

**Aus der Klinik für
Urologie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Resultate nach radikaler Prostatektomie bei
Patienten mit einem Prostatakarzinom Gleason 7-10**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin**

**dem Fachbereich Medizin der Philipps–Universität Marburg
vorgelegt von**

**Michaela Andrea Fingas geb. Vesa
aus Resita**

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: **09.12.2009**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Heidenreich

Korreferent: Prof. Dr. Strauch

2. Korreferent: Prof. Dr. Barth

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Prostatakarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2	Karzinogenese und (Histo-)Pathologie	3
1.1.3	Staging und Grading/Gleason-Score	5
1.1.4	Klinik und Diagnostik	8
1.1.5	Therapie	12
1.1.6	Nachsorge	15
1.2	Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	16
2	Patienten und Methodik.....	17
2.1	Patienten.....	17
2.2	Follow-up.....	18
2.3	Statistik.....	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Deskriptive Statistik.....	20
3.2	Tumorspezifisches Überleben	25
3.2.1	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier	25
3.2.2	Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen	26
3.2.3	Überlebenszeit nach pT-Status	27
3.2.4	Überlebenszeit nach pN-Status	31
3.2.5	Überlebenszeit nach präoperativem PSA-Wert und PSA-Rezidiv.....	31
3.3	PSA-rezidivfreies Überleben.....	33
3.3.1	PSA-rezidivfreies Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier	33
3.3.2	PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen	34
3.3.3	PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach pT-Status	35
3.3.4	PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach pN-Status	36

4	Diskussion	37
4.1	Radikale Prostatektomie bei high risk Prostatakarzinomen	37
4.2	Studienergebnisse im Vergleich	39
4.2.1	Tumorspezifisches Überleben	39
4.2.2	PSA-rezidivfreies Überleben.....	43
4.3	Abschließende Betrachtung.....	45
5	Anhang.....	46
5.1	Literaturverzeichnis	46
5.2	Zusammenfassung	56
5.3	Abstract.....	57
5.4	Lebenslauf	58
5.5	Verzeichnis akademischer Lehrer	59
5.6	Danksagung.....	60

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist nicht nur das häufigste urologische Malignom sondern mittlerweile mit etwa 20% auch die häufigste bösartige Neubildung beim Mann. Unter der tumorbedingten Mortalität der Männer nimmt es mit 10% den dritten Rang nach dem Bronchialkarzinom und Kolonkarzinom ein (5) und ab dem 80. Lebensjahr ist es die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt (99).

Diese Fakten zeigen die Bedeutung dieser Tumorentität und stellen gleichzeitig die Frage nach der optimalen Therapie.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Im Jahr 2000 verstarben in Deutschland 11.107 Männer an einem Prostatakarzinom. Die Inzidenz ist dabei aber knapp 4-fach höher als die Mortalität, weil der Tumor oft langsam wächst und die Erkrankung meist im höheren Alter auftritt (5). Insgesamt lässt sich in Deutschland eine Steigerung der Inzidenz von 16.000 Erkrankten im Jahre 1991 auf etwa 20.000 im Jahre 1995 beobachten (45). Im Jahr 2000 wurde die Inzidenz sogar bei etwa 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt.

In den USA lassen sich ähnliche Zahlen ermitteln. Hier stieg die Inzidenzrate zwischen 1979 und 1995 sogar von 64.000 auf 184.000 (60) und ist mittlerweile auch dort der häufigste bösartige Tumor innerhalb der männlichen Bevölkerung (48). Dies ist wahrscheinlich auf die verbreiteten Screeningmaßnahmen, speziell auf die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zurück zu führen (94). Dabei kommt die höchste Inzidenzrate weltweit bei der schwarzamerikanischen Bevölkerung der USA mit 137 Fällen pro 100.000 Einwohnern vor, beim weißen Anteil der amerikanischen Bevölkerung liegt sie bei 101 Fällen auf 100.000 Einwohnern. Dagegen ist die Inzidenz in den asiatischen und osteuropäischen Ländern signifikant niedriger, in Japan liegt sie bei 9 Fällen pro 100.000 Einwohnern, wobei hier die Gesundheitsstandards vergleichbar mit denjenigen in den USA sind, so dass diese Unterschiede sicherlich nicht nur auf unterschiedliche Diagnostikmethoden zurückzuführen sind (46).

Die durchschnittliche Mortalitätsrate der weißen Bevölkerung des Westens beträgt in allen Altersgruppen 20-45 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr (13). Dabei ist in Europa die Mortalität in Norwegen besonders hoch, in Rumänien und Griechenland besonders niedrig (94). In den USA lag die Mortalität 1979 bei 21.000 und stieg bis 1995 auf 35.000 Erkrankte (60), wobei nur etwa ein Drittel der Erkrankten tumorspezifisch versterben.

Sterbefälle bei Männern unter 50 sind selten. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 71,4 Jahren, das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren (99). Die Sterblichkeit steigt mit dem Alter steil an. Bemerkenswert sind dabei auch die Unterschiede zwischen der Prävalenz des Prostatakarzinoms und der klinisch manifesten Erkrankung. So findet man bei 12% wegen benigner Prostatahyperplasie durchgeführten Operationen ein inzidentelles Prostatakarzinom (95). Autoptischen Berichten zu Folge wird im Alter zwischen 20 und 40 Jahren bei 29% und zwischen 60 und 70 Jahren bei 64% der Männer ein Karzinom gefunden (88).

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weitgehend ungeklärt. Hierbei scheinen hormonelle, familiäre und ethnische sowie Umwelt- und Ernährungsfaktoren eine Rolle zu spielen.

Der wichtigste Risikofaktor ein Prostatakarzinom zu entwickeln ist das Alter. Untersuchungen an Prostatae von über 90-Jährigen belegen eine Karzinomhäufigkeit von 70%-100% (latentes Karzinom) (13). Weiterhin ist das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken erhöht, wenn eine familiäre Vorbelastung besteht. Bei unter 55-jährigen Männern mit einem Prostatakarzinom lässt sich in 45% der Fälle eine autosomal dominante Vererbung nachweisen (17). An Auswanderungsstudien wurde gezeigt, dass sowohl die ethnische Herkunft als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen in Bezug auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms. So konnte bei Japanern, die in die USA ausgewandert waren eine Zunahme der Inzidenz nachgewiesen werden, was auf verschiedene Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen ist (91). Dabei scheint fettreiche, faserarme Nahrung das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, zu steigern, wie epidemiologische Studien belegen (6). Einige pflanzliche Bestandteile dagegen, z. B. die in Soja und in anderen gelbgrünen Gemüsesorten enthaltenen diphenolischen Verbindungen, pflanzliche Ligane und Isoflavonoide, die von Darmbakterien zu schwachen Östrogenen abgebaut werden, sollen

protektiv wirken. Diese Ernährungsform ist auch in den ostasiatischen Ländern weit verbreitet, wo die geringste Inzidenz von Prostatakarzinomen nachzuweisen ist (26).

Andere Faktoren, die möglicherweise als fördernd für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms diskutiert wurden, sind die Vasektomie, die benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Präkanzerosen. Der fördernde Einfluss der Vasektomie konnte in mehreren großen Studien jedoch nicht nachgewiesen werden (50). Eine Assoziation zwischen der BPH und dem Prostatakarzinom ist ebenfalls nicht direkt bewiesen, obwohl einige gemeinsame genetische Veränderungen gefunden wurden (74).

1.1.2 Karzinogenese und (Histo-)Pathologie

Die Prostatakarzinomgenese vollzieht sich über mehrere Stufen, wobei es zu Mutationen, Genverlusten und Genzugewinnen kommt. Bei den hereditären Prostatakarzinomen wurde der Lokus für das „hereditary prostate cancer“-Gen (HPC-1) auf dem Chromosom 1 (1q24) lokalisiert (93). Weitere Gene die eine Rolle bei familiären Prostatakarzinomen spielen, scheinen auch auf dem X-Chromosom zu liegen (102). Zytogenetische Veränderungen, die am häufigsten beim Prostatakarzinom gefunden werden, betreffen vor allem Chromosom 7 (q), Chromosom 8 (q; p) aber auch Chromosom 10 (q), 16 (q) sowie das Y-Chromosom (Verlust). Dabei kommt es vor allem bei aggressiven Tumoren zur Polysomie des Chromosoms 7, was häufig Ausdruck einer Aneuploidie ist und, wie verschiedene Untersuchungen nachgewiesen haben, eine schlechte Prognose zur Folge hat (3). Verlust und Gewinn von genetischem Material auf Chromosom 8 zeigt sich einerseits oft durch Deletion auf dem kurzen Arm (8p 22-p21.3), wo ein Tumorsuppressorgen lokalisiert sein könnte sowie andererseits durch Gewinn von genetischer Information auf dem langen Arm, hier eventuell als Ausdruck einer Onkogenexpression (22, 68). Der Verlust des Y-Chromosoms scheint mit einer schlechten Prognose verbunden zu sein. Derartige Verluste kommen jedoch auch in vielen anderen Tumoren vor, so auch im Normalgewebe bei höherem Alter (57). Weitere Faktoren, die zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führen können, sind eine Überexpression des *c-myc* und des *ras*-Onkogens (15). In

Untersuchungen führte die gemeinsame Expression von *ras* und *c-myc* zur Entstehung von Adenokarzinomen (98), aber auch die alleinige Erhöhung der Expression von *c-myc* scheint beim Prostatakarzinom vorzukommen (25).

Mutationen von Tumorsuppressorgenen, speziell p53, sind beim lokalisierten Prostatakarzinom nur mit einer Häufigkeit von 10% zu finden, bei hormonrefraktären Tumoren jedoch in 94% der Fälle (30). Verschiedene Studien haben eine Korrelation zwischen p53, steigendem Tumorstadium und Malignitätsgrad sowie ungünstiger Prognose gezeigt (16, 43), die jedoch in anderen Untersuchungen nicht bestätigt wurden (70). Neben den Tumorsuppressorgenen finden sich auch sog. Metastasensuppressorgene, die nicht das Wachstum des Primärtumors, sondern vor allem den Metastasierungsprozess beeinflussen. Dazu gehören KAI-1 (Chr 11p11.2) und CD44 (auch auf Chr 11), ein Adhäsionsmolekül, das an Hyaluronsäure bindet. Die Inaktivierung von KAI-1 scheint für den Übergang in ein metastasierendes Prostatakarzinom verantwortlich zu sein (28). Weitere Metastasensuppressorgene werden auf Chromosom 12 und 17 vermutet (103).

Auch Wachstumsfaktoren wie Insulin-like-Growth-Faktor (IGF) scheinen eine Rolle zu spielen, da bei Männern mit erhöhten IGF-Spiegeln ein deutlich höheres Risiko in der Karzinomentstehung nachgewiesen wurde (101).

Histologisch ist das Prostatakarzinom in 97% der Fälle ein Adenokarzinom, das verschiedene Wachstumsmuster ausbildet. Dabei wird zwischen dem organotypischen Karzinom, dem azinären Adenokarzinom und den seltenen ungewöhnlichen Karzinomen unterschieden. Das azinäre Adenokarzinom geht vom Epithel der Azini der terminalen Gänge aus und ist der am häufigsten klassifizierte Typ. Man unterscheidet uniforme und pluriforme Karzinome, die etwa gleichhäufig vorkommen. Dazu gehören das mikroglanduläre, das großazinäre und das kribriforme Karzinom sowie weiterhin solide und trabekuläre Varianten. Zu den ungewöhnlichen und seltenen Karzinomen gehören muzinöse, papillär-duktales, adenoid-zystische, Transitionalzell- und Plattenepithelkarzinome (83, 97). Das Prostatakarzinom entwickelt sich vor allem in dem dorsalen Drüsenanteil in einem oder in beiden Lappen der peripheren Zone, welche androgenabhängig ist (95). Der Tumor entsteht meist multizentrisch, die Ausbreitung erfolgt zunächst im Organ selbst, im fortgeschrittenen Stadium ab T3 kommt es dann zur Infiltration in

die Nachbarorgane Samenblasen, Rektum und/oder Harnblase. Die lymphogene Metastasierung erfolgt in die obturatorischen und iliakalen Lymphknoten, wobei eine Abhängigkeit zum Stadium, Grading und Volumen des Tumors besteht (71). Die hämatogene Metastasierung erfolgt retrograd über den prävertebralen Venenplexus vor allem ins Skelettsystem und hier meist in Beckenknochen, Wirbelsäule, Femur und Rippen. Die Knochenmetastasen sind zu 90% vom osteoblastischen Typ und produzieren den sog. prostatic osteoblastic factor, der die Osteoblasten direkt zum Wachstum anregt (13).

