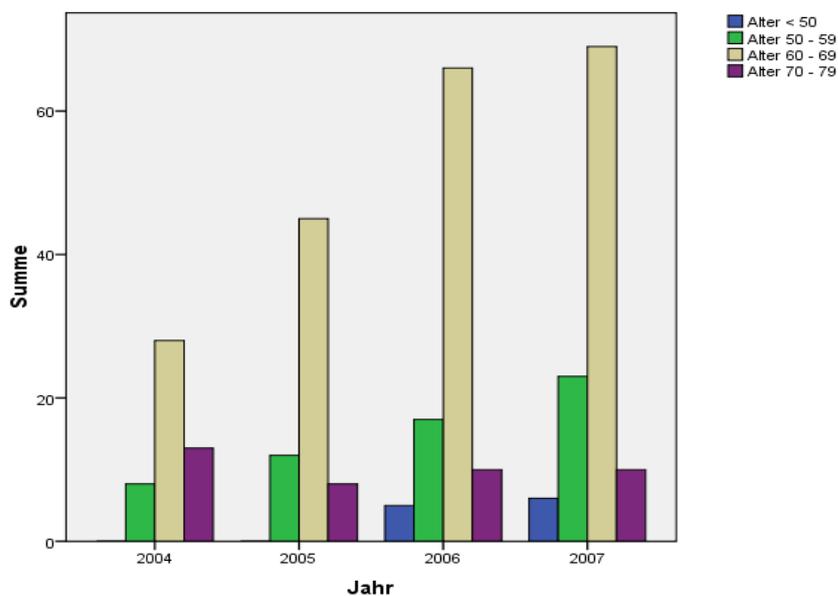


Abbildung 7: Absolute Häufigkeiten der Patienten bezogen auf das Patientenalter.

Jahr	Alter			
	<50 a	50 – 59 a	60 – 69 a	70 – 79 a
2004	0	8	28	13
2005	0	12	45	8
2006	5	17	66	10
2007	6	23	69	10

**Tabelle 4: Altersinzidenz**



**Abbildung 8: Patienten nach Altersgruppen und Operationsjahr.**

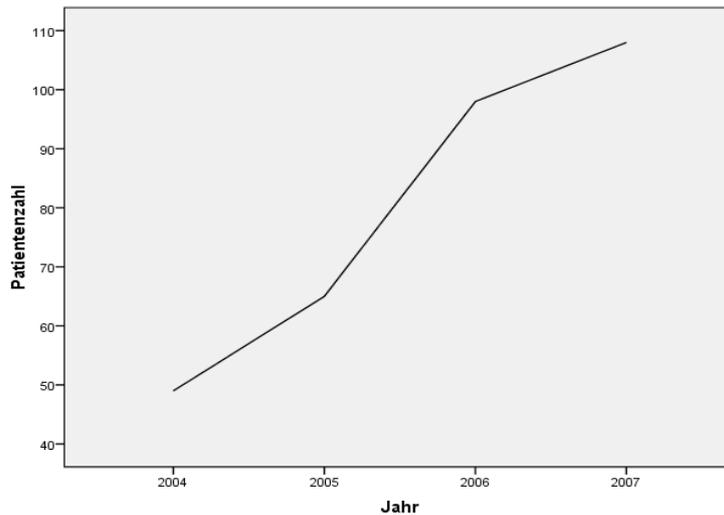
### 2.3.2 Anzahl der Patienten

Die über den Beobachtungszeitraum (2004 – 2007) operierten Patienten (n=320) verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Jahre.

	Anzahl der Patienten	Prozent
2004	49	15,3
2005	65	20,3
2006	98	30,6
2007	108	33,8
Gesamt	320	100,0

**Tabelle 5: Anzahl der Patienten**

Es kann eine deutliche, kontinuierliche Zunahme der Operationsfrequenz über den gesamten Beobachtungszeitraum festgestellt werden.



**Abbildung 9: Zunahme der Patientenzahl über die Jahre.**

### 2.3.3 Tumorlokalisierung bei Stanze

Bei sämtlichen Patienten erfolgte zur Diagnosesicherung präoperativ eine sonographisch gesteuerte, transrektale Prostatastanzbiopsie. Die Aufschlüsselung erfolgte nach der befallenen Seite der Prostata. Insgesamt konnte bei 19 Patienten aufgrund nur lückenhafter Dokumentation keine Lokalisation zugeordnet werden (5,9% des Gesamtkollektivs), so dass sich die unten aufgeführten Ergebnisse auf eine Gesamtzahl von 301 beziehen.

Bei insgesamt 120 Patienten waren die Stanzen auf beiden Seiten positiv, bei keinem Patienten auf beiden Seiten negativ.

Stanzen	Anzahl	% (n=320)	Gültige % (n=301)
Nur links positiv	100	31,3	33,2
Nur rechts positiv	81	25,3	26,9
Bds positiv	120	37,5	39,8
Bds negativ	0	0	0

**Tabelle 6: Stanzbiopsien**

Die Gesamtanzahl der positiven linken Stanzbefunde beträgt demnach 220, die der rechten positiven Befunde 201.

### 2.3.4 Digitale Untersuchung und Korrelation mit Biopsie

Jeder Patient wurde am Tag der stationären Aufnahme digital rektal untersucht. Hier wurde zwischen suspekt und nicht suspekt sowie zwischen der suspekten Seite (links/rechts) unterschieden. Bei zwei Patienten konnte das Ergebnis der digital rektalen Untersuchung nicht aus den Akten erhoben werden, bei einem fehlte die Angabe, bei dem zweiten lag ein Rektumverschluss bei Z.n. Rektumkarzinom vor. Die Auswertung bezieht sich entsprechend auf 318 Patienten.

Einen beidseitigen positiven Befund zeigten 63, einen beidseitigen negativen Befund 102 Patienten.

<b>DRU</b>	Anzahl	% (n=320)	Gültige % (n=318)
Nur links positiv	78	24,4	24,5
Nur rechts positiv	75	23,4	23,6
Bds. positiv	63	19,7	19,8
Bds. negativ	102	31,9	32,0

**Tabelle 7: Digital - rektale Untersuchung**

Insgesamt wurden 141 suspekte Befunde links und 138 suspekte Befunde rechts registriert.

<b>Links</b>		Stanze positiv		n
		ja	nein	
DRU positiv	ja	115	16	131
	nein	103	65	168
n		218	81	299

**Tabelle 8: Digital – rektale Untersuchung und Stanze links**

Hier ergibt sich eine Sensitivität von  $115/218=0,5275 \Rightarrow 52,8\%$ . Wir erwarten also, dass 52,8% der stanzbioptisch positiven Karzinomnachweise auch in der DRU als positiv erkannt werden.

Es ergibt sich eine Spezifität von  $65/81=0,8024 \Rightarrow 80,2\%$ . Hier erwarten wir, dass 80,2% der Patienten mit einem negativen bioptischen Befund auch in der DRU negativ sind.

Der positive prädiktive Wert ergibt sich aus  $115/131=0,8778 \Rightarrow 87,8\%$ . 87,8% der Patienten mit einer auffälligen DRU auf der linken Seite hatten ebenfalls ein positives bioptisches Ergebnis auf der entsprechenden Seite.

Der negative prädiktive Wert ergibt sich aus  $65/168=0,3869 \Rightarrow 38,7\%$ .

<b>Rechts</b>		Stanze positiv		n
		ja	nein	
DRU positiv	ja	106	19	125
	nein	94	80	174
n		200	99	299

**Tabelle 9: Digital – rektale Untersuchung und Stanze rechts**

Hier ergibt sich eine Sensitivität von  $106/200=0,53 \Rightarrow 53,0\%$ . Wir erwarten also, dass 53,0% der stanzbioptisch positiven Karzinomnachweise auch in der DRU als positiv erkannt werden.

Es ergibt sich eine Spezifität von  $80/99=0,8080 \Rightarrow 81,0\%$ .

Hier erwarten wir, dass 81,0% der Patienten mit einem negativen bioptischen Befund auch in der DRU negativ sind.

Der positive prädiktive Wert ergibt sich aus  $106/125=0,848 \Rightarrow 84,8\%$ .

84,8% der Patienten mit einer auffälligen DRU auf der rechten Seite hatten ebenfalls ein positives bioptisches Ergebnis auf der entsprechenden Seite.

Der negative prädiktive Wert ergibt sich aus  $80/174=0,4597 \Rightarrow 46,0\%$ .

### 2.3.5 Abbrüche

In 14 Fällen wurde intraoperativ die Indikation zum Operationsabbruch gestellt. Dies entspricht 4,4% des Gesamtkollektivs.

In 12 Fällen war ein deutlicher positiver LK Befall der Grund für den frühzeitigen Abbruch, dies entspricht 85,7% der gesamten Abbrecher. Hierbei waren bei neun Patienten die LK bds. positiv, bei zwei nur links und bei einem nur rechts positiv.

Bei einem Patienten lag eine ausgedehnte Blaseninfiltration bei negativem LK Status vor und bei einem Patienten führten die inoperablen anatomischen Verhältnisse (Adipositas per magna, ausgeprägter Symphysensporn, pelvine Narbenplatte bei zahlreichen Vor - OPs) zum technischen Operationsabbruch.

	Anzahl	% (n=320)	% / Jahr
2004 (n=49)	2	0,63	4%
2005 (n=65)	1	0,31	1,5%
2006 (n=98)	3	0,94	3%
2007 (n=108)	8	2,5	7,4%

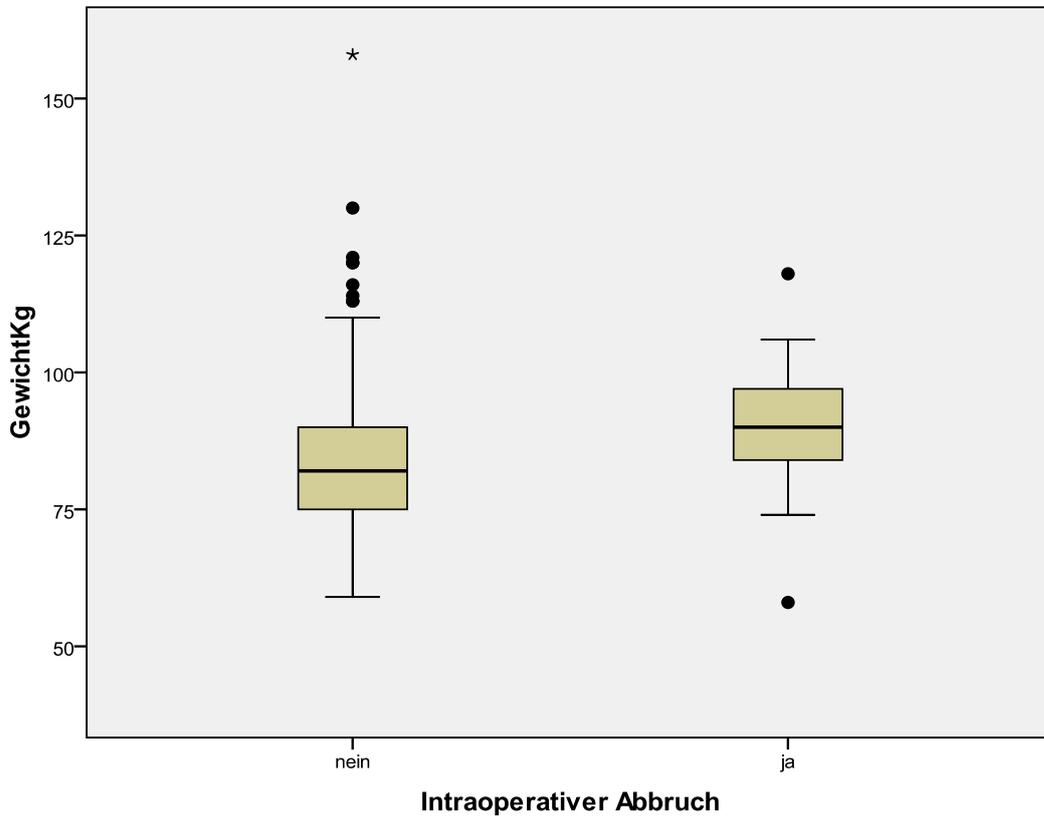
**Tabelle 10: Anzahl der Abbrüche**

Es konnte ein Zusammenhang zwischen den Abbrüchen und dem Gewicht der Patienten aufgezeigt werden. So betrug der Mittelwert des Körpergewichts bei den Abbrechern 90,29 Kg, bei den Nicht-Abbrechern dagegen 83,58 Kg.

Operationsabbruch	Mittelwert Kg	Standardabweichung	Median Kg	95% Konfidenzintervall
Ja	90,29	14,762	90,29	81,76 - 98,81
Nein	83,58	12,428	83,58	82,18 – 84,98

**Tabelle 11: Patientengewicht und Abbruch**

Folgendes Diagramm zeigt die Verteilung des Gewichts im zu vergleichenden Patientengut der Abbrecher und der nicht Abbrecher.



**Abbildung 10: Patientengewicht und Abbruch**

Nach dem Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Variablen ergibt sich ein p Wert von 0,032. Der adipöse Gewichtsstatus korreliert also signifikant mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines operativen Abbruchs.

Des Weiteren konnte ein assoziativer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Abbrüche und den präoperativ erhobenen PSA Werten aufgezeigt werden.

Operationsabbruch	Mittelwert (ng/ml)	PSA	Median (ng/ml)	PSA	95% Konfidenzintervall
Ja	29,08		11,70		9,34 – 48,76
Nein	11,64		7,69		8,13 – 15,15

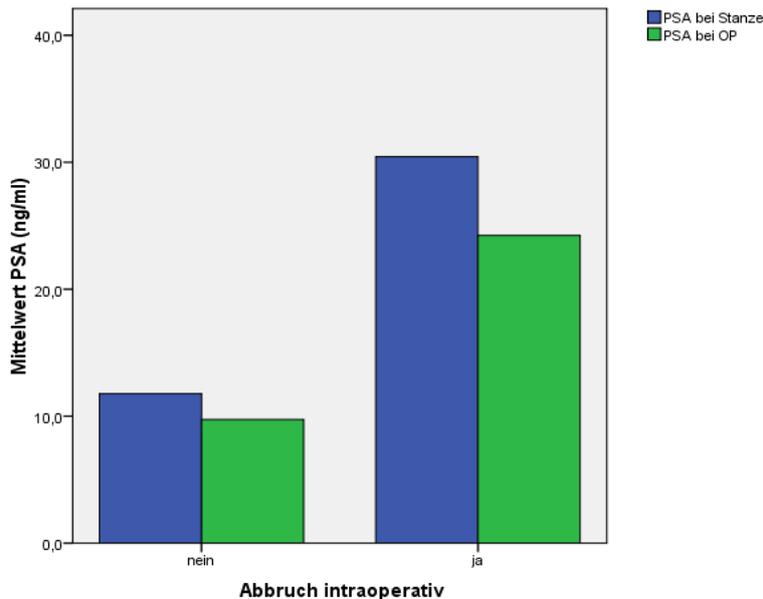
**Tabelle 12: PSA bei Stanze und Abbruch**

Hier ergibt sich beim Mann Whitney Test ein p Wert von 0,076 also ein schwach signifikanter Wert.

Operationsabbruch	Mittelwert PSA	Median PSA	95% Konfidenzintervall
Ja	24,23	13,10	5,30 - 43,16
Nein	9,71	7,70	8,86 – 10,56

**Tabelle 13: PSA bei Operation und Abbruch**

Hier ergibt sich beim Mann Whitney Test ein p Wert von 0,037m also ein signifikanter Wert.



**Abbildung 11: PSA – Werte und Abbruch**

### 2.3.6 Krankenhausaufenthalt

Die Liegedauer der Patienten betrug über den gesamten beobachteten Zeitraum im Median 12,0 Tage, der Mittelwert betrug 13,23 Tage. Der kürzeste KH Aufenthalt betrug 4 Tage (letaler Ausgang nach postoperativem Apoplex), der längste insgesamt 35 Tage.

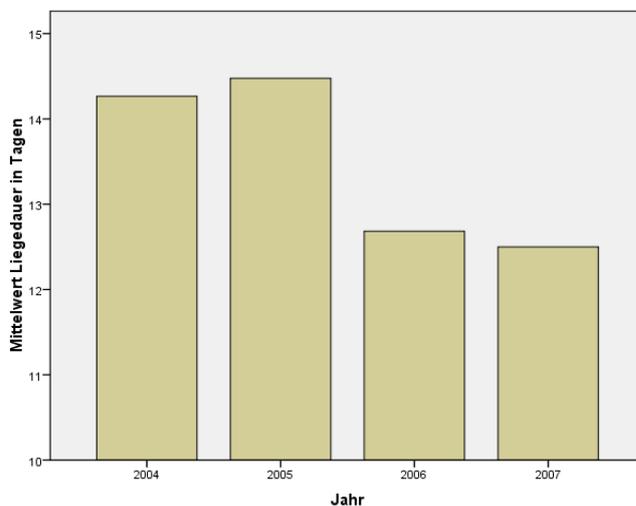
Insgesamt wurden 78 Patienten an einem Freitag aufgenommen. Diese Aufnahmen sind als vorstationär zu werten, die eigentliche Aufnahme der Patienten erfolgte hier immer erst am Sonntag.

Rechnet man bei allen Freitagsaufnahmen (nahmen über die beobachteten Jahre stetig zu) den Samstag und den prästationären Freitag aus der Liegedauer hinaus, so ergibt sich ein Median von 11,0 Tagen und ein Mittelwert von 12,71 Tagen.

Jahr	Prästationäre Freitagsaufnahme
2004	8
2005	19
2006	24
2007	27

**Tabelle 14: Prästationäre Aufnahmen**

Insgesamt ist über den beobachteten Zeitraum eine stetige Reduzierung der Liegedauer zu verzeichnen.