1.1.3 Staging und Grading/Gleason-Score

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation des UICC (International Union Against Cancer) von 2002. Hierbei handelt es sich um eine klinische Einteilung, bei der klinisch inapparente Tumoren, die z. B. nach einer Biopsie gefunden werden, als cT1c klassifiziert werden. Man unterscheidet für den Primärtumor die Stadien Tx (der Tumor kann nicht bestimmt werden), T0 (kein Hinweis auf einen Primärtumor), T1 (klinisch inapparenten Tumor, der nicht palpabel und auch nicht durch bildgebende Verfahren nachweisbar ist) und zusätzlich die Unterstadien T1a (inzidenteller Tumor, in $\leq 5\%$ des Resektionsgewebes nachweisbar), T1b (in $\geq 5\%$ des Resektats nachweisbar), T1c (Tumor durch Nadelbiopsie bei z. B. erhöhtem PSA-Wert). Im Stadium T2 beschränkt sich der Tumor auf die Prostata (T2a: Tumor in $\leq 50\%$ eines Seitenlappens, T2b in $\geq 50\%$ eines Seitenlappens, T2c erfasst beide Lappen). Ab Stadium T3 überschreitet der Tumor die Prostatakapsel und manifestiert sich als extrakapsulärer Tumor (T3a) oder infiltriert bis in die Samenblasen (T3b). Von einem fixierten Tumor mit möglicher Infiltration in Nachbarorganen spricht man ab einem Stadium T4. Die regionäre Lymphknotenmetastasierung wird mit N1 bezeichnet, man versteht darunter die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Aa. Iliacae communes. Fernmetastasen (M1) werden unterteilt in extraregionären Lymphknotenbefall (M1a), Knochenmetastasen (M1b) und andere Manifestationen (M1c). Ein anderes System das vorwiegend im angloamerikanischen Bereich benutzt wird, ist das Klassifikationssystem des AJCC (American Joint Committee on Cancer), das die Stadien 0 bis IV

unterscheidet und dabei für jedes Stadium jeweils den Primärtumor, den Lymphknotenstatus, die Fernmetastasen und das Grading berücksichtigt. Im Stadium I liegt jeweils ein T1 Tumor vor mit der Untergruppierungen a-d ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen mit ansteigendem Grading. Im Stadium II liegt ein T2 Tumor vor, im Stadium III ein T3 Tumor jeweils ohne Lymphknotenmetastasen (N0) und ohne Fernmetastasen (M0) mit beliebigem Grading. Ab Stadium IV kommen Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung hinzu. Ein ähnliches System ist auch die Jewett-Klassifikation, die Stadien A-D unterscheidet und ebenfalls vorwiegend im angloamerikanischen Bereich eingesetzt wird.

Zur Erfassung der vielen histologischen Unterschiede bei azinären Adenokarzinomen wurden 30 unterschiedliche Gradingssysteme publiziert. Nach der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren können das Gradingssystem der WHO, das des „*Pathologisch-urologischen Arbeitskreises*“ oder das von der Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology empfohlene *Gleason-Grading* verwendet werden.

Das *WHO-System* beschreibt den Grad der Malignität und lässt sich am histomorphologischen Aufbau und am Grad der Zellkernatypie beurteilen. Es werden 3 Differenzierungsgrade unterschieden, die 1976 von Mostofi basierend auf den von Broders bereits 1926 beschriebenen Erkenntnissen eingeteilt wurden.

Tumorgrad	Beschreibung
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	hochdifferenzierte glanduläre Karzinome mit geringer Zellatypie
G2	mäßig differenziert, glandulär mit mäßiger Kernatypie
G3-4	schlecht differenziert, kribriform oder solide mit starker Kernatypie

Tabelle 1.1 WHO-Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms nach UICC.

Die Graduierung des Prostatakarzinoms nach dem „*Pathologisch-urologischen Arbeitskreis*“ wird vorwiegend im deutschsprachigen Raum verwendet und berücksichtigt in einer Punkteskala strukturelle Gesichtspunkte wie auch zytologische Kriterien und gelangt dann zu einem Malignitätsgrad I a, b, II a, b und III a, b. Diese Einteilung hat sich als prognostisch wichtig erwiesen, der Malignitätsgrad I a-II zeigt eine deutlich günstigere Prognose als die Grade II b-III.

Das *Gleason-Grading* ist eine Einteilung nach Gleason (1966), die das Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms bewertet mit Berücksichtigung unterschiedlicher Karzinomarchitektur jedoch ohne Berücksichtigung der zytologischen Malignitätskriterien (38, 39). Das System beurteilt ein primäres und sekundäres Differenzierungsmuster der Drüsen, das mit einer Punktzahl von 1 bis 5 bewertet wird. Es werden 5 Grundmuster unterschieden nach denen die Punkte vergeben werden:

Vergebene Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt
2	Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen von Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	a) Unregelmäßige Größe und Gestalt der Drüsen, mit reichlicherem Stroma, gelegentlich dicht gelagert, unscharfe Tumorgrenze, b) beginnendes Auftreten papillärer oder kribriformer Strukturen
4	a) Große unregelmäßige Epithelformationen durch Drüsenverschmelzung sowie verzweigte Drüsen mit Infiltration in die Umgebung b) Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma
5	a) Scharf begrenzte Epithelhaufen mit solidem und kribriformen Bau mit zentraler Nekrose b) Unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, nur gerade noch als Adenokarzinom erkennbar

Tabelle 1.2 Grading nach Gleason (1992).

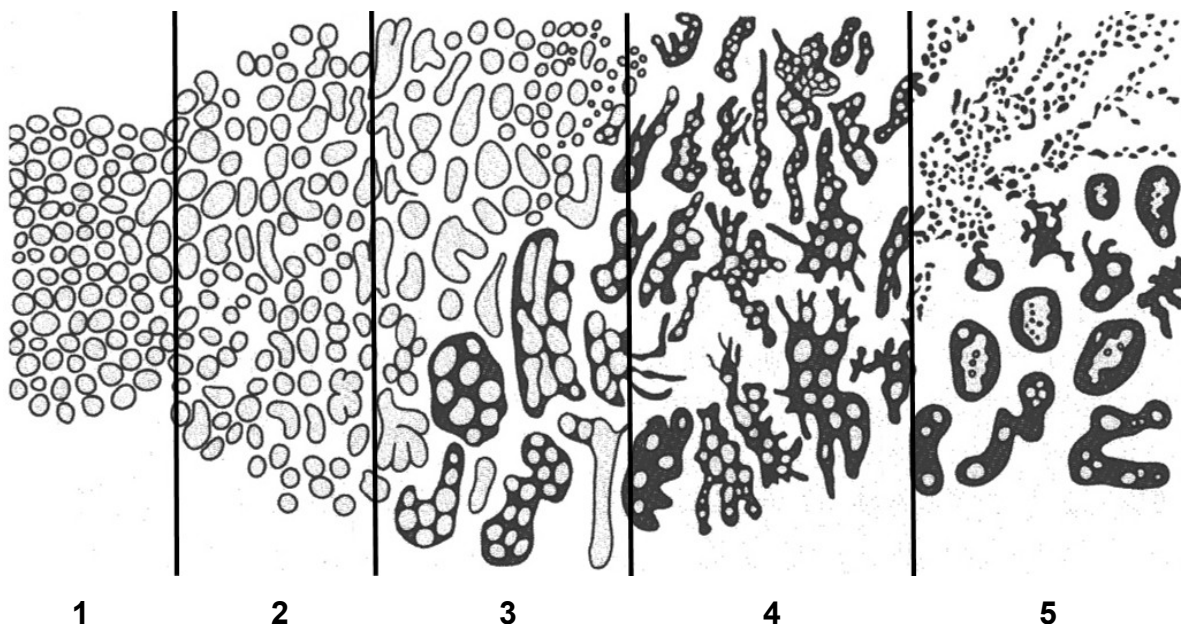


Abbildung 1.1 Histologische Wachstumsmuster nach Gleason (1992).

Die Grade der beiden ausgedehntest nachweisbaren histologischen Formen werden addiert, die resultierende „Gleason-Summe“ reicht von 2-10. Bei unterschiedlichem Wachstumsmuster wird die vorherrschende Form an erster

Stelle angegeben, an zweiter Stelle steht der am zweithäufigsten vorkommende Strukturtyp (z. B. 2+3=5). Der Gleason-Score ist das in Nordamerika überwiegend benutzte Gradingssystem und hat sich zunehmend auch in Deutschland durchgesetzt. Die pathologische Beurteilung erfolgt in der Regel sowohl nach dem WHO- als auch nach dem Gleason-Grading. Es gilt folgende Beziehung:

- G1 = Gleason-Score 2-4
- G2 = Gleason-Score 5-6
- G3-4 = Gleason-Score 7-10

Allerdings gibt es trotz des Korrelationskoeffizienten von 0,85 zwischen den 4 WHO-Differenzierungsgrade und dem Gleason-Score erhebliche Unterschiede zwischen G 3-4 und Gleason 5-10 (11). Dessen ungeachtet stellt der Gleason-Score einen wichtigen unabhängigen prognostischen Faktor, für das intrakapsuläre (34) sowie auch für das lokal fortgeschrittene und metastasierte Prostatakarzinom, dar (47). Er zählt neben der TNM-Klassifikation und der Beurteilung der Resektionsflächen zu den drei wichtigsten, statistisch unabhängigen prognostischen Kriterien.

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Im Frühstadium ist das Prostatakarzinom symptomlos, erst im fortgeschrittenen Stadium suchen die Patienten den Arzt auf, meistens mit Miktionsbeschwerden ähnlich denen bei einer benignen Prostatahyperplasie. Dazu gehören Startschwierigkeiten, Harnstrahlabschwächung, Nachträufeln, Nykturie und Harnverhalt. Seltener kommt es zur Hämospemie oder Hämaturie. Durch ausgedehntes lokales Wachstum kann es auch zur Infiltration und Ummauerung der Ureteren kommen, was häufig zum einseitigen und später auch zum bilateralen Harnstau führt. Häufig werden Symptome jedoch erst durch bereits bestehende Metastasen bedingt. Durch hämatogene Streuung über den periprostatichen Venenplexus in die paravertebralen Venen kommt es zur Ausbildung von osteoblastischen Metastasen in Wirbelsäule und Beckenknochen. Diese führen oft zu lumbosakralen ischialgieformen Schmerzen mit Ausstrahlung in die Hüfte und Oberschenkel. Durch lymphogene Metastasierung in die obturatorischen, iliakalen und lumbalen Lymphknoten kann es zu Lymphödemen in der unteren Extremität kommen. Auch Gewichtsverlust und Tumoranämie sowie

postrenales Nierenversagen sind mögliche Manifestationen. Deshalb sollte in der Diagnostik von Rückenschmerzen bei Männern über 50 Jahren ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden. Nur durch jährliche Vorsorgeuntersuchungen ist es möglich, die Diagnose eines Prostatakarzinoms im Frühstadium zu diagnostizieren und so rechtzeitig die entsprechende Therapie einzuleiten (4, 40).

Zur Diagnostik des Prostatakarzinoms gehören die digital rektale Palpation (DRE), die transrektale Ultrasonographie (TRUS) und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms können auch weitere bildgebende Maßnahmen, wie die Computertomographie oder die Kernspintomographie eingesetzt werden. Zur Sicherung der Diagnose muss eine Prostatabiopsie erfolgen mit histopathologischer Untersuchung.

Die DRE ist das einfachste, schonendste und gleichzeitig auch billigste Untersuchungsverfahren, um ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren. Dabei sind jedoch nur die Karzinome in der peripheren Zone (70%) und ab einem Durchmesser von etwa 7 mm tastbar. Karzinome in der Transitionalzone können nicht getastet werden. Bei tastbarer Induration konnte in 40% der Fälle ein Karzinom gesichert werden und ein Knoten war in 70% karzinombedingt. Etwa 25% der Prostatakarzinome fallen ausschließlich durch einen verdächtigen Palpationsbefund auf und gleichzeitig normalen PSA-Werten. Die Prostatakarzinomfindungsrate in einer Screeningpopulation durch die DRE liegt bei 0,1%-4%. Damit ist die DRE zwar das sensitivste Verfahren zur Diagnose eines Prostatakarzinoms, aber auch das unspezifischste (41).

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) ist wichtig zur Diagnose, Volumetrie und Verlaufsbeobachtung des Prostatakarzinoms. Es werden Größe, Form und Lage beurteilt. Echoarme Zonen sind ein Zeichen der Malignität und enthalten in etwa ein Drittel der Fälle maligne Zellen. Dies ist jedoch nicht sehr spezifisch, da auch Prostatahyperplasie, Entzündungsprozesse oder Zysten sich echoarm darstellen können. In Ergänzung zur DRE kann der TRUS die Karzinomfindungsrate um 50% steigern (72). Bei normaler DRE und normalem PSA-Wert jedoch führt der transrektale Ultraschall nicht zum zusätzlichen Informationsgewinn (32). Der positive Vorhersagewert betrug dabei in einer

Screening-Population 20%-80% (72). Wichtig ist der TRUS vor allem zur Durchführung von Biopsien in verdächtigen Arealen, da so die Biopsie unter Sicht und genauer Kontrolle der Nadel möglich ist.