**Abbildung 12: Liegedauer**

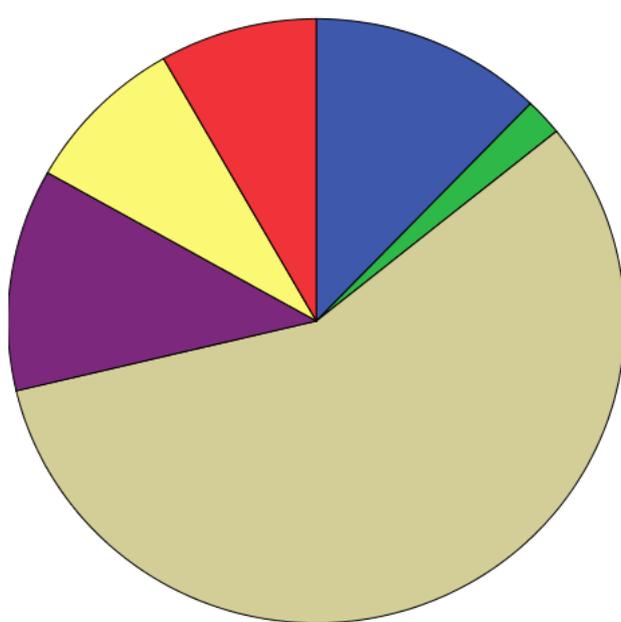
### 2.3.7 Tumorstadien

Ein extrakapsuläres Tumorwachstum wurde bei 28,7% der Patienten nachgewiesen. Die Abbrecher (insgesamt n=14) wurden hier ausgeklammert, so dass die Berechnungen mit einer Patientenzahl von n=303 durchgeführt wurden, da bei drei Patienten (=0,9%), (jeweils ein Patient im Jahr 2004/2006 und 2007) auch nach ausgedehnter immunologischen Nachuntersuchungen trotz histologisch - präoperativ stanzbioptisch eindeutigem Prostatakarzinomnachweis, im gesamten Prostatovesikulektomie - Präparat kein Karzinom mehr nachgewiesen werden konnte. In einer vergleichbaren Studie an 300 Patienten von M. Maffezzini<sup>55</sup> waren postoperativ an 4 (1,3%) Prostatovesikulektomie Präparaten kein Tumor mehr nachweisbar.

Nachfolgend eine Tabelle mit den endgültigen pathologisch definierten Tumorstadien der Prostatovesikulektomiepräparate. Insgesamt lag bei 216 Patienten (71,3%) ein organbeschränktes Tumorwachstum vor.

pT Stadium	Summe	Gültige % (n=303)	% auf n=320
2a	37	12,2	11,6
2b	6	2,0	1,9
2c	173	57,1	54,1
3a	36	11,9	11,2
3b	26	8,6	8,1
4	25	8,3	7,8

**Tabelle 15: Tumorstadien**



■ T2a  
■ T2b  
■ T2c  
■ T3a  
■ T3b  
■ T4

**Abbildung 13:  
Pathologisches  
Tumorstadium**

	2a	2b	2c	3a	3b	4
2004	6	2	21	12	3	2
2005	4	1	35	12	7	5
2006	13	2	56	6	7	10
2007	14	1	61	6	9	8
Summe	37	6	173	36	26	25

**Tabelle 16: pT Stadien nach Jahren**

**Jahr 2004**

pT Stadium	Summe	Gültige% (n=47)	% (n=49)
2a	6	12,8	12,2
2b	2	4,2	4,1
2c	21	44,7	42,9
3a	12	25,5	24,5
3b	3	6,4	6,1
4	2	4,3	4,1

**Tabelle 17: pT Stadien 2004****Jahr 2005**

pT Stadium	Summe	Gültige% (n=64)	% (n=65)
2a	4	6,3	6,2
2b	1	1,6	1,5
2c	35	54,7	53,8
3a	12	18,8	18,5
3b	7	10,9	10,8
4	5	7,8	7,7

**Tabelle 18: pT Stadien 2005****Jahr 2006**

pT Stadium	Summe	Gültige% (n=95)	% (n=98)
2a	13	13,7	13,3
2b	2	2,1	2,0
2c	56	58,9	57,1
3a	6	6,3	6,1
3b	7	7,4	7,1
4	10	10,5	10,2

**Tabelle 19: pT Stadien 2006**

## Jahr 2007

pT Stadium	Summe	Gültige% (n=100)	% (n=108)
2a	14	14,0	13,0
2b	1	1,0	0,93
2c	61	61,0	56,5
3a	6	6,0	5,6
3b	9	9,0	8,3
4	8	8,0	7,4

Tabelle 20: pT Stadien 2007

## 2.3.8 Prostata spezifisches Antigen

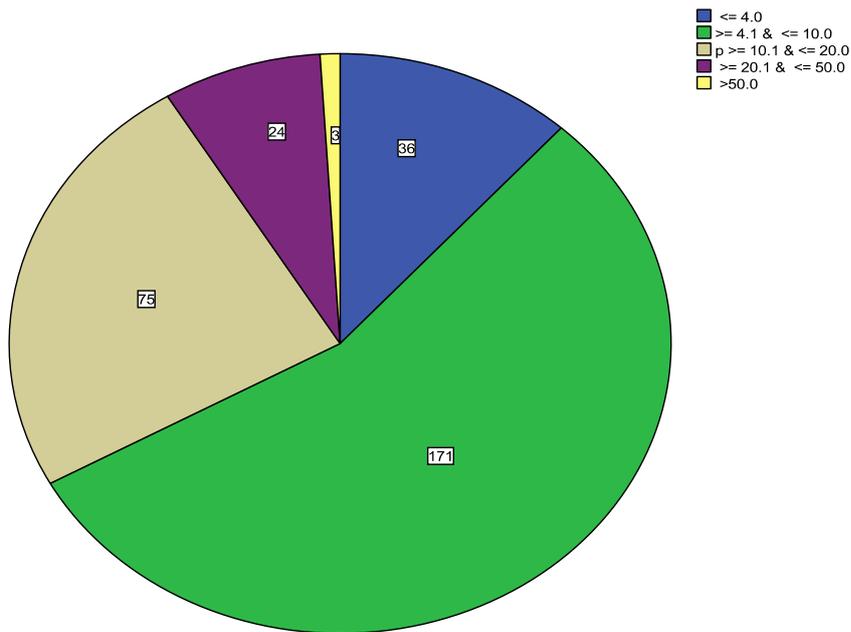
### 2.3.8.1 PSA bei Operation

Der präoperativ erhobene PSA Wert betrug bei 36 Patienten kleiner oder gleich 4,0 ng/ml, bei 171 zwischen 4,1 und 10,0 ng/ml, bei 75 zwischen 10,1 und 20,0 ng/ml, bei 24 zwischen 20,1 und 50 ng/ml und bei 3 Patienten über 50 ng/ml.

Insgesamt konnten bei 309 der 320 Patienten unmittelbar präoperative (bei stationärer Aufnahme erhobene) PSA Werte ausgewertet werden, bei 11 Patienten fehlten die entsprechenden Daten. Das Minimum der präoperativen PSA Werte wurde mit 0,2 ng/ml bei einem Patienten mit vorausgegangener Androgenblockade erhoben.

n= 309	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
	0,2	117	10,307	7,00

Tabelle 21: PSA (ng/ml) bei Operation



**Abbildung 14: PSA (ng/ml) Gruppen bei Operation**

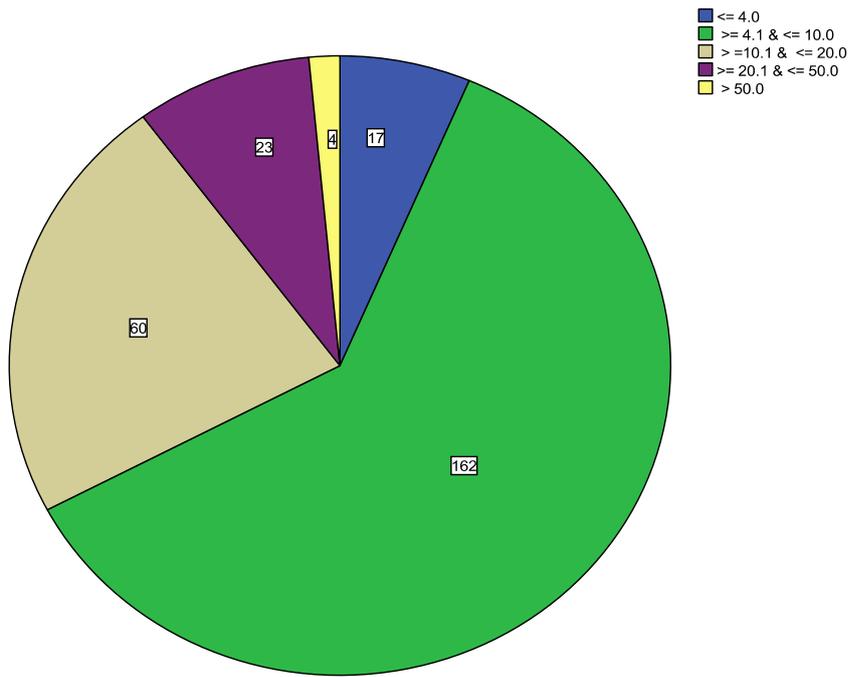
### 2.3.8.2 PSA bei Biopsie

In den allermeisten Fällen führte eine PSA Elevation zur stanzbiptischen Dignitätsabklärung, jedoch ist in den Unterlagen auch ein PSA Wert von 0,0 ng/ml zum Zeitpunkt der Biopsie dokumentiert, hier lag ein vom auswärtigen Urologen erhobener suspekter Tastbefund vor. Bei insgesamt 54 Patienten konnte bei nur lückenhafter Dokumentation der auswärtigen Befunde kein PSA Wert zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie dokumentiert werden.

Bei 17 Patienten betrug der PSA Wert, welcher schließlich zur Prostatastanze führte, kleiner oder gleich 4,0 ng/ml, bei 162 Patienten zwischen 4,1ng/ml und 10,0ng/ml, bei 60 Patienten zwischen 10,1ng/ml und 20,0ng/ml, bei 23 Patienten zwischen 20,1ng/ml und 50,0ng/ml und bei 4 Patienten über 50,0ng/ml.

n= 266	Minumim	Maximum	Mittelwert	Median
	0,0	119,9	11,032	7,885

**Tabelle 22: PSA (ng/ml) bei Stanze**



**Abbildung 15: PSA (ng/ml) Gruppen bei Stanze**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 PSA und Lymphknotenbefall

Bei 11 Patienten konnten aus den klinikeigenen Unterlagen keine Werte des PSA zum OP Zeitpunkt erhoben werden, hier lag die Dokumentation nur unvollständig vor. Bei einem Patienten wurde auf Wunsch des Betreffenden auf die Lymphadenektomie verzichtet, so dass in unten aufgeführter Statistik insgesamt 12 Patienten fehlen. Die Gesamtheit des betrachteten Kollektivs beträgt entsprechend 308 Patienten.

Die aufgeführte Tabelle zeigt die einzelnen PSA Gruppen in Zusammenhang mit den positiven Lymphknoten sowie den pathologisch gesicherten Tumorstadien.

PSA (ng/ml)	n total; (%)	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4	N+; (%)
0-4.0	36 (11,7)	7 (19)	0	17 (47)	1 (3)	6 (17)	0	4 (11), 2(5,5)
4.1-10.0	171 (55,5)	24 (14)	5 (3)	106 (62)	22 (13)	6 (4)	7 (4)	5 (3,0)
10.1-20.0	75 (24,4)	4 (5)	1 (1)	38 (50)	8 (11)	9 (12)	9 (12)	9 (12)
20.1-30.0	18 (5,8)	0	0	6 (33)	1 (6)	4 (22)	6 (33)	7 (38,9)
30.1-40.0	5 (1,6)	0	0	2 (40)	1 (20)	0	1 (20)	2 (40)
40.1-50.0	1 (0,32)	0	0	0	0	0	1 (100)	0 (0)
>50.0	3 (1)	0	0	0	0	0	1 (33)	3 (100)

**Tabelle 23: PSA bei OP mit Lymphknotenbefall und Tumorstadium**

Insgesamt wurde bei 36 Patienten präoperativ ein PSA Wert von kleiner oder gleich 4,0ng/ml nachgewiesen.

Bei dieser Patientengruppe kam es bei vier Patienten zum positiven Lymphknotenbefund, dies entspricht 11%. Unter diesen 4 LK positiven Patienten war ein Patient der vor der OP eine Radiatio erhielt und einer der präoperativ mit antiandrogender Medikation behandelt wurde. Lässt man diese Patienten im Wissen der PSA - senkenden Wirkung der Antiandrogenblockade und der Radiatio beiseite, so sind es nur noch zwei Patienten mit positiven Lymphknoten in dieser Gruppe ( $\cong$  5,5%).

Es konnte bei fünf Patienten dieser PSA Gruppe kein pT Stadium zugeordnet werden. Hier lag zweimal nach vollständiger histologischer Aufarbeitung mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchung kein Karzinom mehr vor, zweimal

erfolgte bei Lymphknoten - Positivität und intraoperativer T4 Situation der Abbruch der Operation, und einmal lag ein technischer OP – Abbruch vor.

Die klinisch - intraoperativen T4 Situationen sind in oben aufgeführter Tabelle nicht erwähnt, da ausschließlich die pT, also die histologisch gesicherten Stadien aufgeführt wurden.

Bei 171 Patienten lag ein PSA Wert zwischen 4,1ng/ml und 10,0ng/ml vor. Bei 170 Patienten konnte ein pT Stadium zugeordnet werden, bei einem erfolgte der Operationsabbruch.

Bei 75 Patienten lag ein PSA Level von 10,1ng/ml bis 20,0ng/ml vor, hier konnten sechs Patienten keinem pT Stadium zugeordnet werden, im einzelnen waren dies fünf Operationsabbrüche und ein postoperativ im Präparat nicht mehr nachweisbares Karzinom.

In die Gruppe der Patienten mit einem PSA zwischen 20,1ng/ml und 30,0ng/ml fielen 18 Patienten, davon konnte bei einem aufgrund eines Operationsabbruchs kein pT Stadium zugeordnet werden.

Fünf Patienten fielen in die PSA Gruppe von 30,1ng/ml bis 40,0ng/ml, bei einem erfolgte der Operationsabbruch.

Nur ein Patient war in der Gruppe zwischen 40,1ng/ml und 50,0ng/ml, hier lag eine pathologisch gesicherte T4 Situation vor.

Bei den drei Patienten mit einem PSA über 50,0ng/ml kam es bei zwei Patienten zu einem Operationsabbruch. Alle drei Patienten waren mit karzinominfilierten Lymphknoten befallen (100%).

Insgesamt zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem PSA Wert und der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoteninvasion.

## 3.2 Gleason Score

### 3.2.1 Präoperativ

Insgesamt lag bei 4 Patienten keine histopathologisch präoperative Klassifizierung des Gleason Scores vor. Bei zwei Patienten konnten trotz aller Bemühungen nicht die Stanz – Histologien angefordert werden, bei zwei lagen eine Zytologie und keine Stanzbiopsie vor, so dass lediglich die Bestimmung des Gratings, jedoch nicht des Gleason Scores möglich war. Bei den fehlenden präoperativen Histologien handelte es sich postoperativ um einen Gleason 8 sowie um drei Gleason 5 Befunde.

Das Patientengut beträgt somit bezüglich der präoperativen Gleason Auswertung 316 Patienten.

	GI2	GI3	GI4	GI5	GI6	GI7	GI8	GI9	GI10
Summe	1	3	28	59	126	75	17	7	0
Rel % (n=316)	0,3	0,9	8,9	18,7	39,9	23,7	5,4	2,2	0
Abs.% (n=320)	0,3	0,9	8,8	18,4	39,4	23,4	5,3	2,2	0

**Tabelle 24: Gleason Score im Stanzmaterial**

Unten aufgeführte Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen dem stanzbiopsisch gesicherten Gleason Score, dem pT Stadium sowie den Befunden der positiven Lymphknoten.

Gleason	n (%)	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4	N+; (%)
2	1 (0,3)	0	0	1 (100)	0	0	0	0
3	3 (0,9)	0	0	3 (100)	0	0	0	0
4	28 (8,9)	6 (21)	0	16 (57)	2 (7)	1 (4)	1 (4)	0
5	59 (18,7)	5 (8)	0	42 (71)	6 (10)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
6	126 (39,9)	14 (11)	5 (4)	75 (60)	12 (10)	5 (4)	11 (9)	9 (7)
7	75 (23,7)	9 (12)	1 (1)	31 (41)	14 (19)	9 (12)	6 (8)	13 (17)
8	17 (5,4)	2 (12)	0	3 (18)	0	4 (24)	4 (24)	7 (41)
9	7 (2,2)	0	0	1 (14)	1 (14)	4 (57)	1 (14)	3 (43)
10	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabelle 25: Gleason Score bei Stanze mit Tumorstadium und N+ Stadium**

### 3.2.2 Postoperativ

Bei 17 Patienten konnten keine Gleason Scores anhand eines Prostatovesikulektomiepräparates gewonnen werden (5,3%).

Hierbei handelte es sich in 14 Fällen um die abgebrochenen Operationen in deren Folge kein Präparat zur histologischen Aufarbeitung zur Verfügung stand, in drei Fällen konnte auch nach aufwendigen immunhistologischen Zusatzuntersuchungen am Prostatektomiepräparat trotz vorausgegangener bioptischer Karzinomsicherung (in den Stanzen eindeutiger Nachweis jeweils eines Gleason 4,5 und 6) kein Tumor mehr nachgewiesen werden.

Unten aufgeführte Tabelle zeigt die Verteilung der einzelnen Gleason Scores am Prostatektomiepräparat bei einer Patientenzahl von insgesamt 303.

	GI2	GI3	GI4	GI5	GI6	GI7	GI8	GI9	GI10
Summe	0	2	30	106	77	61	23	4	0
Rel.%		0,7	9,8	34,6	25,2	19,9	7,5	1,3	
Abs.%		0,6	9,4	33,1	24,1	19,1	7,2	1,2	

**Tabelle 26: Gleason Score des Präparates**

Der Vergleich zwischen den präoperativ mittels Stanze gewonnenen und den am endgültigen Prostatektomie Präparat nachgewiesenen Gleason Scores zeigt eine deutliche präoperative Rechtsverschiebung in Richtung der schlechter differenzierten Scores.

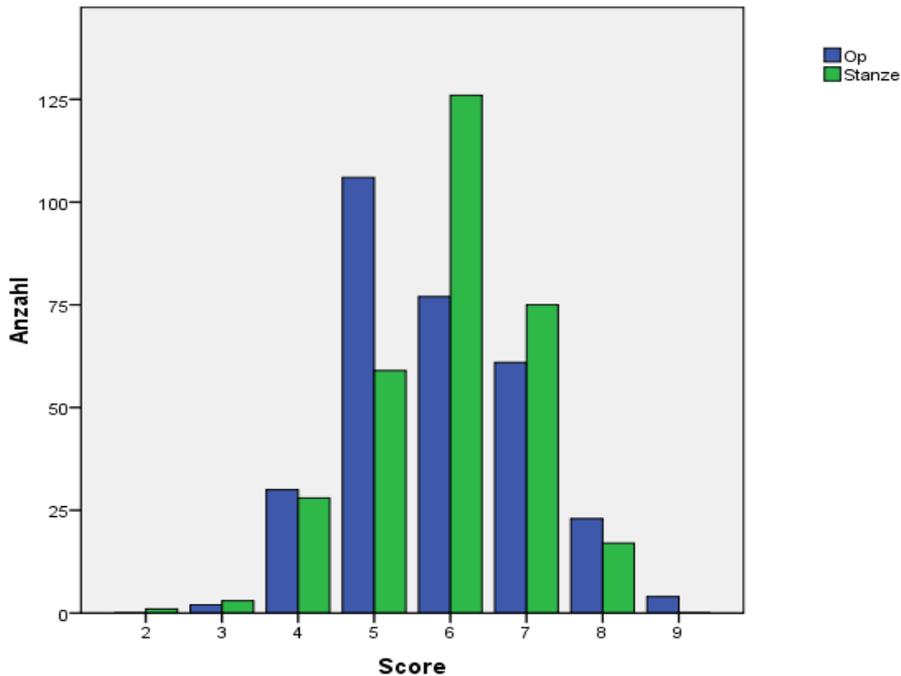


Abbildung 16: Gleason Score bei Stanze und OP

### 3.3 Seitenverhältnis zwischen Biopsie und Präparat

Unten aufgeführte Vierfeldertafel zeigt den Zusammenhang zwischen den in der Stanzbiopsie gesicherten positiven Karzinom - Befunden und den schließlich histologisch im Prostatektomie Präparat nachgewiesenen positiven Karzinombefunden.

#### Linke Seite

Tumornachweis im RPE -Präparat links	Stanze links	
	Positiv	negativ
Positiv	203	56
Negativ	5	23

Tabelle 27: Stanze und OP Präparat links

#### Rechte Seite

Tumornachweis im RPE -Präparat rechts	Stanze rechts	
	Positiv	negativ
Positiv	185	75
Negativ	4	23

Tabelle 28: Stanze und OP Präparat rechts

## Beidseits

Tumornachweis im RPE –Präparat beidseits	Stanze beidseits	
	Positiv	negativ
Positiv	109	0
Negativ	1	0

Tabelle 29: Stanze und OP Präparat beidseits

### 3.4 Risikoprofil

Da ein klinisches Staging des T - Stadiums präoperativ mit Hilfe eines geeigneten bildgebenden Verfahrens in unserem Haus nicht routinemäßig erfolgte, wurden zur Einteilung in die einzelnen Risikogruppen der Gleason - Score und der PSA - Wert herangezogen.

In der „Niedrig – Risiko“ - Gruppe oder auch die „Low Risk“ - Gruppe der Prostatakarzinome werden Patienten mit einem PSA <10ng/ml und einem Gleason Score  $\leq 6$  zusammengefasst.<sup>123</sup>

Insgesamt können 152 Patienten der low risk Gruppe zugeordnet werden, unten aufgeführt sind 151, da bei einem Patienten auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten auf die Lymphadenektomie verzichtet wurde.

In der intermediären Risikogruppe werden alle Patienten zusammengefasst, die einen Gleason Score von 7 und einen PSA - Bereich zwischen 10 und 20 ng/ml aufweisen.

In der „High Risk“ - Gruppe werden Patienten zusammengefasst mit Gleason Score >7 und PSA > 20 ng/ml.

Wie man unten aufgeführter Tabelle entnehmen kann, konnten insgesamt nur 169 von 320 Patienten (=52,8%) eindeutig einer Risikogruppe zugeordnet werden, die restlichen fielen entweder mit einem oder mehreren Parametern aus dem oben aufgeführten Schema.

Unten aufgeführte Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikogruppen und dem Nachweis von positiven Lymphknoten.

	pN negativ	pN positiv	Summe
Low risk	149	2	151
Int. risk	12	3	15
High risk	1	2	3

**Tabelle 30: Risikogruppen**

Das Risiko einen positiven Lymphknotenbefund zu haben, ist mit steigender Risikogruppe deutlich erhöht. Hier ergibt sich mit dem Fisher Test ein hoch signifikantes p von <0,001.

### 3.5 Lymphknoten

#### 3.5.1 Entfernte Lymphknoten

Insgesamt wurden 4711 Lymphknoten bei allen Lymphadenektomien entfernt. Der Mittelwert betrug 14,77 LK/Operation, der Median 13,0/Operation. Das Minimum betrug 3, das Maximum 41 entfernte Lymphknoten. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der entfernten LK vom Jahr 2006 auf das Jahr 2007. Bei einem Patienten wurde auf ausdrücklichen eigenen Wunsch auf eine Lymphadenektomie verzichtet, so dass den nachfolgenden Auswertungen ein n=319 zu Grunde liegt.

	n	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Lymphknoten	319	3	41	4711	14,77	13,00	7,217

**Tabelle 31: Lymphknoten gesamt**

	n	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Lymphknoten (2004)	49	3	25	586	11,96	12,00	4,118

**Tabelle 32: Lymphknoten 2004**

	n	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Lymphknoten (2005)	65	5	24	690	10,62	10,00	3,613

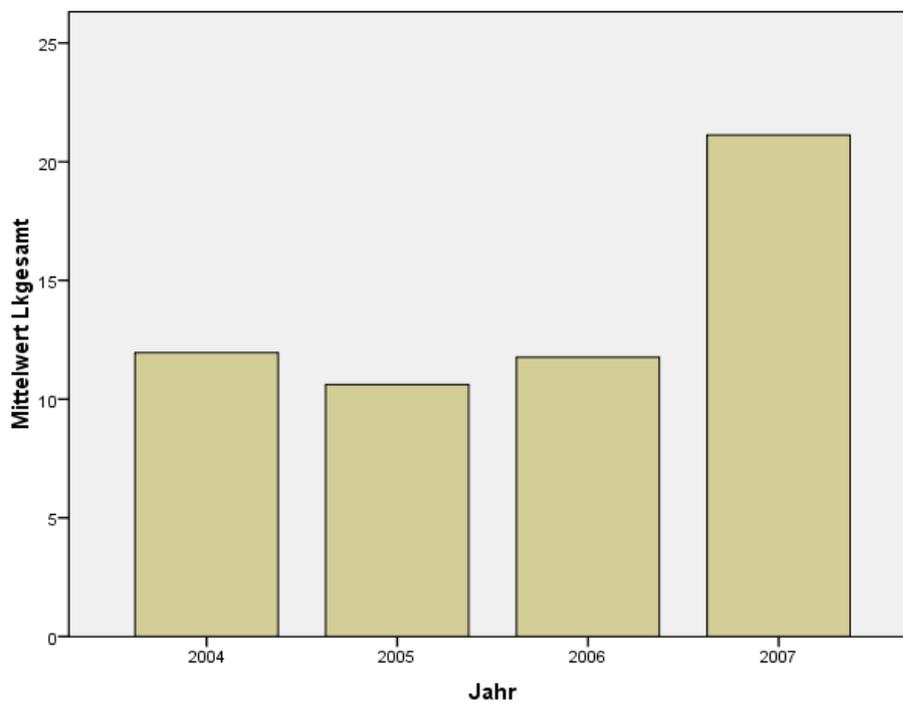
**Tabelle 33: Lymphknoten 2005**

	n	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Lymphknoten (2006)	98	6	21	1153	11,77	11,50	3,431

**Tabelle 34: Lymphknoten 2006**

	n	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Lymphknoten (2007)	107	4	41	2282	21,33	20,00	7,997

**Tabelle 35: Lymphknoten 2007**



**Abbildung 17: Mittelwert der entfernten Lymphknoten**

### 3.5.2 Lymphknotenmetastasen

Bei 16 Patienten zeigten sich LK - Metastasen beidseits. Bei sechs Patienten nur links und bei 11 nur rechts.

Insgesamt waren also 33 Patienten (10,3%) von Lymphknoteninvasion betroffen.

Unten aufgeführten Tabellen zeigen die Anzahl der positiven Lymphknoten und den entsprechenden intraoperativen Schnellschnittbefund.

Links:	SS negativ		SS positiv
	Nicht untersucht	übersehen	
Iliacal/obturatorisch	10	2	12
A. iliaca externa	0	0	1
parasakral	0	0	1

**Tabelle 36: Schnellschnittuntersuchung links**

Rechts:	SS negativ		SS positiv
	Nicht untersucht	übersehen	
Iliacal/obturatorisch	8	1	18
A. iliaca externa	2	0	
parasacral	0	0	

**Tabelle 37: Schnellschnittuntersuchung rechts**

Unter den im SS nicht untersuchten und im Nachhinein positiven LK war eine Mikrometastase (ca. 1mm) unter den iliacal/obturatorisch rechtsseitigen - LK.

Insgesamt wurden 20 positive LK bei der Schnellschnittuntersuchung nicht untersucht und der intraoperative Befund als negativ bewertet, drei wurden zwar aufgearbeitet, der Befall aber nicht erkannt, bei 32 war der SS Befund positiv.

### **3.6 Lymphozelen**

Bei der radikalen Prostatovesikulektomie werden in unserer Abteilung sämtliche Lymphknoten in oben aufgeführten Gebieten in der erweiterten Technik auf das Genaueste entfernt. Die Unterbindung der Lymphbahnen erfolgt mit Clips aus Titan und, sofern dies mit der „nerve-sparing“ Technik vereinbar ist, zusätzlich durch Verwendung einer bipolaren Strompinzette.

Postoperativ beinhaltet der Standard der Patientenversorgung zweitägige sonographische Kontrollen. Diese werden ab dem zweiten postoperativen Tag durchgeführt. Neben der Kontrolle der korrekten Harnabflussverhältnisse wird hierbei insbesondere auf die evtl. Entwicklung einer Lymphozele im lymphadenektomierten Gebiet geachtet.

Bei Auftreten einer Lymphozele wird diese mit einem Volumenmessverfahren mittels Sonographie ausgemessen. Die aufgetretenen Lymphozelen wurden nach der aufgetretenen Seite (links; rechts, bds.), ihrer klinischen Symptomatik (symptomatisch - klinisch manifest durch Druckgefühl pelvin, Blasenverdrängung nach DK - Entfernung und asymptomatisch) und ihrer sonographisch vermessenen Größe unterteilt (kleiner als 50 ml; zwischen 50 und 100 ml; über 100 ml).

Insgesamt traten 97 (30,31%) Patienten mit einer postoperativen Lymphozele auf.

Simultan bds. manifestierten sich 26 Lymphozelen, 13 davon waren bds. asymptomatisch, 10 bds. symptomatisch, zwei nur links symptomatisch und eine nur rechts symptomatisch.

#### **3.6.1 Lymphozelen links**

Insgesamt traten bei den 320 untersuchten Patienten 66 Lymphozelen ( $\cong$  20,62%) auf der linken Seite auf, 44 ( $\cong$  13,75%) davon klinisch asymptomatisch und nur durch die Sonographie darzustellen und 22 ( $\cong$  6,9%) klinisch symptomatisch in Form von Druckgefühl im Unterbauch oder Kontinenzproblemen durch Blasenverdrängung.

Unten aufgeführte Tabelle gibt eine Übersicht über die Aufteilung der linken Lymphozelen nach Größe, ungeachtet der klinischen Symptomatik.

	n	Prozent
<50ml	37	11,6
50ml-100ml	12	3,8
>100ml	17	5,3

**Tabelle 38: Lymphozelen gesamt links**

Von den linksseitig aufgetretenen Lymphozelen waren nur 22 auch klinisch symptomatisch. Die klinische Symptomatik korrelierte deutlich mit der Größe der Lymphozele. Je größer die Lymphozele, desto eher zeigte sich eine klinische Symptomatik.

Lymphozelengröße links	Anzahl
< 50ml	2
50ml-100ml	5
>100ml	15

**Tabelle 39: Lymphozelen symptomatisch links**

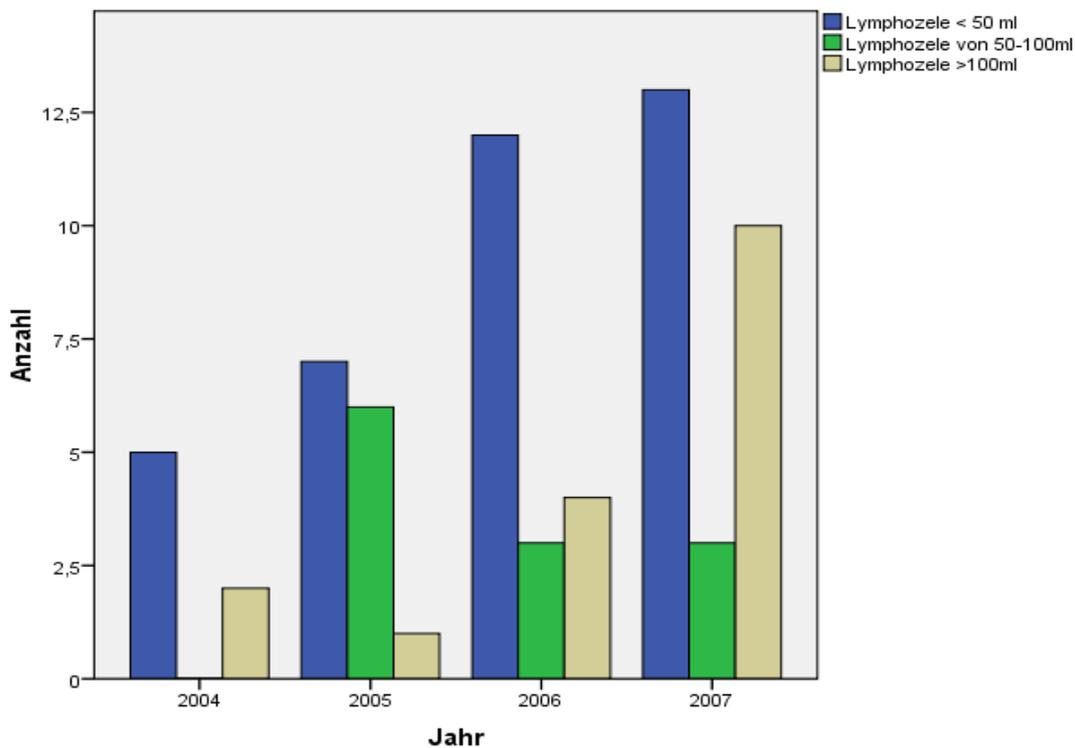
Insgesamt waren 44 der Lymphozelen der linken Seite klinisch asymptomatisch. Die meisten dieser Lymphozelen waren klein. Hier zeigte sich identischer Zusammenhang zwischen der Größe und der klinischen Asymptomatik. Je kleiner die Lymphozele, desto eher waren diese klinisch nicht relevant.

Lymphozelengröße links	Anzahl
< 50ml	35
50-100ml	7
>100ml	2

**Tabelle 40: Lymphozelen asymptomatisch links**

Jahr	< 50ml	50- 100ml	>100ml	asymptomatisch	symptomatisch	Summe
2004	5	0	2	4	3	7
2005	7	6	1	11	3	14
2006	12	3	4	15	4	19
2007	13	3	10	14	12	26

**Tabelle 41: Lymphozelen links über die Jahre**



**Abbildung 18: Lymphozelen links über die Jahre**

### 3.6.2 Lymphozelen rechts

Insgesamt traten auf der rechten Seite 57 ( $\cong 17,8\%$ ) Lymphozelen auf, 35 ( $\cong 10,93\%$ ) waren asymptomatisch und 22 ( $\cong 6,9\%$ ) waren symptomatisch.

Unten aufgeführte Tabelle gibt eine Übersicht über die gesamten Lymphozelen der rechten Seite nach Größe aufgeschlüsselt.

	n	Prozent
<50ml	30	9,4
50-100ml	11	3,4
>100ml	16	5,0

**Tabelle 42: Lymphozelen gesamt rechts**

Von den 57 Lymphozelen rechts waren 35 asymptomatisch, 22 klinisch symptomatisch. Auch hier deutlicher Zusammenhang zwischen der Größe der Lymphozelen und der klinischen Relevanz.