Das prostataspezifische Antigen (PSA) hat unter den Tumormarkern des Prostatakarzinoms die größte klinische Bedeutung. Es hat die Sensitivität der Untersuchungsansätze entscheidend verbessert (65) und ist der empfindlichste Parameter für die Diagnose des Prostatakarzinoms (18). Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton und weist strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Kallikrein auf. Es wird in den epithelialen Zellen der Prostata gebildet und findet sich in hohen Konzentrationen im Seminalplasma. Hier wurde es zum ersten Mal von Wang et al. 1979 isoliert (100), wobei man beachten muss, dass es sich beim PSA nicht um einen karzinomspezifischen, sondern um einen gewebespezifischen Marker der Prostata handelt. PSA liegt in freier und gebundener Form vor und lässt sich im Serum getrennt messen. Der Quotient von freiem (f-PSA) zu Gesamt-PSA ist beim Prostatakarzinom erniedrigt (<15%) bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) dagegen meistens erhöht. Einen Anstieg des PSA-Wertes findet man sowohl bei der benignen Prostatahyperplasie als auch beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms. In der Regel ist der PSA-Wert bei Karzinomen mit 3 ng/ml Gewebe höher als bei der BPH mit 0,3 ng/ml Gewebe. Die Definition eines Grenzwertes ist jedoch problematisch bei der Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen. Der positive Vorhersagewert wird für PSA-Werte zwischen 4 bis 10 ng/ml unter Benutzung eines monoklonalen Antikörper-Assays mit 25%-35% angegeben, bei PSA-Spiegel >10ng/ml steigt der Vorhersagewert auf 50-80% (42). Es wird generell empfohlen bei Werten oberhalb 4 ng/ml eine Biopsie durchzuführen, auch bei gleichzeitig negativem Palpationsbefund, da so diagnostizierte Karzinome eine sehr gute Prognose aufweisen (19). Bei Männern zwischen 50 und 66 Jahren fand man in Untersuchungen schon bei PSA-Werten zwischen 3 und 4 ng/ml in 13% der Fälle ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom (66). Bei Werten über 10 ng/ml findet man nur noch ein Drittel der Tumoren in einem organbegrenzten Stadium (56). Zurzeit ist ein allgemeines Prostatakarzinomscreening aus epidemiologischer Sicht jedoch kritisch zu bewerten, da durch gewaltigen Screeningaufwand die mittlere Überlebensrate rechnerisch nur um 18% angehoben werden würde (58). Es hat sich gezeigt, dass

bei Patienten, bei denen ein PSA-Screening durchgeführt wurde, das Prostatakarzinom in einem früheren, potenziell kurablen Stadium diagnostiziert wird (7). Nach einem Follow-up von 10 Jahren war in der Screening-Gruppe das Risiko, mit einem metastasierten Prostatakarzinom diagnostiziert zu werden, um 48,9% reduziert. Das Risiko, grundsätzlich mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert zu werden, stieg hingegen um das 1,8-fache. Ein PSA-Screening in 2-jährlichen Intervallen reduziert damit das Risiko, mit einem Prostatakarzinom in metastasiertem Stadium, diagnostiziert zu werden. Dies stellt eine wichtige Voraussetzung zur Reduktion der Prostatakarzinom-Mortalität bei Patienten, bei denen die Diagnose eines Prostatakarzinoms therapeutische Konsequenzen hat (50-70 Jährige und/oder Lebenserwartung ≥ 10 Jahre) dar. Bei suspektem Tastbefund oder PSA-Werte ≥ 4 ng/ml sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Die transrektale, ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie (TRUS) scheint das leistungsfähigste Verfahren zu sein (33). Dabei werden in einer Sextantenbiopsie Gewebeproben aus Apex, Mitte und Basis beider Drüsenlappen für die histologische Begutachtung entnommen. Es sollten auch aus echoarmen Zonen Proben entnommen werden und bei negativer Erstbiopsie sollte eine Rebiopsie erfolgen (92). Jedoch ist hierfür kein Standard festgelegt. In Biopsieserien zeigte sich, dass in einer Früherkennungspopulation die Findungsrate in der ersten Biopsie bei 22% lag, in der Zweitbiopsie immer noch 10% Karzinome entdeckt wurden sowie in der dritten Biopsie ca. 5% und in der vierten Biopsie 4% (27). Weiterhin wird empfohlen bei der Rebiopsie zusätzliche Stanzzyylinder aus der Transitionalzone zu entnehmen, wodurch die Findungsrate von Karzinomen um 10% steigt (53). Die transrektale, sonographische Biopsie ist somit die zur Diagnostik des Prostatakarzinoms am breitesten akzeptierte und gleichzeitig einzige Methode ein Prostatakarzinom zu beweisen. Ist ein Prostatakarzinom nachgewiesen, sollten sich unmittelbar weitere Untersuchungen zum Staging des Karzinoms anschließen. Zur präoperativen Einschätzung der Tumorausbreitung müssen alle wichtigen Parameter bewertet werden, um die jeweils adäquate Therapie zu finden. Dazu wurden Nomogramme von Partin et al. für T1-2 Tumore (78) und von Joniau/Hsu et al. für unilaterale T3a Tumore (51) entwickelt, die auf Basis von präoperativer Diagnostik mittels PSA-Werten und Gleason-Score die finale Histopathologie und weitere Outcome-Parameter abschätzen lassen.

1.1.5 Therapie

Bei der Therapie eines klinisch diagnostizierten Prostatakarzinoms müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Dazu gehören neben Tumorstadium, Grading und Höhe des PSA-Wertes auch Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie seine Lebenserwartung. Dabei ergeben sich mehrere Therapieoptionen beginnend mit einer abwartenden Haltung („Watchfull Waiting“), einer alleinigen antiandrogenen Therapie, einer Strahlentherapie bis zu invasiven Maßnahmen wie der radikalen Prostatektomie oder eine Kombination aus mehreren Therapien. Es werden jeweils die oben genannten Faktoren berücksichtigt, um die optimale Therapie zu finden. Grundsätzlich ist die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms von der des fortgeschrittenen Karzinoms abzugrenzen. In Anlehnung an die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) (73) und der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU, 2009 nach Heidenreich et al.) (44) ergeben sich verschiedene stadiumabhängige Therapieempfehlungen.

Lokal begrenztes Prostatakarzinom

Für die kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen als Therapieverfahren die radikale Prostatektomie (RPE), die externe und die interstitielle Radiotherapie und die sog. „Watchfull Waiting“ Strategie zur Verfügung. Bei Patienten mit einem pT1a, N0, M0 Tumor und < 5% eines gut differenzierten Karzinoms im Operationspräparat sind alle drei Therapieoptionen abzuwägen. Bei Betrachtung von Nachsorgezeiträumen unter 5 Jahren zeigen sich ähnliche Überlebensraten, nach 10 Jahren finden sich Unterschiede zugunsten der RPE (67). Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren ist die Indikation der RPE individuell zu stellen, da die Progressionswahrscheinlichkeit in diesem Zeitraum ohne Therapie bei 50% liegt (2). „Watchfull Waiting“ wird vor allem bei Patienten mit einem gut differenzierten Tumor vorgezogen, da hierbei eine niedrige Krebssterberate von 10% nach einer mittleren Beobachtungszeit von 12 Jahren festgestellt wurde (49). Jedoch ist es schwierig festzulegen welche Patienten für diese Strategie geeignet sind, da die Prostatabiopsie häufig eine andere Differenzierung ergibt als die endgültige Histologie des Tumors im Prostatektomiepräparat (35). Dabei haben Patienten mit einem Gleason-Score von 2-4 ein niedriges Risiko, unter konservativer Therapie am

Tumor innerhalb von 15 Jahren zu sterben, im Gegensatz zu Patienten mit einem Gleason-Score von 7-10, die eine deutlich erhöhte Tumorsterblichkeit zeigen (1).

Die Stadien T1b bis T2, N0, M0 sind die klassische Indikation für die RPE. Sie ist das akzeptierte operative Standardverfahren des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Die möglichen Zugangswege sind retropubisch, perineal und laparoskopisch, wobei beim retropubischen und laparoskopischen Verfahren gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden kann. Die Mortalität nach RPE liegt bei 0%-1,5% (24). Postoperative Komplikationen umfassen Inkontinenz, Anastomosenstriktur, erektile Dysfunktion.

Eine weitere Therapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms bietet auch die externe Strahlentherapie (Telekobalt, Linearbeschleuniger) oder die interstitielle Strahlentherapie (Gold, Iridium, Jod). Dabei sind die PSA-Bestimmung und die Ergebnisse der Biopsie nach Bestrahlung wichtig, um die Wirkung der Radiotherapie zu beurteilen. Insgesamt weist die Strahlentherapie geringere Inkontinenz- und Impotenzraten auf, jedoch wird aufgrund schlechterer Langzeitergebnisse die RPE favorisiert. Anhand des PSA-Verlaufs zeigte sich, dass 5 Jahre nach externer Strahlentherapie nur 56% der Patienten rezidivfrei waren (63). In den Stadien T1b-T2b kann für symptomatische, nicht operationsfähige Patienten zur Palliation der Symptome auch eine hormonale Therapie in Erwägung gezogen werden (grade C recommendation) (44).

Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom/Metastasierung

Ab dem Stadium T3 kommt es zu einer Tumorerinfiltration jenseits der Prostatakapsel. In diesem Tumorstadium werden verschiedene adjuvante Therapieformen diskutiert. Dazu gehören die Strahlentherapie, welche die lokale Tumorkontrollrate verbessern soll und die sofortige Hormontherapie (primäre ADT), deren Vorteil gegenüber einer Einleitung nach stattgehabtem Progress jedoch noch nicht gesichert ist (108). Die radikale Prostatektomie wird aufgrund der günstigen Ergebnisse in den letzten Jahren auch im Stadium T3 vermehrt eingesetzt. Wichtige Faktoren zur Rezidivvorhersage nach RPE sind dabei neben der Kapselpenetration auch der präoperative PSA-Wert, der postoperative Gleason-Score und die Rassenzugehörigkeit (10).

Insgesamt kommt es unabhängig von der lokalen Therapie nach 5 Jahren zu einem PSA-Anstieg bei 35%-75% der Patienten als Zeichen eines lokalen oder systemischen Progresses, wie in mehreren Studien nachgewiesen wurde (20, 105). Weitere wichtige Zusammenhänge finden sich auch zwischen dem Gleason-Score und der extrakapsulären Ausbreitung des Tumors, dem Samenblasenbefall und der Häufigkeit positiver Lymphknoten (76).

Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist der therapeutische Wert der lokalen Therapie fraglich. Bei asymptomatischen Patienten und M0-Status kann individuell „Watchfull Waiting“ erfolgen (grade C recommendation) (44). Durch Kombination von radikaler Prostatektomie und sofortiger Hormontherapie konnten zwar tumorspezifische Überlebensraten von 80% für pT3 pN 0-1 Tumoren erzielt werden, jedoch ist noch unklar, ob dies nicht auch durch alleinige Hormontherapie möglich ist (108). Die Strahlentherapie in Verbindung mit antiandrogener Therapie weist ähnliche lokale Kontrollraten auf, jedoch werden zur abschließenden Klärung längere Nachbeobachtungszeiträume benötigt. Durch Strahlentherapie des Beckens und anschließendem Boost auf die Prostata sowie zusätzlicher Langzeitandrogensuppression konnte eine bessere Effektivität als bei alleiniger Strahlentherapie erzielt werden (82).

Wenn bereits Fernmetastasen diagnostiziert sind, wird primär durch Androgendeprivation behandelt. Dabei stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Diese reichen von der Orchiektomie, die eine einfache und schnelle Form der Testosteronsenkung darstellt bis zu verschiedenen medikamentösen Therapieformen. Dazu gehört die Gabe von LH-RH/GnRH-Analoga, der Einsatz von Antiandrogenen sowie von Östrogenen. Nach unterschiedlich langer Zeit kann es zu einem hormonrefraktären Tumor mit Anstieg des PSA-Wertes und klinischen Zeichen einer Progredienz der Erkrankung kommen. Hier ist nur noch eine palliative Therapie der Begleitbeschwerden möglich (Knochenschmerzen, Lymphödem, subvesikale Obstruktion). Eine Beeinflussung der Überlebenszeit ist in diesem Stadium nicht zu erwarten (87). Durch eine Chemotherapie erreicht man bei den meisten Patienten eine subjektive Besserung, ein kurativer Effekt ist unwahrscheinlich. Die Therapie sollte sich unter Berücksichtigung der Reserven des Patienten ausschließlich am symptomatischen Progress orientieren. Es stehen verschiedene Chemotherapeutika zur Verfügung (Epirubicin, Ifosfamid, Endoxan, Mitomycin, Estramustinphosphat), eine Indikation außerhalb klinischer

Studien lässt sich jedoch nicht ableiten (31). Weitere palliative Maßnahmen bestehen in der Strahlentherapie von schmerzhaften, frakturgefährdeten Knochenmetastasen und bei symptomatischen Hirnmetastasen.