Lymphozelengröße rechts	Anzahl
<50ml	1
50-100ml	6
>100ml	15

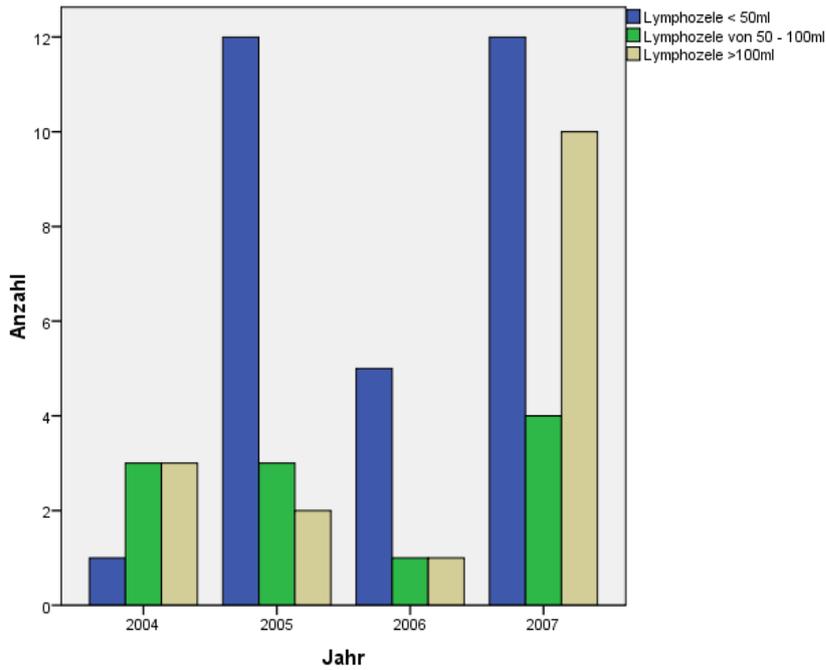
**Tabelle 43: Lymphozelen symptomatisch rechts**

Lymphozelengröße rechts	Anzahl
<50ml	29
50-100ml	5
>100ml	1

**Tabelle 44: Lymphozelen asymptomatisch rechts**

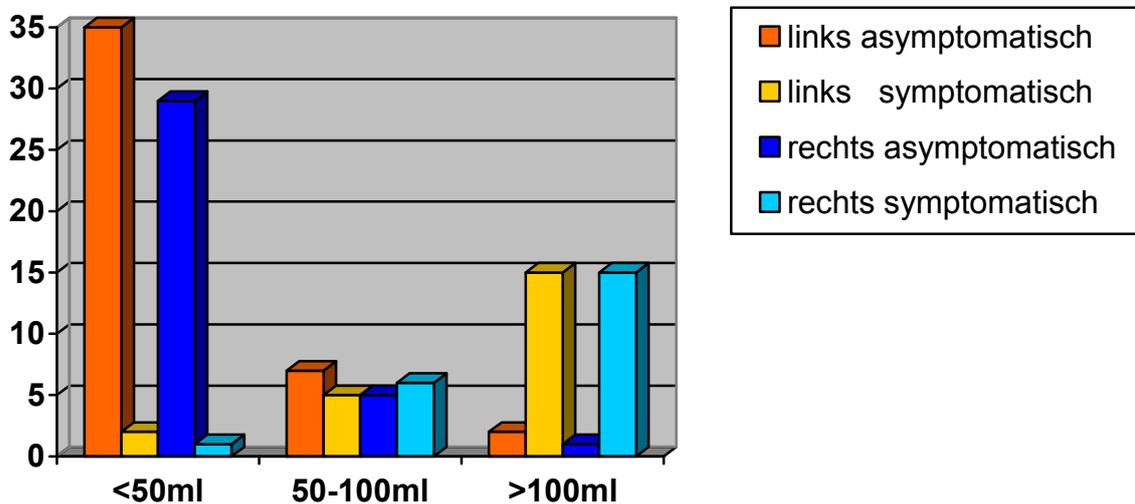
Jahr	< 50ml	50- 100ml	>100ml	asymptomatisch	symptomatisch	Summe
2004	1	3	3	4	3	7
2005	12	3	2	13	4	17
2006	5	1	1	5	2	7
2007	12	4	10	13	13	26

**Tabelle 45: Lymphozelenverteilung rechts über die Jahre**



**Abbildung 19: Lymphozyten rechts über die Jahre**

Folgendes Diagramm zeigt die klinische Symptomatik in Korrelation mit der Lymphozytengröße für beide Seiten.



**Abbildung 20: Lymphozyten nach Größe und Symptomatik**

### 3.6.3 Intervention

Aufgrund der postoperativ aufgetretenen Lymphozelen (LZ) wurden je nach Größe und klinischer Relevanz der Lymphozele drei verschiedene Interventionen durchgeführt.

Diese waren die einmalige LZ - Punktion, die Punktion der LZ mit anschließender simultaner Drainageneinlage sowie die Fensterung der LZ. Insgesamt wurden 48 LZ - Punktionen durchgeführt. Hier zeigt sich eine signifikante Zunahme der Punktionen mit zunehmender LZ - Größe. In 36 Fällen wurde über den gleichen Punktionskanal eine Drainage eingebracht. In sieben Fällen wurde die LZ durch einen erneuten operativen Eingriff gefenstert.

Diese Revisionen betrafen vornehmlich die großen LZ.

	Punktion	Drainage	Fensterung
<50ml	11	8	0
50-100ml	10	5	1
>100ml	27	26	6
Summe	48	39	7

**Tabelle 46: Intervention bei Lymphozelen**

	Punktion gesamt	Nur Punktion	einseitig	Bds.
<50ml	11	3	7	2
50-100ml	10	5	6	2
>100ml	27	1	19	4
Summe	48	9	32	8

**Tabelle 47: Punktionen**

Insgesamt wurden ungeachtet ihrer Größe 48 Lymphozelen punktiert, 32 waren einseitiger Lokalisation, 8 waren beidseits, gehen also in die Statistik mit einer Anzahl von 16 ein. Da im Falle einer Drainageneinlage diese immer durch eine vorausgehende Punktion eingelegt wurden, ergibt sich aus der Differenz der Punktionen und der Drainageanzahl die Anzahl der Lymphozelen, die nur einmalig abpunktiert wurden, und bei denen auf die Einlage einer Drainage verzichtet wurde.

	Drainagen	Einseitig	bds.
<50ml	8	6	1
50-100ml	5	3	1
>100ml	26	18	4
Summe	39	27	6

**Tabelle 48: Drainagen**

	Fensterungen	Einseitig	bds.
<50ml	0	0	0
50-100ml	1	1	0
>100ml	6	0	3
Summe		1	3

**Tabelle 49: Fensterungen**

Bei den stattgehabten 7 Revisionen bei Lymphozelen in Form einer Lymphozelenfensterung handelte es sich bei 3 Fällen um eine beidseitige Manifestation und nur in einem Fall um eine einseitige.

Insgesamt wurden 74% der aufgetretenen Lymphozelen mit einem der oben aufgeführten Interventionen therapiert, 26% waren nicht therapiebedürftig.

### **3.7 R - Situation**

Man unterscheidet drei mögliche chirurgisch erreichbare Resektionssituationen:

1. R0 beschreibt einen durchgehend tumorfreien Resektionsrand am Prostatovesikulektomiepräparat, also die sichere komplette Entfernung des Karzinoms.
2. R1 beschreibt das Auffinden eines Tumors im Resektionsrand, welcher mikroskopisch gesichert werden kann.
3. Rx einen histopathologisch nicht eindeutig negativen Resektionsrand (z.B. positiver Resektionsrand, bei negativem Nachresektat an der gleichen Stelle).

Ein wichtiger postoperativer onkologischer Qualitätsparameter ist die Rate der stadienspezifischen R1 - Resektionen, der sogenannten „positive margins“<sup>124</sup>.

Diese sollte für alle organbegrenzten Tumorstadien also  $\leq$  pT2c maximal 10% betragen und stellt ein wichtiges Qualitätsmerkmal für DKG zertifizierte Prostatazentren dar.

Die gesicherte positive R1 - Rate in unserem untersuchten Patientenkollektiv betrug für die organbegrenzten Karzinome 4,6% ( $10/216=0,046$ ). Hier stellte sich am durch den Pathologen untersuchten Präparat ein Tumor randbildend dar. In 13 Fällen lag eine Rx Situation vor.

Nimmt man alle Rx - Resektionen hinzu, so ergibt sich eine Rate von 10,6% ( $23/216= 0,1064$ ).

Von uns wurden die Rx Situationen ebenso wie von Lepor<sup>53</sup> als R0 - Situationen gewertet, so dass wir insgesamt 4,6% positive Schnittränder vorweisen können.

Betrachtet man die Gesamtzahl der R1 - Situationen ungeachtet des Tumorstadiums so ergibt sich eine Rate von 13,7%.

Folgend sind die Resektionsergebnisse einzeln nach pathologischem Tumorstadium aufgeschlüsselt.

	pT2a		pT2b		pT2c	
R1	0	0%	0	0%	10	5,8%
Rx	1	3%	1	17%	11	6,4%
R0	36	97%	5	83%	152	87,9%
Total:	37	100%	6	100%	173	100%

**Tabelle 50: R - Situation bei organbegrenztem Tumorwachstum**

Hier fällt auf, dass im Stadium pT2 nur pT2c Stadien R1 Resektionen hatten.

Von den 10 R1 Resektionen in diesem Tumorstadium waren nur bei zwei (20%) Patienten die Stenzen auf der entsprechenden Seite negativ, was zu einer R1 Situation bei falsch negativer Annahme und folgender Nerve – Sparing Technik auf entsprechender Seite geführt haben könnte.

Bei den 11 Rx Resektionen war dies bei drei (27%) Patienten der Fall.

	pT3a		pT3b		pT4	
R1	5	13,9%	4	15,4%	23	92%
Rx	6	16,7%	4	15,4%	0	0%
R0	25	69,4%	18	69,2%	2	8%
Total:	36	100%	26	100%	25	100%

**Tabelle 51: R - Situation bei organüberschreitenden Tumorwachstum**

### **3.8 Mortalität**

Im gesamten Patientenkollektiv verstarb ein Patient in der zweiten postoperativen Nacht an einem A. cerebri media - Infarkt. Dies entspricht einer Mortalität von 0,31% (1/320 = 0,00312). Dieser Patient wurde 2004 operiert. In diesem Operationsjahr bekam jeder Patient noch im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Vorbereitung einen zentralen Venenkatheter. Bei besagtem Patienten lag eine bds. Stenose der Aa. carotis internae vor, was postoperativ zum Infarkt führte.

### **3.9 Thrombosen**

Insgesamt kam es bei sechs Patienten zu Thrombosen (1,9%), ein Patient dieser sechs entwickelte eine beidseitige zentrale Lungenembolie.

Thrombose	Lymphozele	OP Datum	TH Diagnose	Sonstiges
Becken links	≤50ml links	14.05.07	16.06.07	Zentrale LE
Becken links	50-100ml links u. rechts	15.06.05	23.06.05	
Becken rechts	>100ml rechts	27.10.05	28.10.05	
Unterschenkel links	keine	24.02.04	05.03.04	
Unterschenkel rechts	keine	02.10.06	23.10.06	
Becken links	keine	20.10.06	03.11.06	

**Tabelle 52: Thrombosen/Lymphozelen**

Mit einem p - Wert von 0,885 für die rechte und einem p - Wert von 0,147 für die linke Seite ergab sich statistisch keinerlei Zusammenhang zwischen dem simultanen Auftreten einer Thrombose und einer Lymphozele auf der ipsilateralen Seite.

### **3.10 Lungenembolien**

Es traten insgesamt vier Lungenembolien auf. Allesamt waren nicht fulminant und wurden bei leicht aufgetretener Dyspnoe CT morphologisch gesichert. Dies entspricht 1,25%.

### **3.11 Hämatom/Revision**

13 Patienten entwickelten im weiteren postoperativen Aufenthalt ein pelvines Hämatom. Dies entspricht 4,0% der Patienten.

Es traten sieben beidseitig pelvin gelegene Hämatome auf, von denen sechs revidiert werden mussten. Nur links traten vier auf (Revisionsrate 100%), nur rechts waren es zwei (Revisionsrate 100%). Insgesamt wurde bei 12 Patienten die Indikation zur erneuten operativen Revision gestellt ( $\cong$ 3,8%).

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der offen revisionspflichtigen Patienten bezogen auf die einzelnen Jahre.

Jahr	Patienten	Revision	%
2007	108	3	2,8
2006	98	4	4,0
2005	65	4	6,1
2004	49	1	2,0

**Tabelle 53: Revisionsrate**

### **3.12 Transfusionsrate**

Eine Bluttransfusion in Form von allogenen Erythrozytenkonzentraten (EK) erhielten von den 320 Patienten 16 ( $\cong$  5,0%).

Übersicht über die Anzahl an allogenen Bluttransfusionen:

Jahr	Patienten	EK`s	%
2007	108	1	0,9
2006	98	2	2,0
2005	65	6	9,2
2004	49	7	14,3

**Tabelle 54: Bluttransfusionen allogene**

Kein Patient erhielt vier EK, ein Patient erhielt sechs. (Range 1-6). Im Mittel wurden pro transfusionspflichtigen Patienten 1,14 EK`s gegeben.

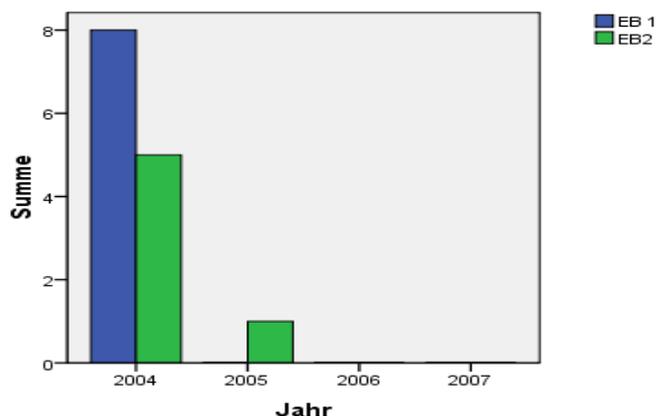
Jedem Patienten wurde präoperativ die Möglichkeit einer Eigenblutspende eingeräumt.

Übersicht über die Anzahl der Eigenblutspenden:

Eigenblut	2004	2005	2006	2007	Total
1	8	0	0	0	8
2	5	1	0	0	6
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
>4	0	0	0	0	0

**Tabelle 55: Bluttransfusionen Eigenblut**

Hier ist in Übereinstimmung mit der allogenen EK Gabe ebenfalls eine abnehmende Häufigkeit über die Jahre festzustellen.



**Abbildung 21: Bluttransfusionen**

### 3.13 Verweildauer Dauerkatheter

In diese Auswertung wurden alle radikal operierten Patienten ohne den Sterbefall (1) und ohne die Abbrecher (14) einbezogen, so dass sich eine Gesamtzahl von 305 Patienten ergibt.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Liegedauer DK (n=305)	6	37	9,03	7,00	4,559

**Tabelle 56: Verweildauer Dauerkatheter**

Die kürzeste Verweildauer betrug 6 Tage, die längste 37 Tage. Im Mittel lag der Dauerkatheter 9,03 Tage, der Median betrug 7,0 Tage.

Bei 189 Patienten (61%) wurde der transurethrale Dauerkatheter bei radiologisch suffizienter vesikourethraler Anastomose am siebten postoperativen Tage entfernt.

Am Tag acht hatten 236 Patienten (77%) den Katheter verloren.

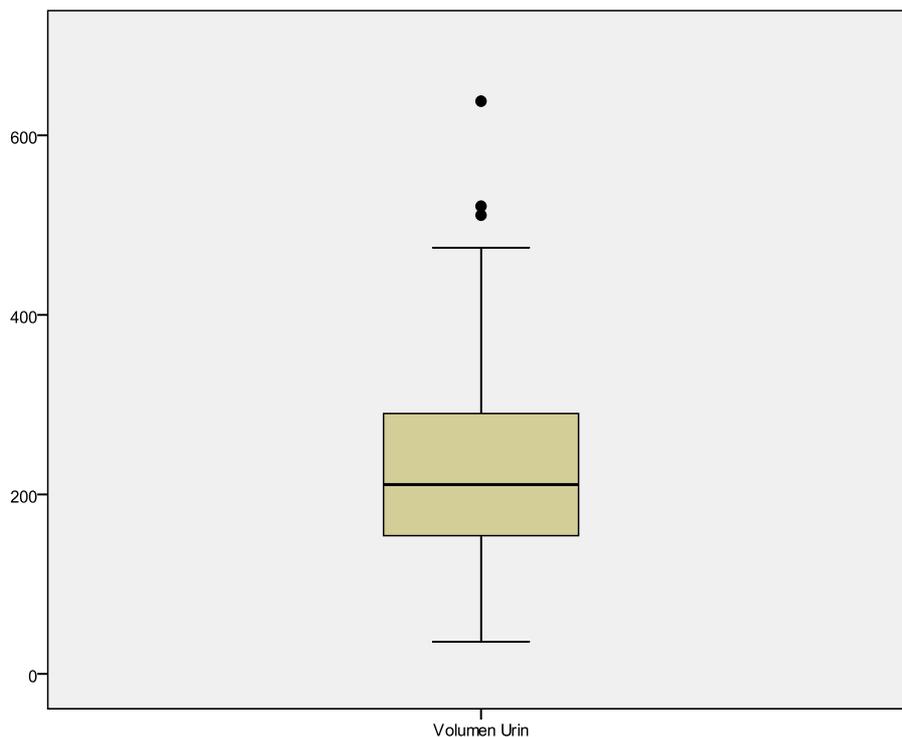
### 3.14 Kontinenz/Flow

Nach der DK - Entfernung wird von jedem Patienten ein Uroflow verlangt. Die Menge des gespeicherten Urins wurde von uns als indirekter Parameter für die Früh - Kontinenz verwendet. Bei den Abbrechern wurde kein Flow erhoben, bei weiteren 24 konnten aus den klinikeigenen Unterlagen keine Werte erhoben werden.

Im Mittel gelang es den Patienten 226ml Urin zurückzuhalten, das Minimum betrug 36ml, das Maximum 638ml.

n=282 (88,1%)	Minimum (ml)	Maximum (ml)	Mittelwert (ml)
	36	638	226,11

**Tabelle 57: Urinvolumen**



**Abbildung 22: Urinvolumen**

Der erhobene maximale Uroflow stellte sich nach DK - Entfernung folgendermaßen dar: Das Minimum betrug 4,9 ml/sek. Das Maximum 69,0 ml/sek. Der Mittelwert betrug 17,4 ml/sek.

n=282 (88,1%)	Minimum (ml/sek)	Maximum (ml/sek)	Mittelwert (ml/sek)
	4,9	69,0	17,4

**Tabelle 58: Uroflow**

## 4. Diskussion

Das Prostatakarzinom stellt mit zunehmender Inzidenz eines der häufigsten Malignome der westlichen Industrieländer dar. Insbesondere nach Einführung des PSA - Testes in des 1980er Jahren stieg die Summe der neu diagnostizierten Prostatakarzinome stark an.

Das Spektrum der etablierten Behandlungsoptionen reicht von konservativen Therapiestrategien wie dem sogenannten „watchful waiting“ oder „active surveillance“ über hormonablativ Verfahren bis hin zu kurativen Therapieformen wie der Strahlentherapie oder der radikalen Prostatovesikulektomie. Die Auswahl zwischen den beiden kurativen Therapieansätzen, also der Radiatio und der radikalen Operation richtet sich nach dem Alter, dem Allgemeinzustand, dem lokalen Tumorbefund in der klinischen Untersuchung, dem PSA Wert, der Narkosefähigkeit und nicht zuletzt nach dem Wunsch des Patienten. Während sich die radikale Prostatovesikulektomie als ein Standardverfahren bei Patienten mit lokal begrenztem Tumorbefund und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren bei einem gleichzeitig geringem Narkoserisiko etabliert hat, bleibt die Ausdehnung der simultan stattfindenden Lymphadenektomie Gegenstand aktueller Diskussionen.

Zur Planung des Umfangs der Lymphadenektomie stehen präoperativ verschiedene bildgebende und invasive Diagnoseverfahren zur Verfügung.

Zum heutigen Zeitpunkt ist jedoch kein radiologisch/bildgebendes Verfahren wie MRT, CT oder PET-CT in der Lage, mit ausreichender Sensitivität eine korrekte Lymphknoteninvasion zu beurteilen.

Ebenso können PSA, klinischer Tastbefund und Gleason - Score in Zusammenschau nur über Wahrscheinlichkeiten der zu erwartenden Lymphknoteninvasivität des Karzinoms (Partin - Tafeln) eingeschränkt Aufschluss geben.

Die Ergebnisse der Sentinel – Lymphadenektomie sind vielversprechend, jedoch aufwendig und aus technischen und apparativen Gründen nicht in allen Zentren durchführbar.

Trotz der Tatsache, dass die radikale Prostatovesikulektomie eine international akzeptierte und weitgehend auch standardisierte Behandlungsmethode beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist, gibt es dennoch enorme Qualitätsunterschiede dieser Behandlung und darüber hinaus noch nicht abschließend geklärte wissenschaftliche Fragestellungen, wie beispielsweise zur Sinnhaftigkeit einer systematisch durchgeführten erweiterten Lymphadenektomie.

Für jeden individuellen Patienten, für jedes einzelne Behandlungszentrum sind ein Benchmarking übergeordneter Zentralorgane wie der Deutschen Krebsgesellschaft die der Qualitäts – und Standortbestimmung der Prostatatumorbehandlung dienen daher von großer Bedeutung. Das in dieser Arbeit bezüglich der radikalen Prostatektomie ausgesuchte Behandlungszentrum bietet für die Untersuchung erweiterter Lymphadenektomie den Vorteil, dass alle Operationen nicht nur standardisiert gleich sondern auch alle von nur einem Operateur durchgeführt wurden. Ein Bias durch mehrere, unterschiedlich erfahrene Operateure kann damit ausgeschlossen werden.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Behandlungsqualitäten am Prostatazentrum Memmingen ermöglichten darüber hinaus im November 2008 die Zertifizierung durch die Deutsche Krebsgesellschaft.

Nachfolgend werden nun die einzelnen Merkmale unseres Patientengutes sowie der Behandlungsergebnisse vor dem Hintergrund der internationalen Literatur erörtert.

#### **4.1 Altersverteilung**

Das Patientenalter reichte von 43 bis 75 Jahre mit einem Altersdurchschnitt von 62,96 Jahren bei einer Standardabweichung von 6,0 Jahren.

Die größte Gruppe stellen die Patienten von 60-69 Jahren dar. Diese Altersspanne ist das „klassische“ Patientengut für eine radikale Operation, da hier die Inzidenz der Karzinomkrankung einerseits stark ansteigt, andererseits dieses Patientenkollektiv eine Lebenserwartung von über 10 Jahren besitzt sowie meist über einen guten Allgemeinzustand und über eine problemlose Operabilität verfügt.

Es waren in der gesamten Studie 11 Patienten (=3,4%) unter 50 Jahren zu verzeichnen was einer sehr frühen Manifestation eines Prostatakarzinoms entspricht.

Studien zeigten bereits, dass das Prostatakarzinom bei Männern mit einer Inzidenz zwischen 0,8% und 4% eine seltene bösartige Erkrankung darstellt<sup>125;126</sup>.

Im Gegensatz zur Literatur<sup>127;128</sup> zeigten sich auch bei den unter 50 jährigen im untersuchten Krankengut keine besonders aggressiven Wachstumsformen.

Im Einzelnen lagen bei diesen 11 Patienten einmal ein Gleason 5, siebenmal ein Gleason 6 und dreimal ein Gleason 7 vor.

In der Gruppe der 70-79 jährigen nimmt die Anzahl behandelter Patienten wieder ab, hier liegen bei multimorbiden Patienten ein erhöhtes Narkoserisiko und eine Lebenserwartung von < 10 Jahren vor, so dass diese Patienten zumeist der strahlentherapeutischen Abteilung überwiesen wurden.

#### **4.2 Anzahl der Patienten**

In der urologischen Klinik des Klinikums Memmingen, die seit 2004 von einem neuen Chefarzt geleitet wird, zeigt sich seit dieser Zeit eine Steigerung der urologischen Zuweisungen, was in einem kontinuierlichen Anstieg der Operationsfrequenz über die Jahre resultiert.

Ein deutlicher Anstieg der Patientenfälle ist vom Jahr 2005 auf 2006, sowie von 2006 auf 2007 zu verzeichnen. Anfang Januar 2007 wurde am städtischen Klinikum Memmingen die Strahlentherapie vor Ort eingeführt. Hier entstanden synergetische Effekte bei der Patientenzuweisung. 75 Fälle wurden im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit primär der Strahlentherapie zugewiesen und dennoch zeigt sich eine deutliche Steigerung auch der operativ – chirurgisch therapierten Patienten in diesem Zeitraum.

Hier profitierte die Strahlentherapie anfangs von der erfolgreichen Patientenrekrutierung der urologischen Abteilung, ohne dass es zu einer Verminderung der operierten Patienten kam. Die dort begonnene interdisziplinäre Zusammenarbeit mündete Ende 2008 in das zertifizierte Prostatazentrum, von dessen mittlerweile umfassenden Therapieangeboten Patienten und Leistungserbringer sicherlich gleichermaßen profitieren.

#### **4.3 Digitale Untersuchung und Korrelation mit Biopsie**

Die digitale rektale Untersuchung stellt eine sehr unkomplizierte und preiswerte Art der Prostatauntersuchung dar. Nachteil dieser Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Dignität der Prostata ist sicherlich die starke Abhängigkeit der Resultate vom jeweiligen Untersucher.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv beträgt die Sensitivität der rektalen Untersuchung für die linke Prostataseite 52,8%.

Wir erwarten also, dass 52,8% der stanzbioptisch positiven Karzinomnachweise auch in der DRU als positiv erkannt werden.

Betrachten wir die rechte Prostatahälfte so zeigt sich hier mit einer Sensitivität von 53,0% ein nahezu identischer Wert.

Mistry et al<sup>129</sup>. errechneten in einer Metaanalyse eine Sensitivität für die DRU von 53,2%, so dass sich hier unsere Daten mit denen der Literatur sehr genau decken.

Hier tritt klar hervor, dass die rektale Untersuchung niemals allein als Diagnostikum herangezogen werden darf und bei einem auffälligen Befund immer die bioptische Abklärung zu erfolgen hat.

Betrachten wir die Spezifität der rektalen Untersuchung, so ergeben sich mit 80,2% für die linke und mit 81,0% für die rechte Seite deutlich bessere Werte.

Die oben aufgeführte Studie von Mistry et al<sup>129</sup>. berichtet hier über eine Spezifität von 83,6%, so dass sich auch hier unsere Daten mit der Literatur decken.

Zu bedenken ist hier, dass die Aufnahmeuntersuchungen alle von einem Facharzt für Urologie vorgenommen wurden. Für das Screening durch nicht urologische Fachärzte würden sich hier sicherlich schlechtere Werte ergeben, so dass diese Untersuchung allein nicht für das Screening in Allgemeinarztpraxen empfohlen werden kann.

Dieser relativ geringe Vorhersagewert der DRU zeigt, dass sich auch positive Befunde bei gesunden Personen ergeben, die in keinem Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom stehen.

Um bei auffälligem Tastbefund vor weiterführender Prostatastanzbiopsie die Anzahl unnötig biopsierter Patienten zu minimieren, sollte nach unseren Daten eine fachärztliche Beratung (Berücksichtigung des PSA !) der Gesamtsituation erfolgen.

#### 4.4 Abbrüche

In 14 Fällen wurde nach unter 2.3.5 aufgeführten Gründen intraoperativ die Indikation zum Operationsabbruch gestellt.

Ist eine ausgeprägte Lymphknotenmetastasierung der Grund für den Abbruch der Operation, so handelt es sich um eine systemische Erkrankung, was die Notwendigkeit einer konsekutiven Radiatio und/oder Hormontherapie nach sich zieht. Aus urologisch – chirurgischer Sicht wäre daher interessant, präoperativ aussagekräftige Parameter zur Verfügung zu haben, die die Wahrscheinlichkeit eines evtl. notwendigen Abbruches bereits präoperativ abschätzen ließen.

Ein solcher leicht zu erhebender, nicht invasiver Parameter stellt der mittels Blutentnahme zu gewinnende PSA - Wert dar.

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass sowohl der unmittelbar am Tag vor der Operation erhobene als auch der PSA – Wert, der zur Prostatastanzbiopsie führte, einen entscheidenden Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit eines Operationsabbruches liefert.

So betrug der Mittelwert bei den unmittelbar vor OP bestimmten PSA - Werte für die Patienten mit einem Operationsabbruch 24,23 ng/ml, für die Patienten ohne Abbruch nur 9,71 ng/ml.

Mit Hilfe der logistischen Regression kann der Einfluss des präoperativ erhobenen PSA - Wertes auf die Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs der Operation hin untersucht werden.

	Regressios koeffizient	Standardfehler	p-Wert	Odds/Ratio	95% Konfidenzintervall
PSA (OP)	0,064	0,022	0,003	1,066	1,022 – 1,112
PSA(Stanze)	0,008	0,005	0,102	1,008	0,998 – 1,018

**Tabelle 59: Odds Ratio/PSA**

Es lässt sich darstellen, dass bei einem Anstieg des PSA - Wertes um 1,0 mg/ml unmittelbar präoperativ, die Chance einen intraoperativen Abbruch um den Faktor von OR=1,066 (95% Konfidenzintervall 1,022-1,112) erhöht ist.

Die Diskrepanz zwischen der Odds Ratio des PSA bei der Biopsie und dem PSA - Wert zum Operationszeitpunkt ist hier durch die fehlenden (n=54) Fälle zum Zeitpunkt der Stanze erklärt.

Zum OP Zeitpunkt fehlen lediglich 11 PSA - Werte.

Da bei 85,7% der abgebrochenen Operationen die Lymphknotenmetastasierung der Grund für das frühzeitige Operationsende war, nur in zwei Fällen (eine T4 Situation bezüglich der Blase und ein operativ nicht zugänglicher Situs) ein lymphknotenunabhängiger Grund vorlag und der Lymphknotenbefall in Korrelation mit dem PSA Wert steht, wäre die Möglichkeit gegeben bereits präoperativ die Indikation zu einem nicht invasiven Therapieansatz auf Grund einer hohen Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen zu stellen.

Alternativ sollte für die Patientengruppe, bei der auf Grund der Höhe des PSA – Wertes eine Lymphknotenmetastasierung wahrscheinlich ist, über die Indikation einer zusätzlichen PET – CT Untersuchung mit dem Patienten diskutiert werden.

So bescheinigt die Arbeitsgruppe um Takahashi<sup>130</sup> dem (11) C – Cholin PET eine ausreichende Sensitivität um es im präoperativen Lymphknoten Staging einzusetzen. Farsad et al. beschrieben eine relative hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen mit dem (11) C – Cholin PET, ebenso aber die Tatsache, dass nicht nur das Prostatakarzinom sondern auch andere Erkrankungen der Prostata (Prostatitis) vermehrt speichern können und so zu falsch positiven Ergebnissen führen können. In dieser Arbeitsgruppe wird das PET/CT nicht als Screening - und Staging - Verfahren bei der Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms eingesetzt.

Die Arbeitsgruppe um Husarik<sup>131</sup> wiederum hält die (18) F – Cholin PET nicht für sensitiv genug um ein adäquates Lymphknotenstaging präoperativ zu erhalten. Insbesondere wird hier über das nicht Erkennen kleiner Metastasen berichtet.

Es sind mit Sicherheit noch weitere prospektive Studien zur Sicherung des Stellenwerts der PET Untersuchung beim präoperativen Staging von Nöten.

In dem betrachteten Zeitraum war das Zertifizierte Prostatazentrum am Klinikum Memmingen noch nicht etabliert, so dass heute bei etablierten, interdisziplinären, prätherapeutischen Konferenzen die Indikation zur Operation eventuell anders getroffen würde. Dieser Patientengruppe wird zukünftig am Zertifizierten Prostatazentrum Memmingen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

#### **4.5 Krankenhausaufenthalt**

Das aktuell gültige Abrechnungssystem der Krankenhäuser in Form der G – DRG Fallpauschalen verlangt im Hinblick auf wirtschaftliches Arbeiten eine zunehmende Optimierung der Prozess – und Behandlungsabläufe. Im Idealfall resultiert daraus eine Reduktion der Dauer des Patientenaufenthaltes.

In dem beobachteten Zeitraum konnte eine stetige Reduzierung der stationären Liegedauer bei gleichzeitiger Steigerung der Patientenzahlen und der Behandlungsqualität erreicht werden.

Dies spricht für eine kontinuierliche Verbesserung der hausinternen Abläufe und Behandlungspfade. Allein durch systematische Analysen der Behandlungsqualitäten aber auch durch das Aufdecken eigener Schwachstellen lässt sich der Prozess kontinuierlicher Qualitätsverbesserung realisieren, was vorliegende Arbeit eindrucksvoll zeigt.

#### **4.6 Tumorstadien**

Bei 71,3% der Patienten lag ein organbeschränktes Tumorwachstum ohne Karzinomdurchbruch der Prostatakapsel vor.

Bei 28,7% der Patienten lag bereits ein extrakapsuläres Karzinomwachstum vor.

Bei drei Patienten konnte auch in dem vollständig histologisch aufgearbeiteten Prostatovesikulektomiepräparat und auch nach ausgiebigen immunhistochemischen Zusatzmarkierungen trotz präoperativem, bioptisch gesichertem Karzinomnachweis, kein Tumor mehr gefunden werden.

Bei Maffezzini betrug das extrakapsuläre Tumorwachstum 32,3%<sup>55</sup>.

Es zeigt sich, dass mit 57,1 Prozent das pT2c Stadium mit Abstand das häufigste T Stadium war. Nur 2,0% der Präparate waren mit über 50% Karzinomgewebe in nur einem Seitenlappen befallen. Bei 12,2% lag der Befall nur eines Seitenlappens vor, hier jedoch weniger als 50% Karzinomanteil. Insgesamt lagen bei 8,3% der Patienten ein T4 Stadium vor.

Betrachtet man nun die pT4 Stadien dezidiierter, so fällt auf, dass diese zunächst bis zum Jahr 2006 zunehmen, dann aber wieder zum Jahr 2007 hin abfallen.

Jahr	n	pT4	%
2004	49	2	4,1
2005	65	5	7,7
2006	98	10	10,2
2007	108	8	7,4

**Tabelle 60: pT4 Stadien**

#### **4.7 Prostata spezifisches Antigen**

Vergleicht man den Mittelwert des zum Operationszeitpunkt erhobenen PSA - Wertes mit dem zum Biopsiezeitpunkt, so fällt auf, dass dieser ebenso wie der Median kleiner ist. (10,307 zu 11,032). Dies ist am ehesten auf eine unmittelbar nach Diagnosesicherung begonnene antihormonelle Therapie oder auf unterschiedliche Labortestverfahren zurückzuführen. So fiel beispielsweise bei dem Patienten mit dem PSA - Maximum der Wert nach präoperativer antihormoneller Behandlung der Wert von 119,9 ng/ml bei Stanze auf nur 0,3 ng/ml am stationären Aufnahmetag.

#### **4.8 Lymphknotenbefall**

Der PSA - Wert stellt einen nicht invasiven, präoperativ leicht zu bestimmenden Wert dar, mit dessen Hilfe die Wahrscheinlichkeit einer positiven Lymphknoteninvasion intraoperativ abzuschätzen ist.

Zur Berechnung der Signifikanz wurden die Gruppen der Patienten mit einem PSA – Wert unmittelbar vor Operation von unter bzw. gleich 10,0 ng/ml und die mit einem PSA – Wert von über 10,0 ng/ml verglichen.

Die zweite Variable stellt der Lymphknotenbefall dar. Unterschieden wurde hier in LK positiv und negativ, sowie in einer weiteren Differenzierung in die jeweiligen Seiten der positiven Lymphknotenbefunde.

Folgend eine Tabelle mit der jeweiligen Patientenzahl mit entsprechenden Kriterien:

PSA vor OP in ng/ml	pN positiv	pN negativ
<=10,0	9	197
>10,0	21	81

**Tabelle 61: PSA und Lymphknotenbefall**

Bei den neun positiven LK Situationen bei PSA  $\leq$  10,0 ng/ml handelte es sich um zwei beidseitige Lymphknotenmanifestationen, um drei auf der linken und vier auf der rechten Seite.