1.1.6 Nachsorge

Die Nachsorge von Patienten mit einem Prostatakarzinom wird beeinflusst durch die langsame Wachstumsgeschwindigkeit und die hohe Inzidenz des Tumors. Einen Eckpfeiler der Tumornachsorge nach kurativer Therapie stellt die PSA-Messung dar. Nach radikaler Prostatektomie sollte der PSA-Wert nach ca. 3 Wochen in den nicht mehr messbaren Bereich abfallen (unter 0,2 ng/ml) und auch darunter bleiben. Erst dann kann der Patient als tumorfrei betrachtet werden (21). Ein persistierender PSA-Wert nach RPE spricht für eine Tumorpersistenz oder präoperativ nicht erkannter Metastasierung. Patienten mit einer günstigen Prognose (pT1-pT2c, pN0, pM0) und einem Gleason-Score < 8 sollten ein PSA-Monitoring 3, 6 und 12 Monate nach Primärtherapie erhalten. Danach folgen in der ersten 3 Jahren halbjährliche und dann jährliche Kontrolluntersuchungen bei klinisch unauffälligem Verlauf.

Nach Strahlentherapie kommt es zu einem wesentlich langsameren Abfall des PSA-Wertes. In neueren Studien wurde gezeigt, dass ein PSA-Nadir von unter 0,1 ng/ml erreicht werden muss, um nach 3 Jahren eine Rezidivfreiheitsrate von 93% zu erzielen (64). Ein wiederansteigender PSA-Wert wird als Zeichen für ein Therapieversagen gedeutet. Nach der amerikanischen Gesellschaft für Strahlentherapie besteht ein Therapieversagen bei ansteigenden PSA-Werten in 3 aufeinander folgenden Messungen unabhängig vom eigentlichen Nadir (23).

Bei Patienten die eine hormonablativ Therapie bei bereits metastasiertem Prostatakarzinom erhalten, besteht das Ziel der Nachsorge in der Evaluierung der Tumorprogression nach Hormonentzug und der Nachweis potentieller therapiebedingter Komplikationen. Ein initialer PSA-Abfall von über 50%-80% nach Beginn der antiandrogenen Therapie eignet sich als Prädiktor für einen günstigen klinischen Verlauf und eine langsamere Entwicklung eines hormonrefraktären Stadiums (61).

1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Prostatakarzinom hat sich zum häufigsten Tumor des Mannes entwickelt und durch die Zunahme der Lebenserwartung und das Älterwerden der Bevölkerung stellt sich die Frage nach der dem jeweiligen Tumorstadium am besten angepassten Therapie. Welche Patienten müssen einer operativen Therapie zugeführt werden und in welchem Stadium? Hierbei lassen sich verschiedene Risikogruppen unterscheiden. Zu der Gruppe mit einem niedrigen Risiko gehören Patienten mit einem Tumorstadium T2a, PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und einem Gleason-Score von ≤ 6 . Hier sind etwa 80% der Patienten auch nach 10 Jahren nach radikaler Prostatektomie meist rezidivfrei. In höheren Stadien dagegen ab Stadium T2b, PSA-Wert > 10 ng/ml und einem Gleason-Score > 7 besteht ein wesentlich höheres Therapieversagen und auch ein geringeres Überleben. Es besteht keine Übereinstimmung bezüglich der optimalen Therapie für diese Patienten. Im Zeitalter der PSA-Testung werden auch immer mehr Tumore entdeckt, die trotz einer Biopsie mit einem Gleason-Score > 7 ein organbegrenzt Stadium zeigen und somit auch einer radikalen Prostatektomie zugeführt werden könnten. Es ist jedoch noch unklar, welche Therapieoptionen bei Patienten mit einem high risk Tumor, insbesondere mit einem Gleason-Score von 8-10, die Richtige ist, da hier nicht genügend Studien zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bestehen. Aufgrund der Befürchtung hoher Rezidivraten und eines geringen postoperativen tumorspezifischen Überlebens wird von einer RPE als primäre Therapiemaßnahme bei Patienten mit einem Gleason-Score von 8-10 bisher häufig Abstand genommen.

Ziel dieser Arbeit war das Follow-up zweier Patientenkollektive am Uniklinikum Marburg resp. Köln mit einem nach radikaler Prostatektomie histologisch gesicherten high risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10) zur Beurteilung der postoperativen tumorspezifischen Überlebenszeit und des PSA-rezidivfreien Überlebens. Zum Vergleich wurden auch Patienten mit einem Gleason-Score von 7 erfasst.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine bizenrische Studie mit Patientenkollektiven, die an der Philipps-Universität Marburg und der Universitätsklinik Köln behandelt wurden. Es erfolgte eine retrospektive Evaluation von insgesamt 1017 Patienten mit einem Prostatakarzinom, die eine radikale retropubische Prostatektomie am Klinikum für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg und der Universitätsklinik Köln, erhielten. Davon wiesen 489 Patienten im Prostatektomiepräparat ein histologisch gesichertes PCA mit einem Gleason-Score von 7-10 auf, was die Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie stellte. Aus dem Marburger Kollektiv wurden für 106 Patienten und aus dem Kölner Kollektiv für 383 Patienten die unten aufgeführten Daten erhoben sowie auch das entsprechende Follow-up durchgeführt.

Es wurden folgende klinische Daten der Patienten gesammelt und analysiert: Name und Alter des Patienten, OP-Datum, postoperativer (alle Studienpatienten; n=489) und präoperativer (Kölner Patientenkollektiv; n=383) Gleason-Score, Tumor (pT)- und Lymphknoten (pN)-Status, PSA-Werte prä- und postoperativ, Kontinenz- und Potenz 1 Jahr postoperativ, ggf. durchgeführte adjuvante Therapie (ADT, Radiatio, andere).

Für alle Patienten wurde das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation von 2002 bestimmt. Der Tumorgrad wurde nach dem Gleason-Grading-System für alle Patienten aus dem Prostatektomiepräparat diagnostiziert und erfasst.

Präoperativ wurde bei allen Patienten routinemäßig eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt, digital rektale Palpation, Bestimmung des Prostatavolumens mittels transrektaler Sonographie, PSA-Bestimmung und eine Diagnosesicherung durch eine Prostatastanzbiopsie. Die Bestimmung der präoperativen PSA-Werte erfolgte routinemäßig 3 Wochen vor oder nach Prostatabiopsie bzw. digital-rektaler Untersuchung.

Alle evaluierten Patienten erhielten bei gesicherter Diagnose eines Prostatakarzinoms eine radikale retropubische Prostatektomie mit pelviner und

teils extendierter Lymphadenektomie. Die Prostatektomiepräparate wurden histopathologisch untersucht und der Gleason-Score bestimmt, ebenso wurden die entfernten Lymphknoten aufgearbeitet sowie die vesikalen und urethralen Resektionsränder auf Tumorfreiheit untersucht.

Die gesammelten Daten der Patienten stammen aus Akten des stationären Aufenthaltes, präoperativen Untersuchungsbefunde, Entlassungsbriefen sowie im Follow-up aus Akten der niedergelassenen nachbehandelnden Urologen sowie teils aus Nachsorgeuntersuchungen.

2.2 Follow-up

Im Follow-up wurden jeweils der aktuelle PSA-Wert zum Erhebungszeitpunkt, der erste PSA-Progress, Kontinenz und Potenz 1 Jahr postoperativ, ggf. durchgeführte adjuvante Therapien (ADT, Radiatio, andere) sowie der Todeszeitpunkt bzw. das Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung ermittelt. Die Erhebung der Nachsorgedaten erfolgte mittels Follow-up Bögen, welche in Zusammenarbeit mit den nachbetreuenden Urologen gesammelt wurden. Ein Teil der Daten wurde durch direkte Erhebung/Untersuchung in den jeweiligen Praxen gewonnen.

Die Follow-up-Zeit für die Patienten aus dem Marburger Kollektiv betrug zwischen 2 und 66 Monaten (Mittelwert: 34 Monate) und für das Kölner Kollektiv zwischen 1 und 98 Monaten (Mittelwert: 20 Monate). Für das Gesamtkollektiv lag die mittlere Follow-up-Zeit bei $23,1 \pm 14,7$ Monaten. Hierfür wurden die PSA-Werte zunächst für ein Jahr postoperativ alle 3 Monate und danach im halbjährlichen Abstand durch niedergelassenen Urologen ermittelt. Als Zeichen eines Rezidivs wurden ein Wiederanstieg des PSA-Wertes über 0,2 ng/ml sowie ein klinisches Wiederauftreten eines Prostatakarzinomrezidivs gewertet.

2.3 Statistik

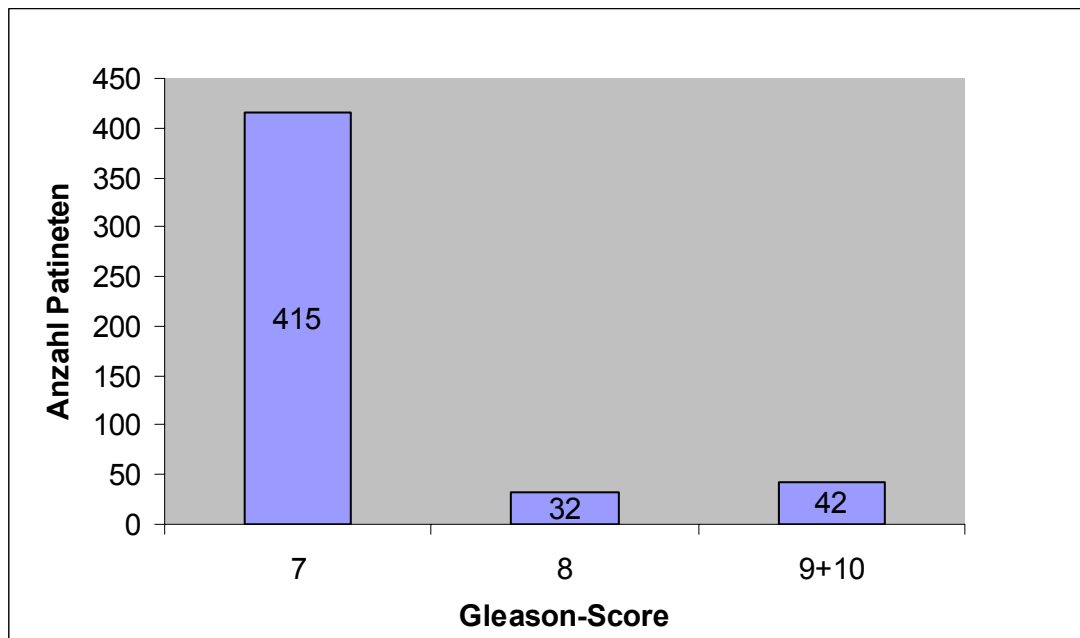
Im Ergebnisteil werden zunächst die gesammelten Daten beider Patientenkollektive in einer deskriptiven Statistik zusammengefasst und dann die Überlebenskurven nach verschiedenen Gesichtspunkten miteinander verglichen. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und Unterschiede zwischen den einzelnen Kurven mittels Log-Rang-Test auf Signifikanz untersucht. War ein Patient noch nicht verstorben oder der Todeszeitpunkt nicht genau bekannt, wurden für die Überlebenskurven der Zeitraum zwischen OP und letztem bekannten Lebenszeitpunkt verwendet (zensierte Daten).

Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte mit dem Programm SPSS 15.0 für Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) und Graph Pad Prism 4.0 (San Diego, CA, USA). Unterschiede ab einem p-Wert $< 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Die Studie umfasst Daten von insgesamt 489 Patienten, die sich aufgrund eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie in der Universitätsklinik Marburg resp. Köln unterzogen. Von diesen Patienten wurden in der postoperativen histopathologischen Untersuchung insgesamt 415 Patienten mit einem Gleason-Score von 7 (84,9%), 32 Patienten mit einem Gleason-Score von 8 (6,5%), 41 Patienten mit einem Gleason-Score von 9 (8,5%) und 1 Patient mit einem Gleason-Score von 10 bestimmt (Diagramm 3.1 oben).



Gleason-Score präoperativ	Gleason-Score postoperativ			
	7	8	9	10
≤7	315 (82,2)	12 (3,1)	16 (4,2)	0
8	12 (3,1)	6 (1,6)	10 (2,6)	0
9	1 (0,3)	3 (0,8)	7 (1,8)	1 (0,3)
10	0	0	0	0

Diagramm 3.1 Postoperative Gleason-Score Verteilung aller Studienpatienten (n=489; oben) sowie Korrelation von präoperativem und postoperativem Gleason-Score im Kölner Patientenkollektiv (n=383; unten; jeweiliger prozentualer Anteil bezogen auf alle 383 Kölner Studienpatienten in Klammern).