Insgesamt waren in dieser Auswertung bei 30 Patienten Lymphknotenmetastasen festzustellen.

Die Differenz zu den insgesamt 33 Patienten mit befallenen Lymphknoten ergibt sich aus drei fehlenden PSA Werten, die nicht berücksichtigt werden konnten.

Von den 21 Patienten mit Lymphknotenmetastasen und mit PSA  $>$  10,0 handelte es sich bei 13 Fällen um bds. Manifestationen, in einem Fall um eine linksseitige, in 7 Fällen um nur rechtsseitige LK Metastasen.

Wendet man auf die Vierfeldertafel den  $\chi^2$  – Test an, so ergibt sich ein p- Wert von  $<$ 0,001.

Die Wahrscheinlichkeit, nach einer radikalen Prostatovesikulektomie in den vom Pathologen aufgearbeiteten Lymphknoten einen mit Tumor befallenen Lymphknoten zu finden, steigt also bei einem präoperativen PSA Wert  $\geq$  10 ng/ml hoch signifikant an.

Insbesondere bei der Auswahl präoperativ empfohlener Schnittbildverfahren und der Beratung über das Ausmaß einer sinnvollen Lymphadenektomie wäre dies an unserem Zentrum zukünftig zu berücksichtigen.

#### **4.9 Gleason Score**

Vergleicht man die in der Stanzbiopsie nachgewiesenen Gleason Scores mit den Gleason Scores im Operationspräparat, so fällt ein Overstaging bezüglich der bioptischen Bestimmung auf. Montesino et al<sup>132</sup> sowie Köksal et al<sup>133</sup> hatten eine Tendenz zum stanzbioptischen Understaging beschrieben, so dass hier unsere Ergebnisse von den in der Literatur beschriebenen abweichen und überraschen.

Es ist hier eine ausgeprägte Heterogenität und Vielzahl der beteiligten pathologischen Institute bei der Aufarbeitung der bioptischen Gewebeproben im Vergleich zu den genannten Studien zu berücksichtigen. So wurden unsere Prostatastanzen bei 11 verschiedenen Pathologen untersucht. Aufgrund dieser

Heterogenität kann hier kein Vergleich zu den histologischen Ergebnissen des Prostatoesikulektomiepräparates geschlossen werden. Die große Diskrepanz bei der interindividuellen Bewertung eines eigentlich identischen Gleason Scores durch verschiedene Pathologen ist in der Literatur hinlänglich beschrieben<sup>134;135;136</sup>.

Die Aufarbeitung des Prostatapräparates erfolgte stets durch den in unserem Haus ansässigen Pathologen, so dass hier für künftige Untersuchungen eine strenge Homogenität zu verzeichnen ist.

#### **4.10 Risikoprofil**

Von den 320 untersuchten Patienten ließen sich anhand der WHO - Kriterien 169 Patienten eindeutig in die einzelnen Gruppen des Risikoprofils einordnen. Dies entspricht 52,8% des Gesamtkollektivs. Es zeigt sich eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung mit zunehmendem Risikoprofil.

Sieht man sich die Anzahl der Lymphknoten positiven Patienten an, die einen präoperativen PSA Wert von  $\leq 10$  ng/ml und einen Gleason Score in der Prostatabiopsie von  $\leq 6$  hatten, so sind dies 2 Patienten.

Wendet man die gleichen Kriterien (PSA  $\leq 10$  ng/ml und Gleason  $\leq 6$ ) auf die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen an, so erhält man 149.

Würde man bei allen Patienten mit einem präoperativen PSA Wert von  $\leq 10$  ng/ml und einem Gleason Score  $\leq 6$  auf die Lymphadenektomie verzichten, so wären in unserem Patientenkollektiv nur 2 positive Lymphknoten übersehen worden.

Andererseits hätte man aber 149 Patienten (51,9%) (149/287) die unnötige Lymphadenektomie ersparen können. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die damit verbundene erhöhte Komplikationsrate zu diskutieren.

In der neuen interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird dem Rechnung getragen<sup>137</sup>. In dieser wird empfohlen, auf eine Lymphadenektomie zu verzichten, wenn die Kriterien cT1c, PSA  $\leq 10$  ng/ml und Gleason  $\leq 6$  erfüllt sind.

	PSA $\leq 10$ ng/ml und Gleason Score $\leq 6$
Lymphknoten positiv (n=33)	2
Lymphknoten negativ (n=286)	149

**Tabelle 62: PSA/Gleason Score**

## **4.11 Lymphknoten**

### **4.11.1 Entfernte Lymphknoten**

Bei Betrachtung der Anzahl der entnommenen Lymphknoten fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den Jahren 2004 (Median: 12,00)/2005 (Median 10,00)/2006 (Median 11,50) einerseits und dem Jahr 2007 (Median 20,00) andererseits auf. Da das Ausmaß der durchgeführten Lymphadenektomie über den gesamten Zeitraum einer erweiterten Lymphadenektomie entsprach und stets vom gleichen Operateur durchgeführt wurde, ist hier die Erklärung eher in einer genaueren Aufarbeitung durch die pathologische Abteilung unseres Hauses zu suchen.

Bis 2007 wurden auch sehr lange Lymphknotenstränge bestehend aus zahlreichen einzelnen LK als ein einziger großer LK gewertet. Ab 2007 wurden diese Lymphknotenstränge gemäß ihrer anatomischen Zusammensetzung als multiple LK gewertet.

Vergleicht man die Anzahl der entfernten Lymphknoten mit der Literatur, so zeigt sich, dass die Ergebnisse aus dem Jahr 2007 gut mit einer Studie von Weingaertner et al. übereinstimmen, welche proklamiert, dass ca. 20 entfernte Lymphknoten als eine ausreichend repräsentative Lymphadenektomie angesehen werden können<sup>138</sup>.

In einer anderen Studie von Nelson et al. in welcher die entfernten Lymphknoten in der Standard – Lymphadenektomietechnik mit denen in der erweiterten Lymphadenektomietechnik verglichen wurden, zeigte die Standardvariante einen Median von 9,3 entfernten Lymphknoten, die erweiterte Variante einen Median von 17,8 entfernten Lymphknoten<sup>139</sup>. Hier zeigen sich unsere Zahlen aus dem Jahr 2007 mit der Literatur im Einklang.

### **4.11.2 Lymphknoten - Metastasen**

Ein genaues Lymphknotenstaging ist essentiell, damit Patienten mit einer lymphogenen Metastasierung auch die passende Folgebehandlung erhalten.

Insgesamt waren 33 Patienten (10,3%) von Lymphknotenmetastasen betroffen.

Bei einer vergleichbaren Patientenanzahl von 300 Patienten hatte die Arbeitsgruppe um Maffezzini bei 21 Patienten (7%) Metastasen nachweisen können<sup>55</sup>.

In der bereits oben aufgeführten Studie von Nelson et al.<sup>139</sup> wurden die gefundenen Lymphknotenmetastasen zwischen der Standard - Lymphadenektomie und der erweiterten Technik verglichen. Hier waren 7% Metastasen auf Seiten der Standard gegen 23% auf Seiten der erweiterten Technik zu verzeichnen. Eine andere Studie

zeigte mit 26% Metastasen in der erweiterten Lymphadenektomie noch eine höhere Metastasenrate<sup>97</sup>.

Diese Tatsache wurde bereits auch radiologisch untermauert. Harisinghani et al. stellten eine signifikante Anzahl an Lymphknoten außerhalb des Standard - Lymphadenektomie Gebietes fest, nachdem sie ein MRT nach Nanopartikelinjektion im betreffenden Gebiet durchführten<sup>140</sup>. Falls die Lymphknoten der Iliacalgefäße nicht entfernt würden, so hätte dies nicht nur ein inadäquates Staging zur Folge, sondern es würden auch zahlreiche bereits metastasierte Lymphknoten in situ verbleiben. Jedoch wurde bei Patienten mit erweiterter Lymphadenektomie auch eine höhere Komplikationsrate festgestellt. Komplikationen, die mit der Lymphadenektomie verbunden sind, sind Lymphozelen, tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenembolie. In oben aufgeführter Untersuchung konnte gezeigt werden, dass nur insgesamt vier positive Lymphknoten im betrachteten Patientengut im Bereich der erweiterten Lymphadenektomie lagen (einer parasakral, drei um Bereich der A. iliaca externa). Hier unterscheiden sich unsere Untersuchungen deutlich von den oben in der Literatur beschriebenen. Diese Differenz könnte evtl. damit zusammenhängen, dass die Grenzen einer Standard – LAE und einer erweiterten LAE zwar anatomisch klar definiert sind, aber intraoperativ nicht in allen Zentren gleich eingehalten werden.

#### **4.12 Lymphozelen**

Es ist heute allgemein anerkannt, dass Lymphozelen durch die Durchtrennung von efferenten Lymphbahnen mit anschließender Akkumulation von Lymphflüssigkeit im retroperitonealen Raum bei fehlender Kommunikation in den intraperitonealen Raum entstehen. Die in der Literatur beobachtete Rate an postoperativen, klinisch symptomatisch, manifesten Lymphozelen nach offener pelviner Lymphadenektomie hängt vor allem mit dem Ausmaß des lymphadenektomierten Gebietes ab. Sie reicht in der Literatur von 8,4% bis 14,8%<sup>141;142</sup>.

Insgesamt traten bei den untersuchten Patienten 97 (30,31%) Lymphozelen auf.

Davon waren 44 Lymphozelen symptomatisch, dies entspricht 13,75%.

In Studien, in denen auch das Auftreten der subklinischen Lymphozelen mit CT oder Sonographie untersucht wurden, wurde eine Häufigkeit für diese Art von Lymphozelen von 27% bis 30% gefunden<sup>143;144</sup>. Bei uns wurden bei den

regelmäßigen postoperativen sonographischen Kontrollen insgesamt 79 (24,69%) klinisch asymptomatische Lymphozelen dokumentiert.

Im Gegensatz zu vergleichbaren Studien, in denen eine CT Untersuchung zur Objektivierung der subklinischen Lymphozelengröße angewendet wurde, (hier 61% postoperative subklinische Lymphozelen<sup>145</sup>) ist die sonographische Messung der Lymphozelengröße stark von der Erfahrung und vom Können des Untersuchers abhängig. Darüber hinaus können Darmgasüberlagerungen und Fettleibigkeit die Darstellbarkeit der Beckengegend beeinträchtigen.

Alle Patienten erhielten vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung Enoxaparin 4000 IE in Form einer Subcutanen Injektion als Thromboembolieprophylaxe in den Oberarm appliziert. Die Lymphflüssigkeit hat ebenso wie das Blutplasma eine thrombogene Eigenschaft und die Anti – Thrombin – Aktivität der Lymphflüssigkeit scheint gleich zu sein mit der Anti – Thrombin – Aktivität des Plasmas<sup>146</sup>. In einer randomisierten prospektiven Studie beschrieben Tomic et al. das seltenere Auftreten von Lymphozelen bei Patienten, die perioperativ keine Embolieprohylaxe erhielten<sup>147</sup>. Hier könnte eine weiterführende Studie, in der man die Thromboembolieprophylaxe nur bis zur Mobilisierung (dies forciert) gibt, Klarheit bringen.

Unter Berücksichtigung der sehr geringen Anzahl von Lymphknotenmetastasen im Bereich der lateral erweiterten Lymphadenektomie (A. iliaca externa Strombahn: 1 positiver LK A. iliaca externa links, 2 positive LK A. iliaca externa rechts; 1 positiver LK parasakral links) und der im Vergleich zur Literatur erhöhten Raten an Lymphozelen wurde in unserem Zentrum das intraoperative Vorgehen mittlerweile modifiziert. Die Grenze des Lymphadenektomiegebietes stellt nun der laterale Rand der V. iliaca externa dar. Die Lymphknoten lateral der Arteria iliaca externa werden nun nicht mehr entfernt, so dass eine lymphatische Hauptabflussbahn der unteren Extremität ununterbrochen bleibt. Eine exakte Analyse bezüglich der durch diese modifizierte Operationstechnik geringeren Lymphozelenhäufigkeit steht derzeit noch aus, scheint aber eindeutig gegeben zu sein.

Es stellt sich die Frage, ob die Quantität der entnommenen Lymphknoten mit dem Auftreten von Lymphozelen korreliert und ob im Umkehrschluss das Auftreten von Lymphozelen durch eine verminderte Entnahme von Lymphknoten verhindert werden kann. Bei den 66 linksseitig aufgetretenen Lymphozelen wurden 1051 (im Mittel 15,92) LK bei allen Patienten gemeinsam entfernt, bei den 254 ohne Lymphozele auf der linken Seite waren es 3660 (im Mittel 14,41).

Übersicht gibt die folgende Tabelle:

Lymphozele links	n	Lymphknoten total	Mittelwert
ja	66	1051	15,92
nein	254	3660	14,41

**Tabelle 63: Lymphozelen/Anzahl der Lymphknoten; links**

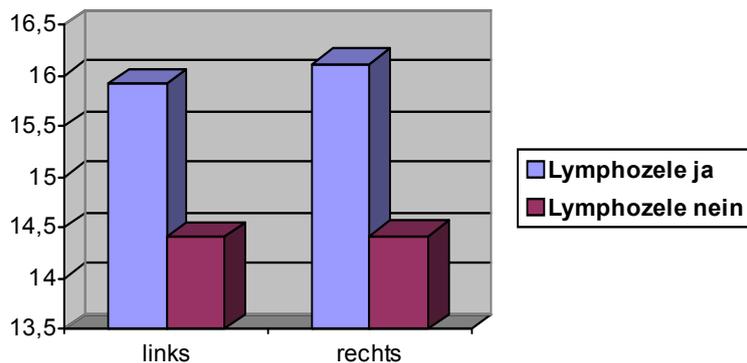
Im Mann Whitney Test ergibt sich mit einem p Wert von 0,388 kein statistischer signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der entnommenen linken Lymphknoten und dem Auftreten einer Lymphozele.

Lymphozele rechts	n	Lymphknoten total	Mittelwert
ja	57	919	16,12
nein	263	3792	14,42

**Tabelle 64 Lymphozelen/Anzahl der Lymphknoten; rechts**

Im Mann Whitney Test ergibt sich mit einem p Wert von 0,106 kein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl der entnommenen rechten Lymphknoten und dem Auftreten einer Lymphozele. Jedoch im Vergleich zur linken Seite eine deutliche Annäherung an das Signifikanzniveau. Ein Unterschied der Seiten wäre auf Grund der Positionierung des Operateurs durchgehend auf der linken Seite des Patienten denkbar.

Man erkennt, dass bei den Patienten mit einer späteren Lymphozelenentwicklung im Durchschnitt tendenziell mehr Lymphknoten entfernt wurden als bei den Patienten ohne postoperative Lymphozele. Folgendes Diagramm stellt den Zusammenhang zwischen der mittleren Anzahl der entnommenen Lymphknoten und den aufgetretenen Lymphozelen noch einmal graphisch dar.



**Abbildung 23: Lymphozelen links/rechts**

Hier wird deutlich, dass neben der Anzahl der entnommenen Lymphknoten vor allem auch die Lokalisation der entnommenen Lymphknoten einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer Lymphozele hat.

#### **4.13 R - Situation**

Die R - Situation ist einer der entscheidenden Parameter für das weitere postoperative Procedere. So ist im Falle eines späteren PSA - Rezidives die R1 - Situation oft ein Hinweis, ob es sich um ein lokales Rezidiv oder um die Manifestation einer systemischen Erkrankung handelt. Man erkennt eine Zunahme der positiven Schnittränder mit steigendem T - Stadium. So gibt es keine R1 - Situation im pT Stadium 2a und 2b und lediglich 10 (5,8%) im Stadium 2c.

Im Stadium 3a sind 5 (13,9%), im Stadium 3b sind 4 (15,4%) und im Stadium 4 ganze 23 (92%) positive Schnittränder zu verzeichnen.

Hier ist eine deutliche Zunahme mit dem Beginn der Kapselüberschreitung festzustellen.

Insgesamt lag die Rate der positiven R1 - Situationen bei 13,7%.

In der bereits erwähnten Vergleichsstudie von Maffezzini <sup>55</sup> betrug die positive Resektionsrate 21,3%.

#### **4.14 Mortalität**

Unsere Mortalität betrug 0,31%.

In der Literatur wird eine Größenordnung von 0,2-1,5% angegeben.<sup>148</sup>

Es kann eindeutig festgestellt werden, dass der einzige tödliche Ausgang unseres Patientenkollektivs nicht durch die radikale Operation per se, sondern durch Komorbidität und die Verkettung unglücklicher anästhesiologischer Umstände zustanden kam. In den Händen eines erfahrenen Operateurs stellt die radikale Operation in der Tat ein Verfahren mit nur minimaler Mortalität dar.

#### **4.15 Thrombosen**

Insgesamt kam es bei sechs Patienten zu Thrombosen (1,9%). In der Studie von Augustin<sup>54</sup> mit insgesamt 1243 Patienten zeigten sich insgesamt 12 tiefe Beinvenenthrombosen was einem Prozentsatz von 1,0 entsprach. Hier erhielten jedoch nur 69,3% der Patienten eine pelvine Lymphadenektomie.

Die Inzidenz von postoperativen thromboembolischen Komplikationen (TVT und LE) wird in der Literatur zwischen 2% und 3,1% angegeben<sup>149; 150, 151, 152</sup>.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombose und der Manifestation einer ipsilateralen Lymphozele in unserem Patientengut gesichert werden. Die Thrombose rate ist damit nicht alleine dem Ausmaß der Lymphadenektomie anzulasten.

#### **4.16 Lungenembolien**

Insgesamt traten vier Lungenembolien auf. Dies entspricht 1,25% des operierten Kollektivs. Bei Maffezzini<sup>55</sup> sind es 0,3%. In der Studie von Lepor<sup>53</sup> waren es bei einer Patientenzahl von 1000 insgesamt 4 Lungenembolien (0,4%). In dieser Studie wurden jedoch 66,6% der Patienten nicht lymphadenektomiert, so dass die deutlich verminderte Operationszeit und das verminderte Trauma an den Externen iliacalen Gefäßen diese niedrige Lungenembolierate erklären könnte.