Im Falle des Kölner Patientenkollektivs (n=383 Studienpatienten) wurde für diese Studie zusätzlich zu dem postoperativen auch der präoperative Gleason-Score aus den Patientenakten ermittelt (Diagramm 3.1 unten). In einer Subgruppe von 40 Patienten dieses Kollektivs wurde präoperativ ein high risk Prostatakarzinom diagnostiziert, wobei die mittels Sextantenbiopsie erhobenen Gleason-Score-Werte zwischen 8 und 10 lagen. Ex post facto erfuhren 16 dieser 40 Patienten (40%; Summe der Patienten mit einem präoperativen Gleason-Score von 8-10 links der grau schattierten Identitätsdiagonalen in Diagramm 3.1 unten) anhand des postoperativ im Prostatektomiepräparat ermittelten Gleason-Scores ein Downgrading, während 11 Patienten (27,5%; Summe der Patienten mit einem präoperativen Gleason-Score von 8-10 rechts der grau schattierten Identitätsdiagonalen in Diagramm 3.1 unten) upgegradet wurden. Im Falle von 13 Patienten dieser high risk Gruppe (32,5%; Summe der Patienten mit einem präoperativen Gleason-Score von 8-10 in der grau schattierten Identitätsdiagonalen in Diagramm 3.1 unten) entsprach der postoperative auch dem präoperativen Gleason-Score.

Die meisten der downgegradeten Patienten aus der high risk Gruppe mit Gleason-Score-Werten zwischen 8 und 10 hatten dabei einen präoperativen Gleason-Score von 8 und einen postoperativen Gleason-Score von 7 (n=12; 30%). Die meisten der upgegradeten Patienten aus dieser high risk Gruppe hingegen hatten einen präoperativen Gleason-Score von 8 und einen postoperativen Gleason-Score von 9 (n=10; 25%).

Im Marburger Patientenkollektiv lag das mittlere Alter bei $65,9 \pm 6,1$ Jahren. Im Kölner Patientenkollektiv wiesen die Patienten ein mittleres Alter von $64,3 \pm 6,0$ Jahren auf. Das Alter beider Patientenkollektive lag im Durchschnitt bei $64,5 \pm 6,0$ Jahren (mit einem Minimum von 49 und einem Maximum von 76 Jahren).

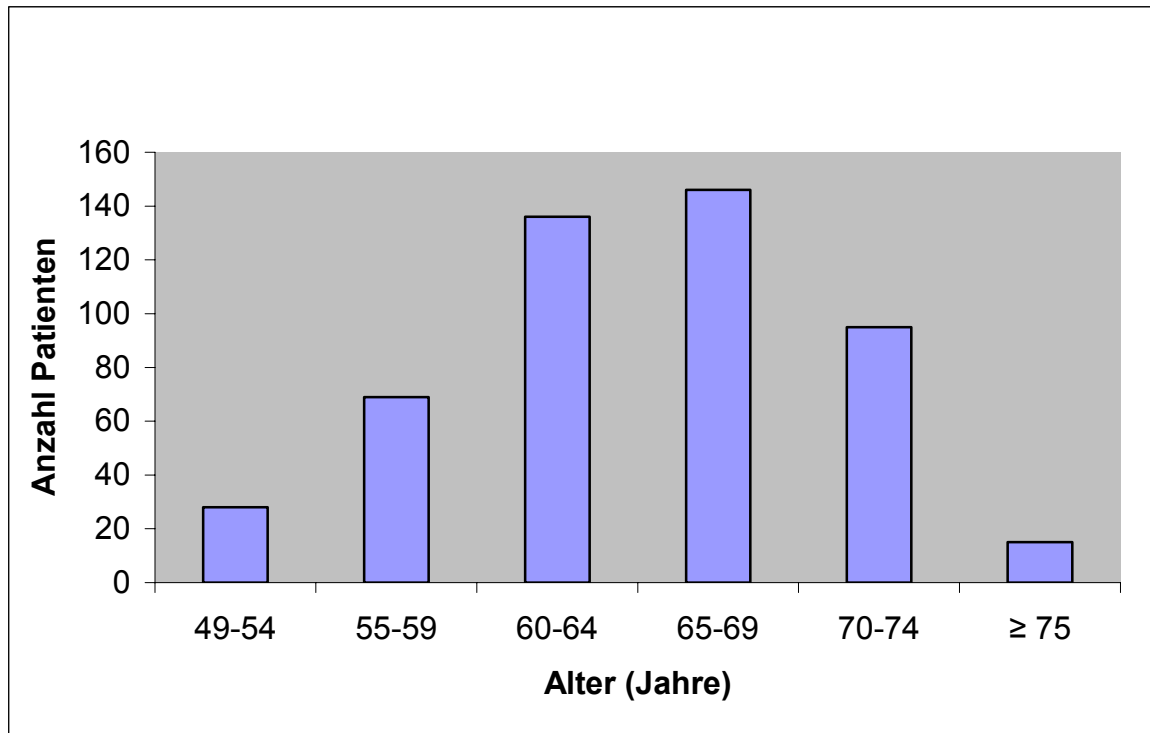


Diagramm 3.2 Altersverteilung aller 489 Studienpatienten.

Postoperativ wiesen 243 Patienten (49,7%) ein pathologisches T2-Stadium auf. Davon hatten 33 Patienten das Stadium pT2a, 41 Patienten das Stadium pT2b und 169 Patienten ein pT2c-Stadium. 237 Patienten (48,5%) wiesen ein T3-Stadium auf, 158 Patienten ein pT3a- und 79 Patienten ein pT3b-Stadium. 9 Patienten (1,8%) zeigten ein T4-Stadium (Diagramm 3.3).

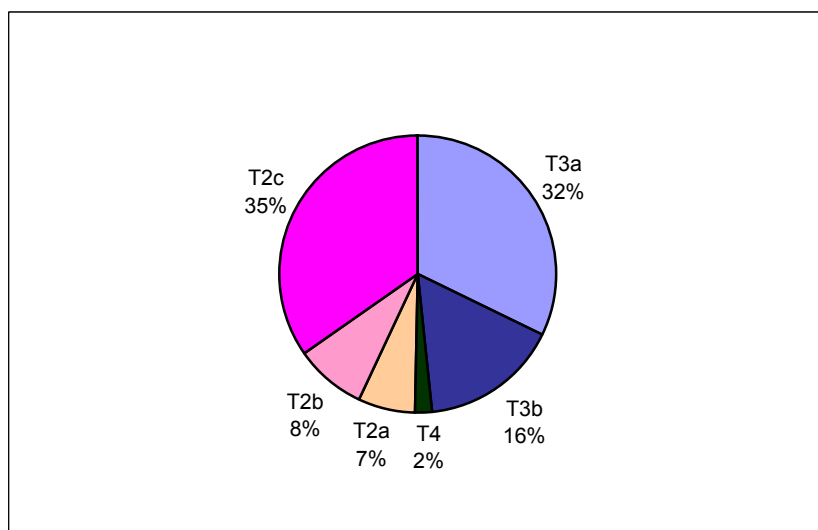


Diagramm 3.3 Prozentuale Tumorstadienverteilung aller 489 Studienpatienten.

Dabei wiesen in der Gleason-Score 7 Gruppe 53,9% einen T2-, 44,8% einen T3- und 1,2% ein T4-Tumor auf. In der Gleason-Score 8 Gruppe wiesen 31,3% der Patienten ein T2-Prostatakarzinom auf, die meisten Patienten zeigten einen T3-Tumor (insgesamt 65,6%) und ein T4-Tumor wurde bei 6,3% der Patienten festgestellt. Auch die Patienten aus der Gleason-Score 9/10 Gruppe zeigten vor allem einen T3-Tumor (71,4%), einen T2-Tumor fand man bei 21,4% der Patienten, 4,8% zeigten einen T4-Tumor. Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der einzelnen Gleason-Score-Gruppen. Gleichfarbige Balken im Diagramm ergeben zusammen 100%.

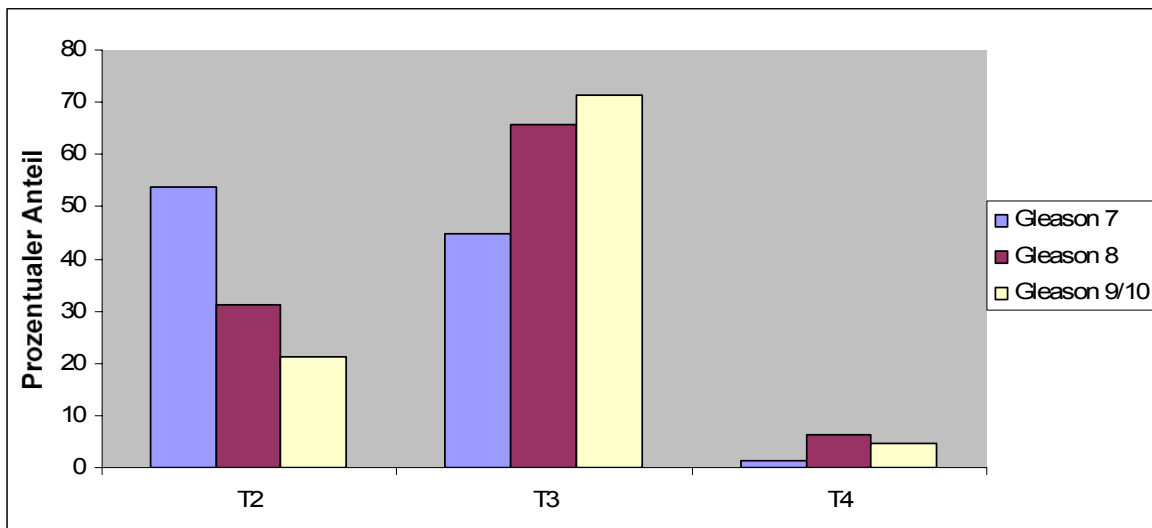


Diagramm 3.4 Prozentuale Tumorstadienverteilung in den einzelnen Gleason-Score-Gruppen.

Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls waren bei insgesamt 180 Patienten negative Lymphknoten nachweisbar, dies entspricht 36,8%. 33 Patienten (6,7%) wiesen positive Lymphknoten auf. Die restlichen 276 Patienten wurden mit einem Nx-Status erfasst. Diese Patienten wurden in der Überlebensstatistik nach pN-Status (Kap. 3.2.4) nicht berücksichtigt. Unter den lymphadenektomierten Patienten waren u. a. alle Patienten mit einem high risk Prostatakarzinom vertreten.

Die präoperativen PSA-Werte zeigen eine Hauptverteilung im Bereich von 4-10 ng/ml mit 61,5%, einen PSA-Wert im Bereich von 10-20 ng/ml wiesen 23,5% auf. Einen Wert über 20 ng/ml wiesen insgesamt 8,6% aller Patienten, einen Normalwert unter 4 ng/ml wiesen dagegen nur 4,7% auf.

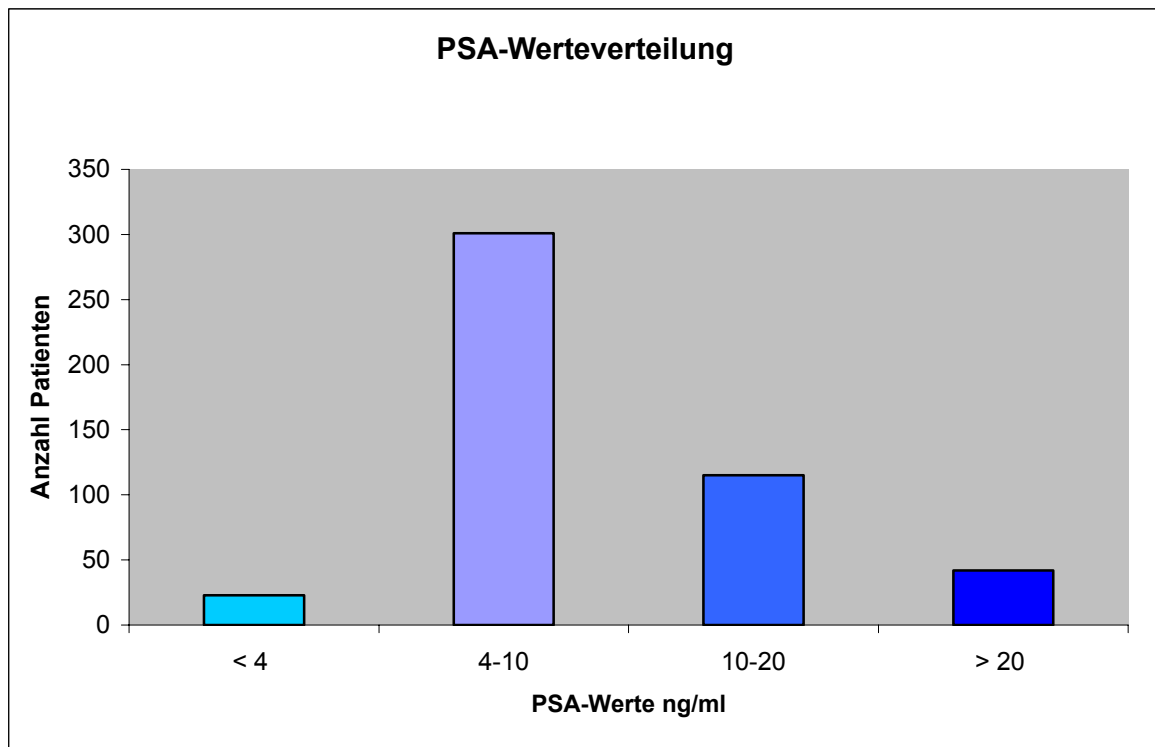


Diagramm 3.5 PSA-Verteilung nach Gruppen bei 489 Studienpatienten

Bei insgesamt 308 von 489 Studienpatienten wurden ein Jahr nach radikaler Prostatektomie der Kontinenz- und Potenzstatus erhoben. Hierbei zeigten sich 192 Patienten vollständig kontinent (kein Protektionspad nötig bzw. gemäß Cough leak point pressure [CLPP]), was einer Rate von 62,3% entspricht.

Bezüglich des Potenzstatus waren 39 Patienten postoperativ zur vaginalen Penetration fähig (z.T. unter Verwendung von Phospho-Diesterase-5-Hemmern), was einer Rate von 12,7% entspricht.

53,3% der erfassten Studienpatienten wurden zusätzlich adjuvant therapiert (ADT, Radiatio, andere), worunter vorwiegend Patienten mit einem pN+-Status resp. einem pT-Status \geq pT3b waren.

5 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Dies entspricht einem Gesamtüberleben von 96,3%. In der Gruppe der verstorbenen Patienten zeigten 3 Patienten eine Gleason-Score von 9 auf, 2 Patienten wiesen einen Gleason-Score von 7 auf (vgl. Kap. 3.2).

Hinsichtlich des Rezidivverhaltens wurde der PSA-Progress im postoperativen Verlauf über 0,2 ng/ml festgelegt. Hier zeigten 71 Patienten ein Rezidiv am Erhebungszeitpunkt, 418 Patienten blieben rezidivfrei. In der Rezidivgruppe wiesen 41 Patienten einen Gleason-Score von 7 auf, 9 Patienten einen Gleason-Score von 8 und 21 Patient einen Gleason-Score von 9/10 auf (vgl. Kap. 3.3).

3.2 Tumorspezifisches Überleben

3.2.1 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

Es wurden in dieser Studie insgesamt 489 Patienten aus 2 verschiedenen Kollektiven (Uniklinikum Marburg und Köln) nachbeobachtet. Insgesamt verstarben 5 Patienten (alle aufgrund ihrer Grunderkrankung). Nach 12 Monaten wurden noch 358 Patienten nachbeobachtet, nach 24 Monaten 212 Patienten, nach 36 Monaten 87 Patienten und nach 48 Monaten 27 Patienten. Es bestand in den beobachteten Patientenkollektiven nach 12 Monaten ein Gesamtüberleben von 100%, nach 24 Monaten von 99,7% und nach 48 Monaten von 96,3%, was auch dem Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum dieser Studie entspricht. Diagramm 3.1 zeigt das Gesamtüberleben aller 489 Studienpatienten nach Kaplan Meier.

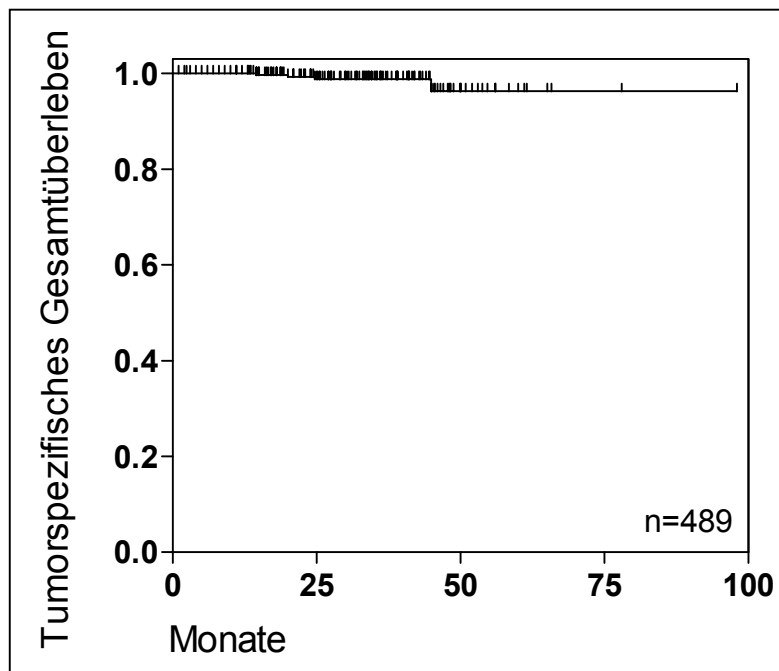


Diagramm 3.6 Gesamtüberleben aller 489 Studienpatienten nach Kaplan-Meier.

3.2.2 Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen

Insgesamt wurden 415 Patienten mit einem Gleason-Score von 7, 32 Patienten mit einem Gleason-Score von 8 und 42 Patienten mit einem Gleason-Score von 9/10 beobachtet. 3 Patienten verstarben in der Gleason-Score-Gruppe 9, 2 Patienten in der Gleason-Score-Gruppe 7 und kein Patient in der Gleason-Score-Gruppe 8 (Diagramm 3.7). Beim statistischen Vergleich der Überlebenszeiten innerhalb der verschiedenen Gleason-Score-Gruppen mittels Logranktest, zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gleason-Score-Gruppen 7 und 9 ($\chi^2 = 14,04$; $p=0,0002$). Tabelle 3.1 gibt alle statistischen Kenndaten vollständig wieder.

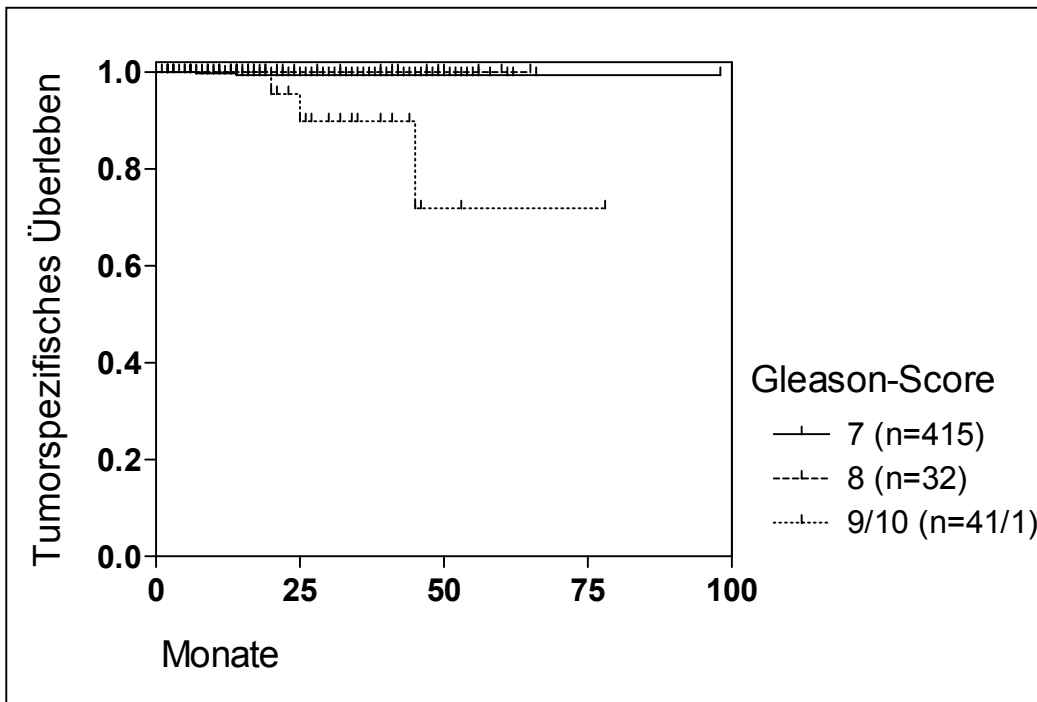


Diagramm 3.7 Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen.

Vergleich Gleason-Score	7 mit 9	7 mit 8	8 mit 9	Trendvergleich aller 3 Gruppen
χ^2 -Wert	14,04	0,15	2,43	k.A.
p-Wert	0,0002	0,697	0,119	k.A.

Tabelle 3.1 Statistische Kenndaten beim Vergleich der Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen.

3.2.3 Überlebenszeit nach pT-Status

Insgesamt 243 Patienten der beiden Studienkollektive wiesen ein Stadium pT2 auf. In dieser Gruppe verstarb 1 Patient im Beobachtungszeitraum. In der pT3-Gruppe befanden sich 237 Patienten, von denen 3 Patienten verstarben. In der pT4-Gruppe waren insgesamt 9 Patienten, wobei hier 1 Patient verstarb (Diagramm 3.8).

Wie Tabelle 3.2 auflistet, fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Stadien pT2 und pT4 ($\chi^2 = 6,98$; $p=0,0082$) sowie im Trendvergleich aller pT-Status-Gruppen ($\chi^2 = 4,22$; $p=0,039$).

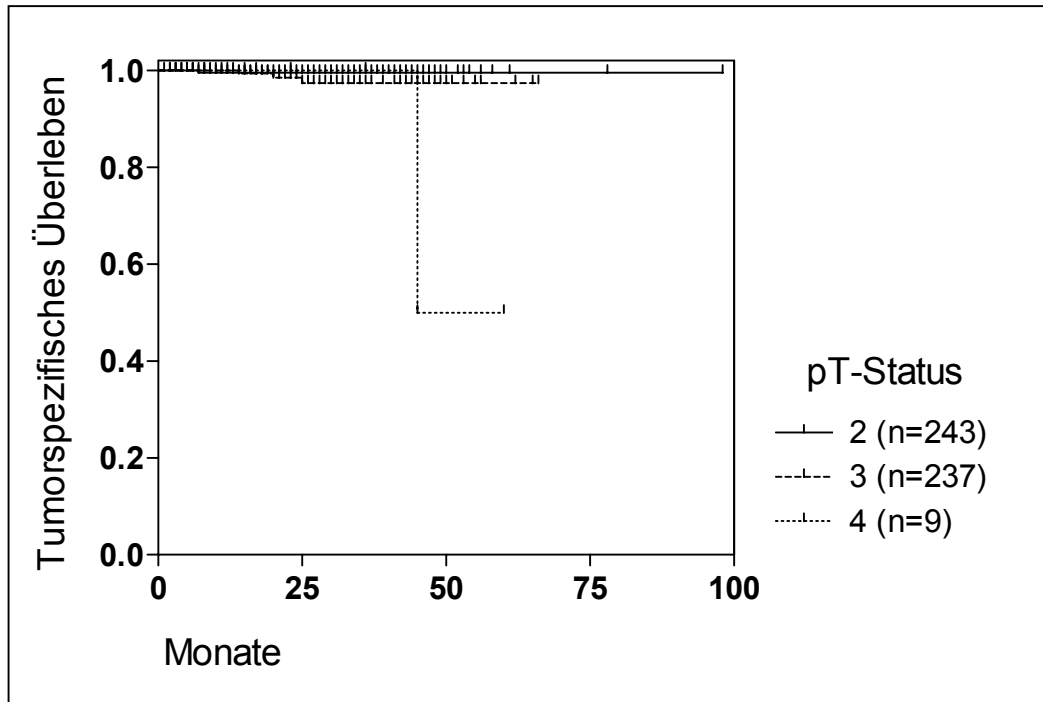


Diagramm 3.8 Überlebenszeit nach pT-Status.

Vergleich pT-Status	T2 mit T4	T2 mit T3	T3 mit T4	Trendvergleich aller 3 Gruppen
χ^2 -Wert	6,98	1,31	3,49	4,22
p-Wert	0,0082	0,253	0,062	0,039

Tabelle 3.2 Statistische Kenndaten beim Vergleich der Überlebenszeit nach pT-Status.

Zieht man eine Grenze bei Tumorstadium pT3b und teilt alle 489 Patienten in zwei Gruppen gemäß pT-Stadium < pT3b ($\hat{=}$ lokaler Befund, ggf. mit Kapseldurchbruch [T3a], jedoch ohne Tumordinfiltration der Samenblasen oder weiterer Strukturen/Organe) resp. \geq pT3b ($\hat{=}$ Tumordinfiltration der Samenblasen [T3b] und ggf. weiterer Strukturen/Organe [T4]) ergibt sich der größt mögliche signifikante Unterschied für eine vergleichende Betrachtung zweier Patientengruppen ($\chi^2 = 4,92$; $p = 0,026$) gemäß Diagramm 3.9. Hierbei zeigen die Patienten mit einem pT-Stadium < pT3b ein tumorspezifisches Überleben von 99,4%.