Bei Augustin<sup>54</sup> traten 0,2% Lungenembolien auf.

#### **4.17 Hämatom/Revision**

Bei 3,8% der Patienten wurde die Indikation zu einer Revision gestellt. Nach dem Erhebungsbogen für Prostatakarzinomzentren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. sollte die Anzahl für offene Revisionen in einem zertifizierten Zentrum maximal 5% pro Jahr betragen. Die meisten Revisionen erfolgten in den Anfangsjahren ab 2004 und waren in 2007 und später extrem selten notwendig.

#### **4.18 Transfusionsrate**

Eine Bluttransfusion in Form von allogenen Erythrozytenkonzentraten erhielten von den 320 Patienten 16 ( $\cong$  5,0%). Hier ist eine deutliche Abnahme der transfundierten Erythrozytenkonzentrate über die Jahre zu beobachten. Bei gleich bleibendem Patientengut und bei gleicher Operationstechnik sowie bei gleichbleibendem Operateur ist hier keine chirurgische Erklärung im Sinne einer über die Jahre verbesserten, blutsparenden Operationsweise möglich. Vielmehr liegt hier unseren Erachtens am Beginn der Auswertung eine noch zu schnelle EK Gabe im Sinne einer prophylaktischen Gabe durch die Anästhesie intraoperativ vor. Dieses Verhalten ist durch die blutigere Operationstechnik früherer Jahre zu erklären.

Im Laufe der Jahre bildete sich ein zunehmendes Vertrauensverhältnis zwischen Operateur und Anästhesie, was zu einer kontinuierlichen Reduktion der allogenen Bluttransfusionen und schließlich zu einer Änderung des Transfusionsverhaltens führte. Die Anästhesie stellte ihr Programm der Eigenblut – Spende für Patienten vor radikaler Prostatovesikulektomie im Jahr 2006 komplett ein. Es werden nun nur noch Blutgruppenbestimmungen vorgenommen, Blutkonserven werden für die Operation nicht mehr bestellt.

Auch im Benchmarking der Deutschen Krebsgesellschaft waren unsere Transfusionsraten hervorragend niedrig.

In der Vergleichsstudie von Lepor<sup>53</sup> erhielten 9,7% der Patienten allogene Blutprodukte.

Die Arbeitsgruppe um Maffezzini<sup>55</sup> hatte eine Transfusionsrate von 10,6%.

Bei Augustin<sup>54</sup> waren es sogar 29,1%.

#### **4.19 Dauerkatheter Verweildauer/ Kontinenz/ Flow**

Die von uns erreichte DK Verweildauer ist vergleichbar mit einer Studie von Lepor<sup>53</sup> an 500 untersuchten Patienten. Betrachtet man den Median, so ist zu sehen, dass die von uns angestrebte Anastomosensuffizienz gut am siebten postoperativen Tag erreicht wird.

Ein mittleres Miktionsvolumen von 226 ml deutet auch objektiv auf eine unmittelbare postoperative gute Kontinenzlage der Operierten hin.

Systematische Untersuchungen mittels Uroflow wurden in der Literatur nach aktueller Datenlage nicht durchgeführt. Entsprechend ist ein Vergleich nicht möglich.

#### **4.20 OP Zeiten**

In die Abwägung, ob eine erweiterte pelvine Lymphadenektomie primär bei allen Patienten sinnvoll erscheint, muss heutzutage in anbetracht der steigenden Kosten im Gesundheitssystem die mit einer erweiterten Lymphadenektomie deutlich verlängerte OP – Zeit durchaus diskutiert werden.

Die Operationszeit in unserer Studie ist definiert als die Zeit von der Intubation bis zur Extubation. Bei der Auswertung aller betrachteter Patienten beträgt die Anzahl n=320.

Es wurde in der zeitlichen Dokumentation kein Unterschied zwischen der eigentlichen radikalen Prostatektomie und der Lymphadenektomie gemacht, so dass zur Ermittlung der Lymphadenektomie die Abbrecher herangezogen werden müssen. Hierbei geht auch die Zeit der kompletten Prostatafreilegung mit ein. Die Anzahl ist hier n=14.

Nimmt man die abgebrochenen Operationen aus der Auswertung heraus, so ergeben sich die Zeiten für die durchgeführten radikalen Prostatovesikulektomien mit simultaner erweiterter pelviner Lymphadenektomie mit einem N=306.

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	St. Abw.
n=320	100	490	270	274,0781	51,88615
n=306	180	490	270	279,6242	45,50921
n=14	100	200	162	152,8571	30,36409

**Tabelle 65: OP Zeiten in min**

Eine vergleichbare Studie<sup>153</sup> zeigt eine mittlere Operationzeit von 143 Minuten. Bei dieser Untersuchung wurden nur bei Patienten mit einem Gleason Score  $\geq 7$  die Lymphknoten entfernt. Bei den betreffenden Patienten wurde lediglich die limitierte Technik durchgeführt. Es liegt hier bei Durchführung einer erweiterten Lymphadenektomie eine deutlich verlängerte Operationszeit vor.

## 5. Zusammenfassung

Die radikale Prostatovesikulektomie gilt bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung über 10 Jahre als Methode der ersten Wahl. Trotz großer Verbreitung und weitestgehender Standardisierung der Operation gibt es doch erhebliche Unterschiede in den Behandlungsqualitäten verschiedener Zentren. Die Feststellung der eigenen Behandlungsqualität stellt eine unabdingbare Voraussetzung für eine Zertifizierung als Prostatazentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft dar. Neben dem onkologischen Therapieergebnis spielen dabei auch die Zentrums – spezifischen Komplikationsraten eine wichtige Rolle. Eine bislang abschließend nicht zu beantwortende Fragestellung ergibt sich aus dem Ausmaß der bei der Prostatektomie zeitgleich durchgeführten Lymphadenektomie.

Die vorgelegte Dissertationsarbeit beschäftigte sich entsprechend mit der retrospektiven Datenanalyse der im Zeitraum 2004 – 2007 am Klinikum Memmingen durchgeführten radikalen Prostatakarzinom – Operationen. Dabei galt es insbesondere die in diesem Zentrum systematisch erweitert durchgeführte pelvine Lymphadenektomie (LAE) kritisch zu beleuchten. Das Konzept einer routinemäßig erweiterten pelvinen LAE wurde am Klinikum Memmingen gewählt, nachdem eine Sentinel – Lymphadenektomie technisch nicht zu etablieren war.

An 320 von einem Operateur durchgeführten radikalen Prostatovesikulektomien wurden alle tumorspezifischen Daten, Parameter zur Beurteilung intra – und postoperativer Behandlungsqualitäten und insbesondere Komplikationen in Zusammenhang mit der speziellen Lymphadenektomie – Strategie erhoben.

Während Tumorstadien, patientenbezogene Daten (Alter, PSA – Niveau und ähnliches) sich nicht von anderen Studien und Zentren unterscheiden, zeigten unsere Behandlungsdaten im Vergleich durchweg hohe Qualität, was Ende 2008 zur Zertifizierung zum Prostatazentrum führte. Abweichungen ergaben sich in Zusammenhang mit den Daten zur Lymphadenektomie. Nachweislich kostet das Regime der erweiterten LAE nicht nur erheblich längere OP – Zeiten, sondern führt auch zu spezifischen und höheren Komplikationsraten wie Lymphozelen, Thrombosen oder Lungenembolien. Nach unseren Daten haben Patienten mit einem PSA – Wert  $\geq 10$  ng/ml ein signifikant höheres Risiko für Lymphknotenmetastasen, weshalb die spezifischen Risiken der erweiterten Lymphadenektomie für diese Patientengruppe gerechtfertigt zu sein.

Die Auswertung der eigenen Lymphadenektomie – Daten hat mittlerweile zu einer Modifizierung der Grenzen der Lymphadenektomie an unserem Zentrum geführt.

Sämtliche Ergebnisse unserer Auswertung werden in einen Zusammenhang mit Historie und Literatur zur radikalen Prostatovesikulektomie gestellt.

Die Standortbestimmung zur eigenen Prozess – und Behandlungsqualität an der Urologischen Klinik des Klinikum Memmingen bildete die Grundlage für die Zentrumsbildung sowie für weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen, mit denen sich das Zertifizierte Prostatazentrum künftig befassen will.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SEER Register.....	8
Abbildung 2: Gleason 1+1=2 .....	14
Abbildung 3: Gleason 1+2=3 .....	15
Abbildung 4: Gleason 3+3=6 .....	15
Abbildung 5: Gleason 4+4=8 .....	16
Abbildung 6: Gleason 5+5=10 .....	17
Abbildung 7: Absolute Häufigkeiten der Patienten bezogen auf das Patientenalter.	41
Abbildung 8: Patienten nach Altersgruppen und Operationsjahr. ....	42
Abbildung 9: Zunahme der Patientenzahl über die Jahre. ....	43
Abbildung 10: Patientengewicht und Abbruch .....	47
Abbildung 11: PSA – Werte und Abbruch.....	48
Abbildung 12: Liegedauer.....	49
Abbildung 13: Pathologisches Tumorstadium.....	50
Abbildung 14: PSA (ng/ml) Gruppen bei Operation .....	53
Abbildung 15: PSA (ng/ml) Gruppen bei Stanze.....	54
Abbildung 16: Gleason Score bei Stanze und OP .....	59
Abbildung 17: Mittelwert der entfernten Lymphknoten.....	62
Abbildung 18: Lymphozelen links über die Jahre .....	66
Abbildung 19: Lymphozelen rechts über die Jahre.....	68
Abbildung 20: Lymphozelen nach Größe und Symptomatik.....	68
Abbildung 21: Bluttransfusionen .....	74
Abbildung 22: Urinvolumen.....	76
Abbildung 23: Lymphozelen links/rechts .....	91

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der erhobenen Parameter .....	38
Tabelle 2: Signifikanzniveau eines Testergebnisses .....	40
Tabelle 3: Altersverteilung .....	41
Tabelle 4: Altersinzidenz.....	42
Tabelle 5: Anzahl der Patienten.....	42
Tabelle 6: Stanzbiopsien .....	43
Tabelle 7: Digital - rektale Untersuchung.....	44
Tabelle 8: Digital – rektale Untersuchung und Stanze links.....	44
Tabelle 9: Digital – rektale Untersuchung und Stanze rechts .....	45
Tabelle 10: Anzahl der Abbrüche .....	46
Tabelle 11: Patientengewicht und Abbruch .....	46
Tabelle 12: PSA bei Stanze und Abbruch .....	47
Tabelle 13: PSA bei Operation und Abbruch.....	48
Tabelle 14: Prästationäre Aufnahmen .....	49
Tabelle 15: Tumorstadien.....	50
Tabelle 16: pT Stadien nach Jahren.....	50
Tabelle 17: pT Stadien 2004.....	51
Tabelle 18: pT Stadien 2005.....	51
Tabelle 19: pT Stadien 2006.....	51
Tabelle 20: pT Stadien 2007.....	52
Tabelle 21: PSA (ng/ml) bei Operation .....	52
Tabelle 22: PSA (ng/ml) bei Stanze.....	53
Tabelle 23: PSA bei OP mit Lymphknotenbefall und Tumorstadium .....	55
Tabelle 24: Gleason Score im Stanzmaterial.....	57
Tabelle 25: Gleason Score bei Stanze mit Tumorstadium und N+ Stadium .....	57
Tabelle 26: Gleason Score des Präparates .....	58
Tabelle 27: Stanze und OP Präparat links.....	59
Tabelle 28: Stanze und OP Präparat rechts .....	59
Tabelle 29: Stanze und OP Präparat beidseits.....	60
Tabelle 30: Risikogruppen .....	61
Tabelle 31: Lymphknoten gesamt.....	61
Tabelle 32: Lymphknoten 2004 .....	61
Tabelle 33: Lymphknoten 2005 .....	62

Tabelle 34: Lymphknoten 2006 .....	62
Tabelle 35: Lymphknoten 2007 .....	62
Tabelle 36: Schnellschnittuntersuchung links .....	63
Tabelle 37: Schnellschnittuntersuchung rechts .....	63
Tabelle 38: Lymphozelen gesamt links.....	65
Tabelle 39: Lymphozelen symptomatisch links.....	65
Tabelle 40: Lymphozelen asymptomatisch links.....	65
Tabelle 41: Lymphozelen links über die Jahre.....	66
Tabelle 42: Lymphozelen gesamt rechts .....	67
Tabelle 43: Lymphozelen symptomatisch rechts .....	67
Tabelle 44: Lymphozelen asymptomatisch rechts .....	67
Tabelle 45: Lymphozelenverteilung rechts über die Jahre .....	67
Tabelle 46: Intervention bei Lymphozelen .....	69
Tabelle 47: Punktionen .....	69
Tabelle 48: Drainagen .....	70
Tabelle 49: Fensterungen.....	70
Tabelle 50: R - Situation bei organbegrenztem Tumorwachstum .....	71
Tabelle 51: R - Situation bei organüberschreitenden Tumorwachstum .....	72
Tabelle 52: Thrombosen/Lymphozelen .....	72
Tabelle 53: Revisionsrate .....	73
Tabelle 54: Bluttransfusionen allogene.....	74
Tabelle 55: Bluttransfusionen Eigenblut .....	74
Tabelle 56: Verweildauer Dauerkatheter .....	75
Tabelle 57: Urinvolumen.....	75
Tabelle 58: Uroflow.....	76
Tabelle 59: Odds Ratio/PSA.....	81
Tabelle 60: pT4 Stadien .....	84
Tabelle 61: PSA und Lymphknotenbefall.....	84
Tabelle 62: PSA/Gleason Score .....	86
Tabelle 63: Lymphozelen/Anzahl der Lymphknoten; links.....	90
Tabelle 64 Lymphozelen/Anzahl der Lymphknoten; rechts .....	90
Tabelle 65: OP Zeiten in min .....	95

## 8. Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
ACTH	Adrenocorticotropin
Bds.	beidseits
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DK	Dauerkatheter
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRU	Digital- rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EK	Erythrozytenkonzentrat
Et al.	et altera
EU	Europäische Union
G- DRG	German Diagnosis Related Groups
LAE	Lymphadenektomie
LE	Lungenembolie
LH	Luteinisierendes Hormon
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
LK	Lymphknoten
LZ	Lymphozele
M.	Musculus
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronen - Emissions – Tomographie
POT	Postoperativer Tag
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPE	Radikale Prostatovesikulektomie
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SS	Schnellschnitt
TNM	Tumor,- Nodes,- Metastasen – Klassifikation

TRUS	Transrektaler Ultraschall
TVT	Tiefe Venenthrombose
UICC	Union international contre le cancer
V.	Vena
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

## 9. Lebenslauf

---

### Persönliche Daten:

- Geboren am 26.06.1978 in München
  - Eltern: Prof. Dr. med. Thomas N.Witt, Arzt für Neurologie  
Dipl. soz. päd. Gabriele Witt
  - Geschwister: Dr. med. Matthias N. Witt, Arzt
  - Familienstand ledig
- 

### Schullaufbahn:

- 1984-1998 Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in München
  - 1998 Abitur in München am Albert-Einstein-Gymnasium
- 

### Zivildienst:

- 1998-1999 Einsatz im Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes
  - Erfolgreicher Abschluss des Lehrganges für Rettungsdiensthelfer
- 

### Studium:

- 1999-2001 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
  - Herbst 2001 Ärztliche Vorprüfung
  - 2001-2002 Studium der Humanmedizin an der Universität 2 in  
Rennes / Frankreich
  - Herbst 2002 1.Ärztliche Prüfung
  - Ab Herbst 2002 Studium an der LMU München
  - Herbst 2004 2.Ärztliche Prüfung
  - 19.10.05: 3.Ärztliche Prüfung; Abschluss des Studiums mit der Gesamtnote „gut“
- 

### Bisherige Berufstätigkeit

- Von 16.01.06 bis zum 14.01.07 Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik München  
Bogenhausen
  - Seit 15.01.07 Assistenzarzt in der Urologischen Abteilung des Klinikum Memmingen  
(CA Prof. Dr. med. P. Schneede)
- 

München, 15.08.09

## 10. Danksagung

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. P. Schneede für seine tatkräftige Unterstützung und sein stets offenes Ohr in allen Angelegenheiten bedanken.

Mein Dank gilt außerdem:

Meinen Eltern Gabriele und Thomas für ... alles

Frau Dr. Diana Wiessner für die anfängliche Unterstützung bei meiner Arbeit

Meinem Bruder Matthias Witt

und

Merethe K. H. Moe

# 11. Literatur

---

<sup>1</sup> Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38(1):99-166.

<sup>2</sup> Robert Koch Institut.  
Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage 2008, [www.rki.de](http://www.rki.de).

<sup>3</sup> Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33(7):1075-1107.

<sup>4</sup> Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int. J Cancer* 2000; 85:60-67.

<sup>5</sup> Kraywinkel K, Lehnert M, Semjonow A, Hense HW. Epidemiology of prostate cancer: Recent results from the Epidemiological Cancer Register of the District of Münster (Germany). *Urologe A*. 2008 Apr 10.

<sup>6</sup> Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*. 1995 Feb 15; 273(7):548-52.

<sup>7</sup> Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Präsident-Baltz-Straße 5, 66119 Saarbrücken, [www.krebsregister.saarland.de](http://www.krebsregister.saarland.de).

<sup>8</sup> Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Nat Cancer Inst*. 1990 Oct 17;82(20):1624-28.

<sup>9</sup> Osegbe DN. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts *J Urol*. 1997 Apr; 157(4):1340-3.

<sup>10</sup> Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004).

<sup>11</sup> Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl. 8):S4-66.

<sup>12</sup> Siesling S, van Dijck JA, Visser O, Coebergh JW: Working Group of The Netherlands Cancer Registry.  
Trends in incidence of and mortality from cancer in the Netherlands in the period 1989-1998. *Eur J Cancer* 2003 Nov;39(17):2521-30.