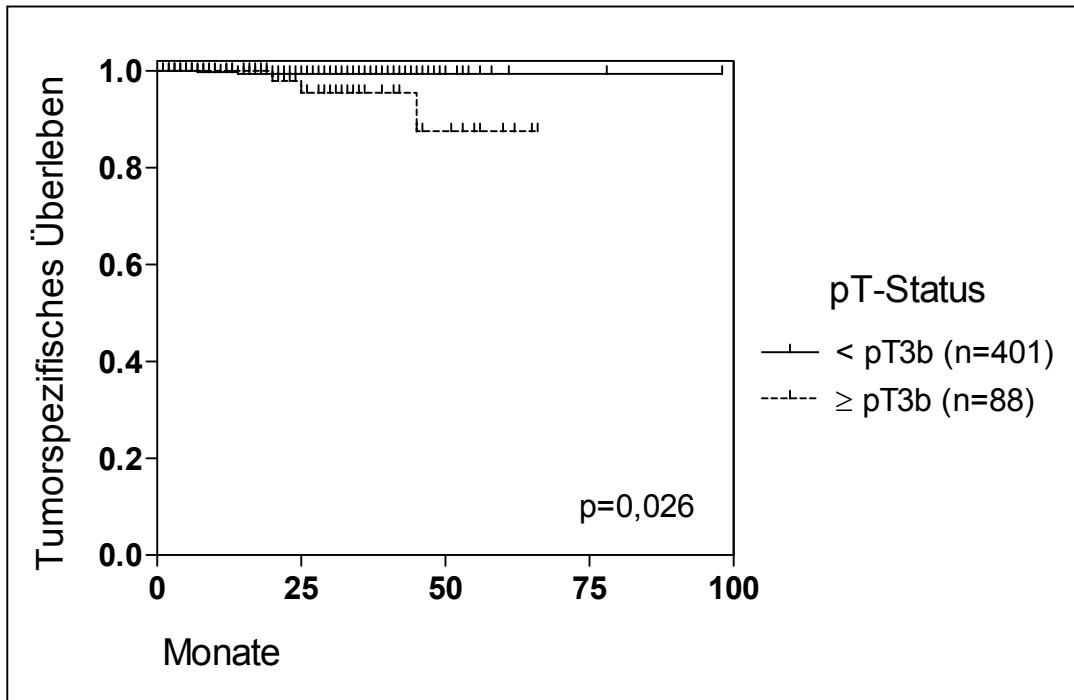


Diagramm 3.9 Überlebenszeit nach pT3b-Status.

Betrachtet man weiterhin die Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen nur derer 401 Patienten, die ein pT-Stadium < pT3b aufweisen, so ergeben sich interessanterweise keine signifikanten Unterschiede mehr (Diagramm 3.10; Tabelle 3.3).

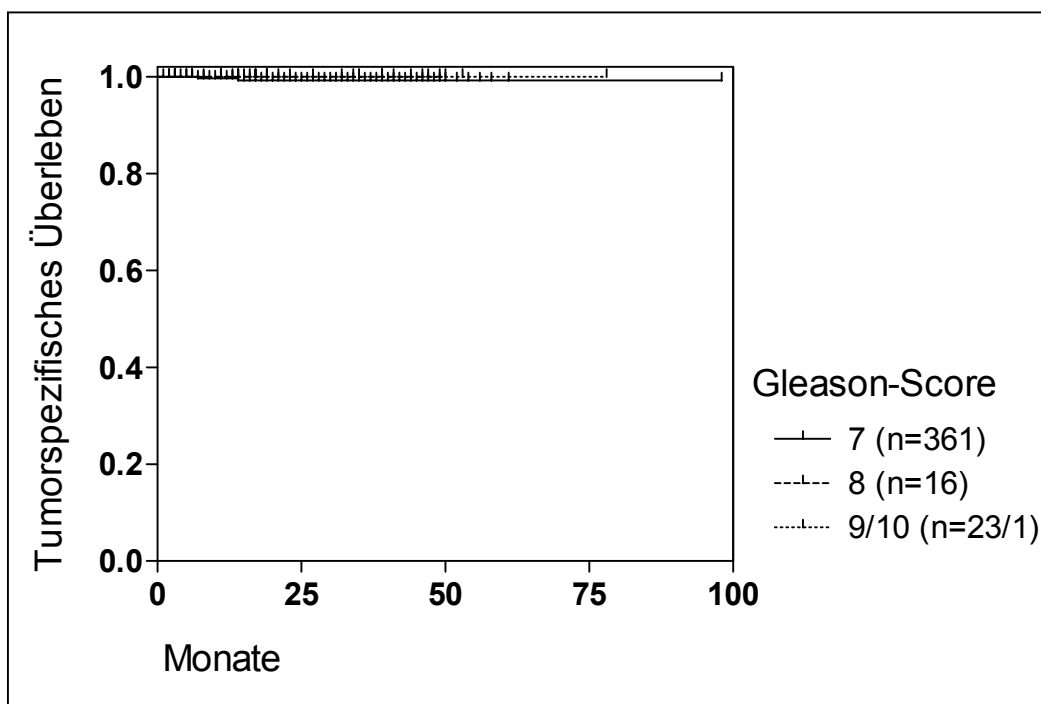


Diagramm 3.10 Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen aller 401 Patienten mit pT < 3b.

Vergleich Gleason-Score	7 mit 9	7 mit 8	8 mit 9	Trendvergleich aller 3 Gruppen
χ^2 -Wert	0,136	0,089	0,0	k.A.
p-Wert	0,713	0,766	1,0	k.A.

Tabelle 3.3 Statistische Kenndaten beim Vergleich der Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen aller 401 Patienten mit pT < 3b.

Die Überlebenszeiten nach Gleason-Score-Gruppen aller 88 Patienten, die ein pT-Stadium \geq pT3b aufweisen hingegen bleiben beim Vergleich der Gleason-Score-Gruppen 7 mit 9 ($\chi^2 = 12,18$; $p = 0,0005$), 8 mit 9 ($\chi^2 = 3,59$; $p = 0,006$) und im Trendvergleich ($\chi^2 = 11,72$; $p = 0,0006$) weiterhin signifikant verschieden (Diagramm 3.11; Tabelle 3.4).

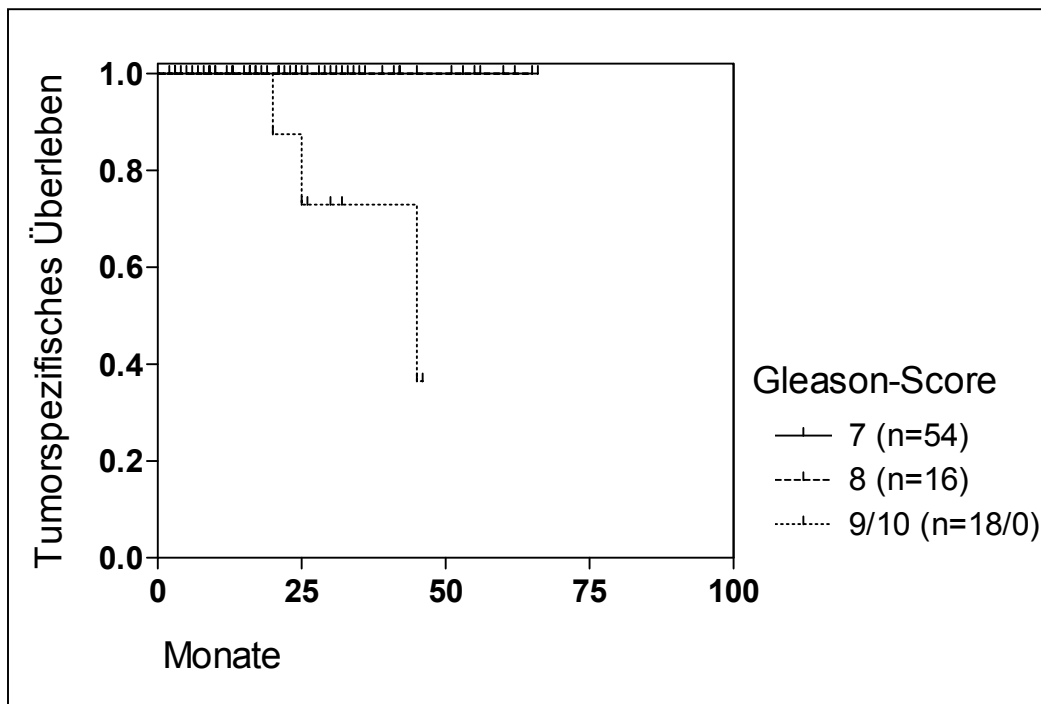


Diagramm 3.11 Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen aller 88 Patienten mit pT \geq 3b.

Vergleich Gleason-Score	7 mit 9	7 mit 8	8 mit 9	Trendvergleich aller 3 Gruppen
χ^2 -Wert	12,18	0,1	3,59	11,72
p-Wert	0,0005	1,0	0,0058	0,0006

Tabelle 3.4 Statistische Kenndaten beim Vergleich der Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen aller 88 Patienten mit pT \geq 3b.

3.2.4 Überlebenszeit nach pN-Status

Bei Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Gruppen mit befallenen Lymphknoten und ohne Lymphknotenbefall zeigt sich zwar eine Tendenz hinsichtlich eines längeren Überlebens der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten, jedoch verfehlt dieser Unterschied wohl aufgrund der mit $n=213$ geringeren Studienpatientenanzahl die Signifikanz ($\chi^2 = 1,75$; $p = 0,186$). 276 Patienten wurden lediglich mit einem pNx-Status erfasst und sind daher in der Überlebensstatistik nach pN-Status nicht vertreten. 33 Patienten zeigten befallene Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie, 180 Patienten dagegen wiesen keinen Lymphknotenbefall auf. In erstgenannter Gruppe verstarben 2 Patienten, bei letztgenannter Gruppe waren es 3 verstorbene Patienten (Diagramm 3.12).

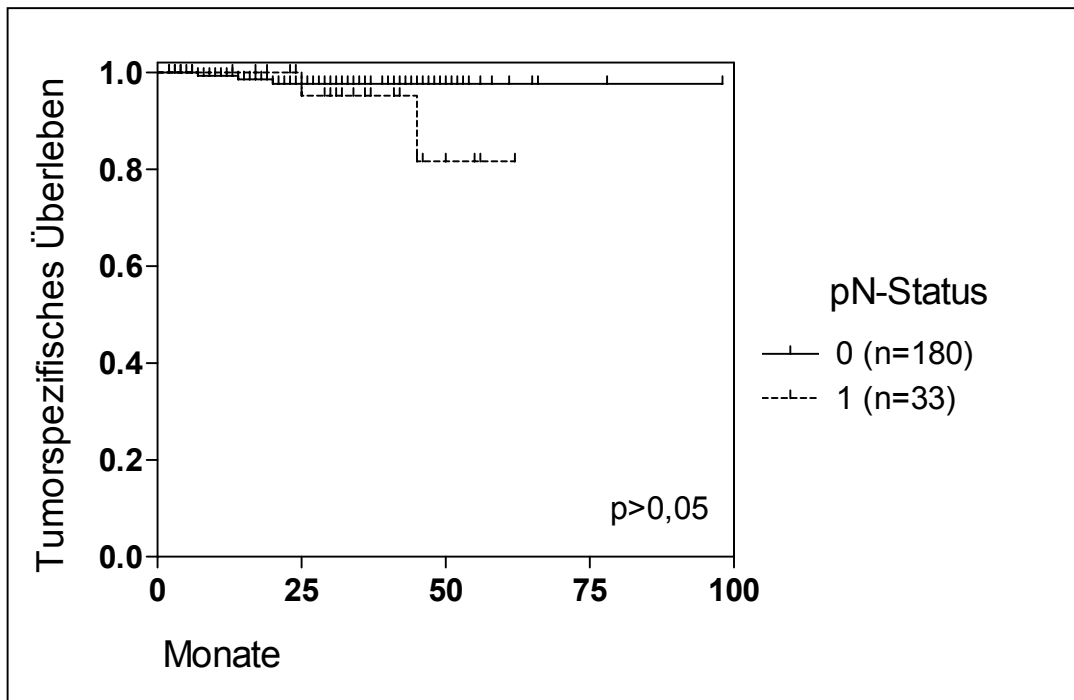


Diagramm 3.12 Überlebenszeit nach pN-Status.

3.2.5 Überlebenszeit nach präoperativem PSA-Wert und PSA-Rezidiv

Zieht man eine Grenze bezüglich des präoperativen PSA-Wertes und teilt alle 489 Patienten in zwei Gruppen gemäß eines präoperativen PSA-Wertes < 20 ng/ml resp. ≥ 20 ng/ml ein, so ergeben sich die in Diagramm 3.13 dargestellten Überlebenskurven. Bei dieser Einteilung der

Patientenkollektive in 2 Gruppen wird der kleinst mögliche p-Wert erreicht, jedoch wird die statistische Signifikanz knapp verpasst ($\chi^2 = 3,62$; $p = 0,057$).