<sup>13</sup> Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ.: Cancer statistics 2006. *Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.

<sup>14</sup> Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680-688.

<sup>15</sup> Zaridze DG, Boyle P, Smans M.: International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33(2):223-230.

<sup>16</sup> Hsing AW, Tsao L, Devesa SS.: International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-67.

- 
- <sup>17</sup> Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-347.
- <sup>18</sup> Gronberg H, Damber L, Damber JE.: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77(1):138-143.
- <sup>19</sup> Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887-889.
- <sup>20</sup> Ross RK, Coetzee GA, Reichardt J, Skinner E, Henderson BE. Does the racial-ethnic variation in prostate cancer risk have a hormonal basis? *Cancer*. 1995;75:1778-1792.
- <sup>21</sup> Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African American and Hispanic men in Los Angeles. *Lancet*. 1999;354:975-978
- <sup>22</sup> Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: Exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004;4(7):519-527.
- <sup>23</sup> Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: Current status. *J Nat Cancer Inst*. 1999;91:414-428.
- <sup>24</sup> Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10(4):245-251.
- <sup>25</sup> Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol*. 1999;35:377-387.
- <sup>26</sup> Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):340-45.
- <sup>27</sup> Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61.
- <sup>28</sup> Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
- <sup>29</sup> Egevad L, Allsbrook WC Jr, Epstein JI. Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists. *Hum Pathol*. 2005 Jan;36(1):5-9.
- <sup>30</sup> Humphrey PA: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004 Mar;17(3):292-306.
- <sup>31</sup> Sobin LH and Wittekind Ch (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. Wiley-Liss: New York, 2002.
- <sup>32</sup> Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Phil CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml Prostate specific antigen. *J Urol* 1998; 159(3):899-903.
- <sup>33</sup> Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170, (3 Pt 1):609-615.
- <sup>34</sup> Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate- risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br. J Urol* 1996;77(6):851-855.
- <sup>35</sup> Collins GM, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound guided biopsies- true morbidity and patient compliance. *Br. J Urol* 1993;71(4):460-463.

- 
- <sup>36</sup> Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74.
- <sup>37</sup> Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systemic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202, discussion 202-203.
- <sup>38</sup> Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A.: 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):954-60.
- <sup>39</sup> Axel Häcker, Stefan Jeschke, Karl Leeb, Kurt Prammer, Josef Ziegerhofer, Wolfgang Segal, Werner Langsteger and Guenter Janetschek:  
Detection of Pelvic Lymph Node Metastases in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: Comparison of [<sup>18</sup>F]Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computerized Tomography and Laparoscopic Radioisotope Guided Sentinel Lymph Node Dissection. *J Urol* 2006; 176: 2014-19.
- <sup>40</sup> Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A.: Imaging of organ-confined prostate cancer: Functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Current Opinion of Urol*. 2009 Mar;19(2):168-76.
- <sup>41</sup> Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, Mondaini N, Thompson P, Muir G et al: Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 382.
- <sup>42</sup> Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S et al. (2005). Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol* 47: 582-586.
- <sup>43</sup> Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for radically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-980.
- <sup>44</sup> Thompson I, Thrasher JB, Aus G et al. (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 177:2106-2131.
- <sup>45</sup> Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: Long-term surgical results and current morbidity. *NCI Mongor* 1988;(7):123-126.
- <sup>46</sup> Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC.: Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.
- <sup>47</sup> Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. (2005) EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 48:546-551
- <sup>48</sup> Frazier HA 2nd, Robertson JE, Paulson DF. Does radical prostatectomy in the presence of positive pelvic lymph nodes enhance survival? *World J Urol*. 1994;12(6):308-12.
- <sup>49</sup> Hanks GE, Krall JM, Pilepich MV, Asbell SO, Perez CA, Rubin P, Sause WT, Doggett RL. Comparison of pathologic and clinical evaluation of lymph nodes in prostate cancer: Implications of RTOG data for patient management and trial design and stratification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):293-8.
- <sup>50</sup> Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The John Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov; 20(4):713-25.
- <sup>51</sup> Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol*. 1989 Aug;142(2 Pt 1):332-6.

- 
- <sup>52</sup> Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Anderson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No.4. Radical prostatectomy versus watchfull waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2005;352(19):1977-1984.
- <sup>53</sup> Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1.000 cases. *J Urol* 2001;166(5):1729-1733.
- <sup>54</sup> Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palissar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and postoperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43(2):113-118.
- <sup>55</sup> Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61(5):982-986.
- <sup>56</sup> Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: Being a study of 40 cases and presentations of a radical operation which was carried out in 4 cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1905; 16: 315.
- <sup>57</sup> Millin T: *Retropubic Urinary Surgery*. London: Livingston 1947
- <sup>58</sup> Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J. Urol.* 1979; 121: 189-200.
- <sup>59</sup> Walsh PC, Donker PJ (1982) Impotence following radical prostatectomy: Insight into ethiology and prevention. *J Urol* 128:492-497.
- <sup>60</sup> Walsh PC (1996) Anatomical radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan EDJ (eds) *Campbell's urology*, vol 3. Saunders, Philadelphia, pp 2565-2588.
- <sup>61</sup> Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U et al. (2007) Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol* 51: 105-111.
- <sup>62</sup> Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int.* 2001;87:61-65.
- <sup>63</sup> Walsh PC. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: *Campbell's. Urology*, Vol. 4, Chap. 90, 8<sup>th</sup> ed.
- <sup>64</sup> Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71: 3582-93.
- <sup>65</sup> Critical comparative analysis between open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: Perioperative morbidity and oncological results (Part I)] Martinez-Salamanca JI, Romero Otero J. *Arch Esp Urol.* 2007 Sep;60(7):755-65.
- <sup>66</sup> Menon M, Tewari A, Baize B et al. (2002) Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: The vattikuti urology institute experience. *Urology* 60: 864-868.
- <sup>67</sup> Ficarra V, Cavalleri S, Novara G et al. (2007) Evidence from robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A systematic review. *Eur Urol* 51: 45-56.
- <sup>68</sup> Binder J, Kramer W (2001) Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Intern* 87:408-410.

- 
- <sup>69</sup> Abbou C-C, Hoznek A, Salomon L et al. (2001) Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *Urology* 165: 1964-1966.
- <sup>70</sup> Peplinski R, Rhodes R (2008) Economic aspects of starting a Da Vinci robotic surgery program. In: John H, Wiklund P (eds) *Robotic urology*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 255-263.
- <sup>71</sup> Hakimi AA, Feder M, Ghavamian R 2007: Minimally invasive approaches to prostate cancer: A review of the current literature. *Urol J* 4:130-137.
- <sup>72</sup> Nisen H, Pertillä I, Ranta-Knuutila T et al. 2007. Laparoscopic radical prostatectomy: Surgical, oncological and functional outcomes. *Scand J Urol Nephrol*, 11:1-6.
- <sup>73</sup> Huggins C, Stenens RE Jr, Hodges CV (1941): Studies on prostate cancer II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 43:209-223.
- <sup>74</sup> Huggins C, Hodges CV (2002): Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 167:948-951.
- <sup>75</sup> McLeod DG (2003) Hormonal therapy: Historical perspective to future directions. *Urology* 61 (Suppl 1): 3-7.
- <sup>76</sup> Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol*. 1985 Apr;133(4):620-1.
- <sup>77</sup> Glashan RW, Robinson MR. Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. *Br J Urol*. 1981 Dec;53(6):624-7.
- <sup>78</sup> Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, Ross SD Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*. 1997 Jan;49(1):71-8.
- <sup>79</sup> Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 2: Androgen-receptor cofactors and bypass pathways. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1327-35.
- <sup>80</sup> Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 1: Modifications to the androgen receptor. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1320-6.
- <sup>81</sup> Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol*. 1985 Jun;3(6):827-41.
- <sup>82</sup> Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1488-90.
- <sup>83</sup> Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
- <sup>84</sup> Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med*. 2004 Jan;10(1):33-9. *Epub* 2003 Dec 21.
- <sup>85</sup> Barzell W, Bean MA, Hilaris BS, Whitmore WF Jr. Prostatic adenocarcinoma: Relationship of grade and local extent to the pattern of metastases. *J Urol*. 1977 Aug;118(2):278-82.

- 
- <sup>86</sup> Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol*. 1989 Aug;142 (2 Pt 1):332-6.
- <sup>87</sup> Schuessler WW, Pharand D, Vancaillie TG. Laparoscopic standard pelvic node dissection for carcinoma of the prostate: Is it accurate? *J Urol*. 1993 Sep;150(3):898-901.
- <sup>88</sup> Whitmore WF Jr.: Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1984 May;11(2):205-20.
- <sup>89</sup> Catalona WJ, Stein AJ. Accuracy of frozen section detection of lymph node metastases in prostatic carcinoma. *J Uro*. 1982 Mar;127(3):460-1.
- <sup>90</sup> McCarthy P, Pollack HM. Imaging of patients with stage D prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1991 Feb;18(1):35-53.
- <sup>91</sup> Mukamel E, Hannah J, Barbaric Z, deKernion JB. The value of computerized tomography scan and magnetic resonance imaging in staging prostatic carcinoma: Comparison with the clinical and histological staging. *J Urol*. 1986 Dec; 136(6):1231-3.
- <sup>92</sup> Johnson DE, von Eschenbach AC. Roles of lymphangiography and pelvic lymphadenectomy in staging prostate cancer. *Urology*. 1981 Mar;17(Suppl 3):66-71.
- <sup>93</sup> H. Huland: What importance does radical prostatectomy have in lymph node-positive cancer of the prostate? *Der Urologe* Volume 37, Number 2 / März 1998.
- <sup>94</sup> Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al.: 25-year prostate cancer control and survival outcomes: A 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006; 176:569-74.
- <sup>95</sup> DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extend of lymphadenektomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 173:1121-5.
- <sup>96</sup> Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168:514-8.
- <sup>97</sup> Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenektomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167:1681-6.
- <sup>98</sup> Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extend of lymph node dissection: Impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 172:1840-4.
- <sup>99</sup> Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: Comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 1997; 158:1891-4.
- <sup>100</sup> Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91:66-73.
- <sup>101</sup> Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastasis following radical prostatectomy: Results of a long term follow up. *J Urol* 2004; 172:1860-4.
- <sup>102</sup> Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169:849-54.
- <sup>103</sup> Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenektomy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2004; 22:198-202.

- 
- <sup>104</sup> Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006; 49:1019-27.
- <sup>105</sup> Winfield HN, Donovan JF, See WA, Loening SA, Williams RD Urological laparoscopic surgery. *J Urol*. 1991 Oct; 146(4):941-8.
- <sup>106</sup> Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: Results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol*. 1996 Dec;156(6):1969-71.
- <sup>107</sup> McDowell GC 2nd, Johnson JW, Tenney DM, Johnson DE. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology*. 1990 Jun;35(6):476-82.
- <sup>108</sup> Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Brown J. Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. *J Urol*. 1979 May;121(5):617-20.
- <sup>109</sup> Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH (1960) Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. *Cancer* 13: 77–78.
- <sup>110</sup> Wawroschek F, Vogt H, Wengenmaier H, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol. Int.* 2003; 70:303.310.
- <sup>111</sup> Weckermann D, Dorn R, Holl G et al. (2007) Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 51: 1549–1558.
- <sup>112</sup> Fukuda M, Egawa M, Imao T et al.(2007) Detection of sentinel node micrometastasis by Stepp section and immunohistochemistry in patients with prostate cancer. *J Urol* 177:1313-1317.
- <sup>113</sup> Jeschke S, Beri A, Grull M et al. (2007) Laparoscopic-radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol* 53:126-33
- <sup>114</sup> Weckmann D, Dorn R, Trefz M et al. (2007) Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: Experience with more than 1000 patients. *J Urol* 177:916-920.
- <sup>115</sup> Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: A European Consensus. *Int J Clin Pract*. 2004 Apr;58(4):382-90.
- <sup>116</sup> Leventis AK, Shariat SF, Utsunomiya T, Slawin KM. Characteristics of normal prostate vascular anatomy as displayed by power Doppler. *Prostate*. 2001 Mar 1;46(4):281-8.
- <sup>117</sup> Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, Freschi M, Rigatti P. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: The predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol*. 2003 Oct;44(4):407-14.
- <sup>118</sup> Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003 Mar;61(3):607-11.
- <sup>119</sup> Hricak H, Schöder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, Scher HI. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol*. 2003 Oct;30(5):616-34.
- <sup>120</sup> Rinnab L, Simon J, Hautmann RE, Cronauer MV, Hohl K, Buck AK, Reske SN, Mottaghy FM. [(11)C]choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2009 Feb 21.

- 
- <sup>121</sup> M. Seitz, B. Scher, M. Scherr, D. Tilki, B. Schlenker, C. Gratzke, A. Schipf, P. Stanislaus, U. Müller-Lisse, O. Reich, C. Stief: „Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms“ *Der Urologe*, Oktober 2007.
- <sup>122</sup> Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V, Heitmann KU: Einführung in die medizinische Statistik. Springer Verlag 2005.
- <sup>123</sup> O'Donnell H, Parker C: What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? *World J Urol.* 2008 Jun 21.
- <sup>124</sup> Albers P, Jakse G (2005): Qualitätssicherung der radikalen Prostatektomie. *Deutsches Ärzteblatt B* 102:3033.
- <sup>125</sup> Huben R, Natarajan N, Pontes E, et al: Carcinoma of prostate in men less than fifty years old. *Urology* 20: 585–588, 1982.
- <sup>126</sup> Cochran JS, and Kadesky MC: A private experience with adenocarcinoma of the prostate in men less than 50 years old. *J Urol* 125: 220–221, 1981.
- <sup>127</sup> Tjaden HB, Culp DA, and Flocks RHF: Clinical adenocarcinoma of the prostate in men under 50 years of age. *J Urol* 93: 618–621, 1965.
- <sup>128</sup> Johnson DE, Lanieri JP, and Ayala AG: Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. *J Surg Oncol* 4: 207–216, 1972.
- <sup>129</sup> Kishor Mistry, MD, PhD, and Greg Cable, PhD: Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:95–101.
- <sup>130</sup> Takahashi N, Inoue T, Lee J, Yamaguchi T, Shizukuishi K: The roles of PET and PET/CT in the diagnosis and management of prostate cancer *Oncology.* 2007;72(3-4):226-33. Epub 2008 Jan 7.
- <sup>131</sup> Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb;35(2):253-63. Epub 2007 Oct 10.
- <sup>132</sup> Montesino Semper M, Jiménez Aristu J, Reparaz Romero B, Ruiz Ramo M, Villanueva Pérez I, Hualde Alfaro A, Pinos Paul M, De Pablo Cardenas A.: Correlation between Gleason score on prostate biopsies diagnostic of adenocarcinoma and radical prostatectomy specimens. *Arch Esp Urol.* 2004 Jun; 57(5): 519-23.
- <sup>133</sup> Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M.: Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000 Jun; 37(6): 670-4.
- <sup>134</sup> Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol.* 2001 Jan;32(1):81-8.
- <sup>135</sup> Yatani R, Soga T, Miura S, Itoh K, Nakano H, Nakabayashi H, Kusano I, Shiraishi T, Noda M, Yoshida T.: Observer variability in the histopathologic grading of prostatic carcinoma *Gan No Rinsho.* 1986 Feb;32(2):176-80.
- <sup>136</sup> Rousselet MC, Saint-André JP, Six P, Soret JY.: Reproducibility and prognostic value of Gleason's and Gaeta's histological grades in prostatic carcinoma *Ann Urol (Paris).* 1986;20(5):317-22.
- <sup>137</sup> <http://www.aeqz.de/aeqz/publikationen/azq-projekte>
- <sup>138</sup> Weingaertner K, Ramaswamy A, Bittinger A, et al.: Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996; 156:1969-71.

- 
- <sup>139</sup> Nelson N, Stone, Richard G, Stock, Pamela Unger: Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: Comparison of the extended and modified techniques. *The Journal of urology* Vol. 158, 1891-1894, November 1997.
- <sup>140</sup> Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl. J. Med* 2003; 348:2491-9.
- <sup>141</sup> Sogani PC, Watson RC, Whitmore WF Jr. Lymphocele after pelvic lymphadenectomy for urologic cancer. *Urology* 1981;17:39-43.
- <sup>142</sup> Ojeda L, Sharifi R, Lee M, Mouli K, Guinan P. Lymphocele formation after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy: Possible predisposing factors. *J Urol* 1986; 136: 616-8.
- <sup>143</sup> Spring DB, Schroeder D, Babu S, Agee R, Gooding GAW. Ultrasonic evaluation of lymphocele formation after staging lymphadenectomy for prostate carcinoma. *Radiology* 1981; 141:479-83.
- <sup>144</sup> Fried RM, Siegel D, Smith AD, Weiss GH. Lymphoceles after laparoscopic pelvic node dissection. *Urology* 1998; 51 (5A Suppl.): 131-4.
- <sup>145</sup> Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen O, Viset T, Klepp O. Frequency of Lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand. J urol Nephrology* 2003; 37: 218-21.
- <sup>146</sup> Stutman LJ, Dumont AE, Shinowara GY. Coagulation factors in human lymph and plasma. *Am J Med Sci* 1965; 250:292-7.
- <sup>147</sup> Tomic R, Granfors T, Sjødin J-G, Øhberg L. Lymphleakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28: 273-5.
- <sup>148</sup> Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: Prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;29(2):168-173.
- <sup>149</sup> Lerner, S. E., Blute, M. L., Lieber, M. M. et al.: Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology (Huntington)*, 9: 379, 1995.
- <sup>150</sup> Catalona, W. J., Carvalhal, G. F., Mager, D. E. et al.: Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 162: 433, 1999.
- <sup>151</sup> Zincke, H., Oesterling, J. E., Blute, M. L. et al.: Long term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*, part2, 152: 1850, 1994.
- <sup>152</sup> Cisek, L. J. and Walsh, P. C: Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 42: 406, 1993.
- <sup>153</sup> Herbert Lepor, Ledia Kaci: Contemporary evaluation of operative parameters and complications related to open radical retropubic prostatectomy. *Urology* 6k2 (4) 2003, 702-706.