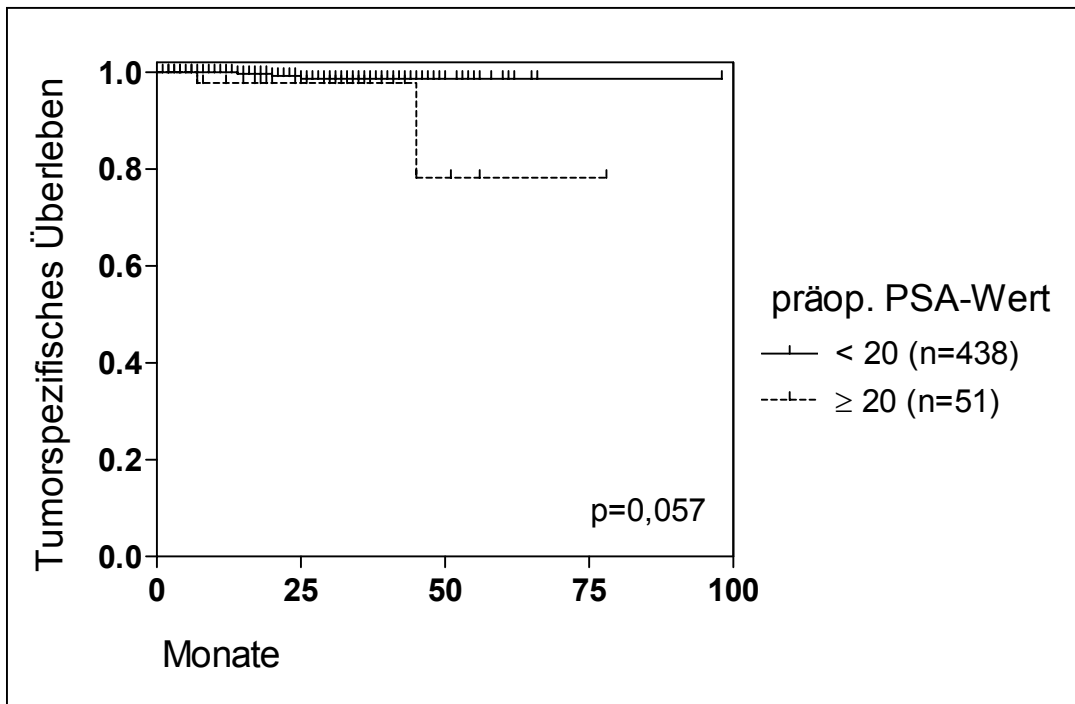


Diagramm 3.13 Überlebenszeit nach präoperativem PSA-Wert.

Von den 489 Studienpatienten wiesen in den Nachsorgeuntersuchungen 71 Patienten ein PSA-Rezidiv auf, 418 Patienten blieben im Beobachtungszeitraum PSA-rezidivfrei (Diagramm 3.14; $\chi^2 = 19,62$, $p < 0,0001$).

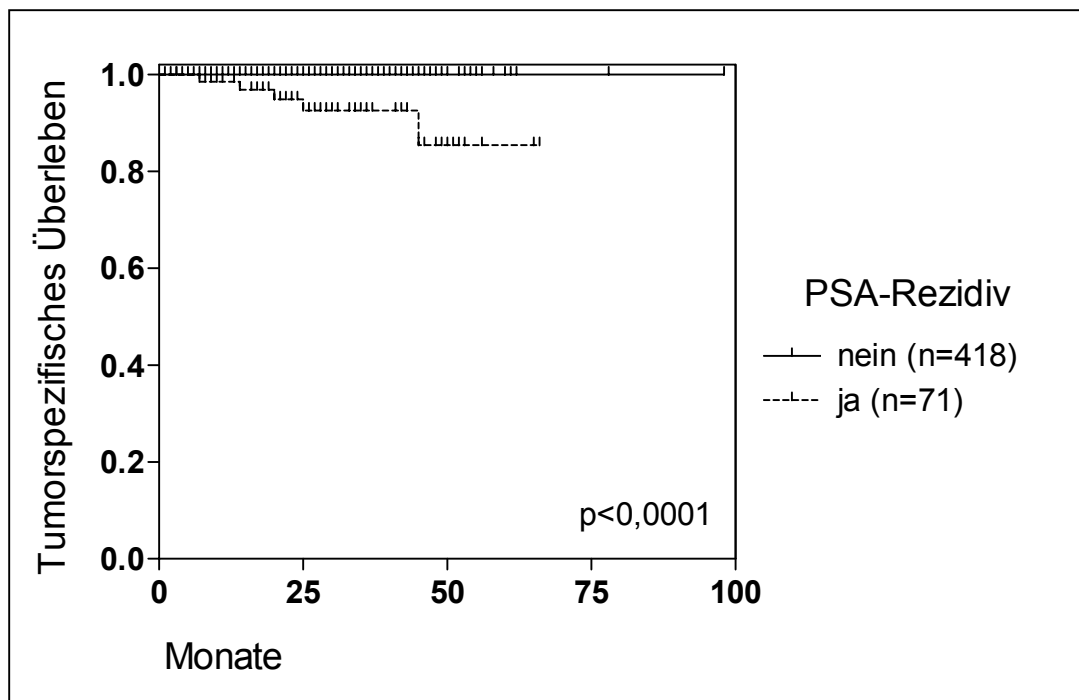


Diagramm 3.14 Überlebenszeit nach PSA-Rezidiven.

Der erste postoperative PSA-Anstieg wurde dokumentiert und in drei folgenden PSA-Kontrollen nachuntersucht. Ein bleibend erhöhter PSA-Wert über 0,2 ng/ml wurde als Tumorrezidiv angesehen (bei allen 71 Patienten mit einem PSA-Rezidiv der Fall). Alle 5 Todesfälle waren innerhalb der Patientengruppe mit einem PSA-Rezidiv vertreten. In der Gruppe der rezidivfreien Patienten überlebten alle Studienteilnehmer den Beobachtungszeitraum.

3.3 PSA-rezidivfreies Überleben

3.3.1 PSA-rezidivfreies Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

Bei 71 Patienten kam es postoperativ zu einem PSA-Rezidiv (PSA-Wert über 0,2 ng/ml). Bei all diesen Patienten war die PSA-Werterhöhung auch in drei Folgekontrollen nachzuweisen, was als Tumorrezidiv angesehen wurde. Im Folgenden wird immer Bezug auf den Zeitraum des ersten PSA-Wertanstieges genommen. Es bestand in den beobachteten Patientenkollektiven nach 12 Monaten ein PSA-rezidivfreies Gesamtüberleben von 93,5%, nach 24 Monaten von 86,1% und nach 48 Monaten von 68,8%. Das PSA-rezidivfreie Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum dieser Studie entsprach 54,5%. Diagramm 3.15 zeigt das PSA-rezidivfreie Gesamtüberleben aller 489 Studienpatienten nach Kaplan Meier.

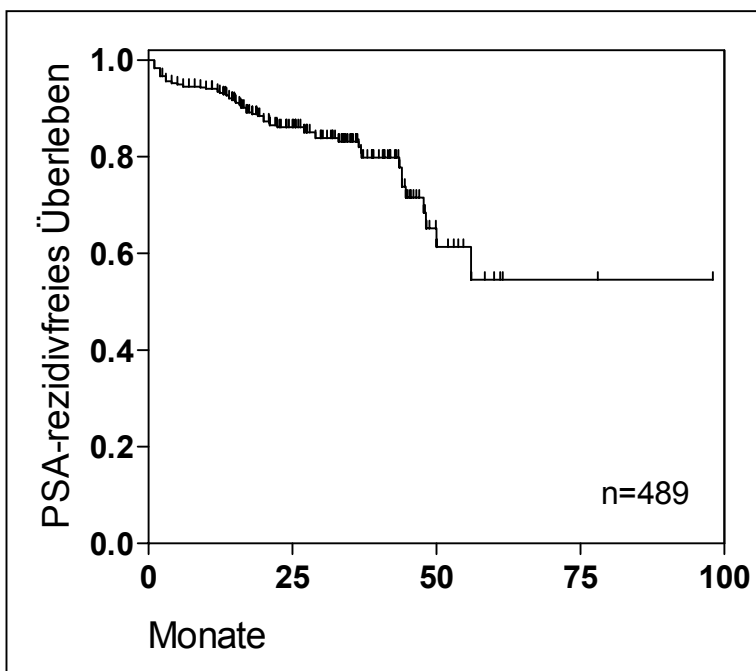


Diagramm 3.15 PSA-Rezidivfreies Gesamtüberleben aller 489 Studienpatienten nach Kaplan-Meier.

3.3.2 PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen

Insgesamt wurden 415 Patienten mit einem Gleason-Score von 7, 32 Patienten mit einem Gleason-Score von 8 und 42 Patienten mit einem Gleason-Score von 9/10 beobachtet (Diagramm 3.16; vgl. Kap. 3.2.2). Beim statistischen Vergleich der PSA-rezidivfreien Überlebenszeiten innerhalb der verschiedenen Gleason-Score-Gruppen mittels Logranktest, zeigen sich signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gleason-Score-Gruppen 7 mit 8 ($\chi^2 = 6,61$; $p=0,0101$), 7 mit 9 ($\chi^2 = 50,43$; $p=0,0001$) sowie im Trendvergleich über alle drei Gleason-Score-Gruppen ($\chi^2 = 48,52$; $p=0,0001$). Tabelle 3.5 gibt alle statistischen Kenndaten vollständig wieder.

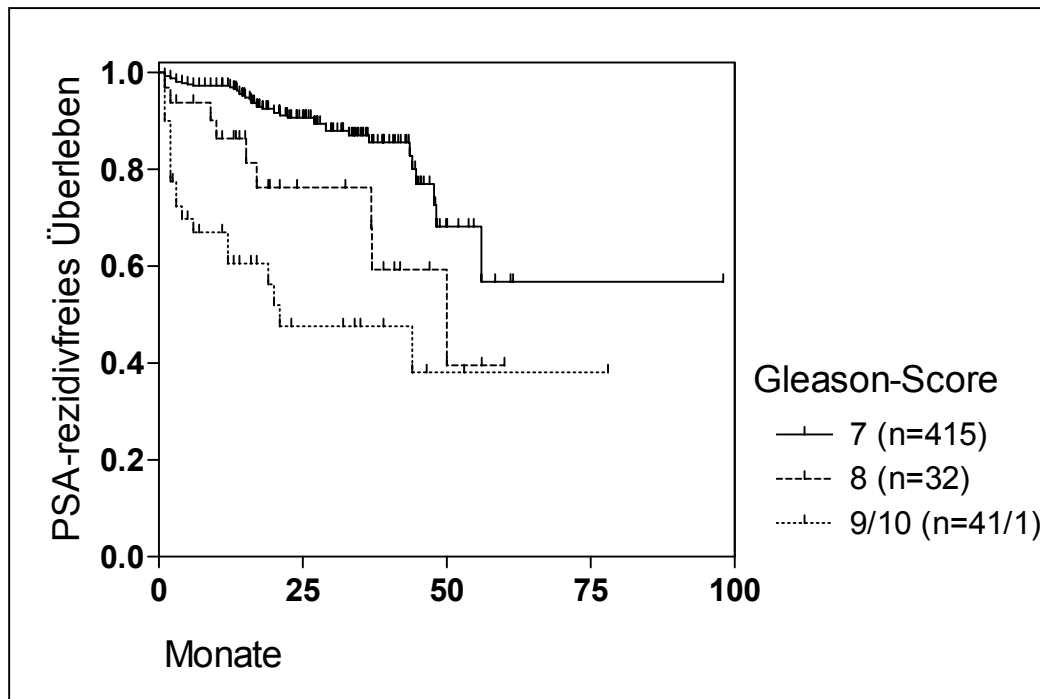


Diagramm 3.16 PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen.

Vergleich Gleason-Score	7 mit 9	7 mit 8	8 mit 9	Trendvergleich aller 3 Gruppen
χ^2 -Wert	50,43	6,61	3,26	48,52
p-Wert	0,0001	0,0101	0,071	0,0001

Tabelle 3.5 Statistische Kenndaten beim Vergleich der PSA-rezidivfreien Überlebenszeit nach Gleason-Score-Gruppen.

3.3.3 PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach pT-Status

Wählt man die bereits in Kap. 3.2.3 beschriebene Grenze bei Tumorstadium pT3b und teilt alle 489 Patienten in zwei Gruppen gemäß pT-Stadium $<$ pT3b ($\hat{=}$ lokaler Befund, ggf. mit Kapseldurchbruch [T3a], jedoch ohne Tumorerinfiltration der Samenblasen oder weiterer Strukturen/Organe) resp. \geq pT3b ($\hat{=}$ Tumorerinfiltration der Samenblasen [T3b] und ggf. weiterer Strukturen/Organe [T4]), ergibt sich auch bezüglich der PSA-rezidivfreien Überlebenszeit der größt mögliche signifikante Unterschied (Diagramm 3.17; $\chi^2 = 22,97$; $p < 0,0001$).

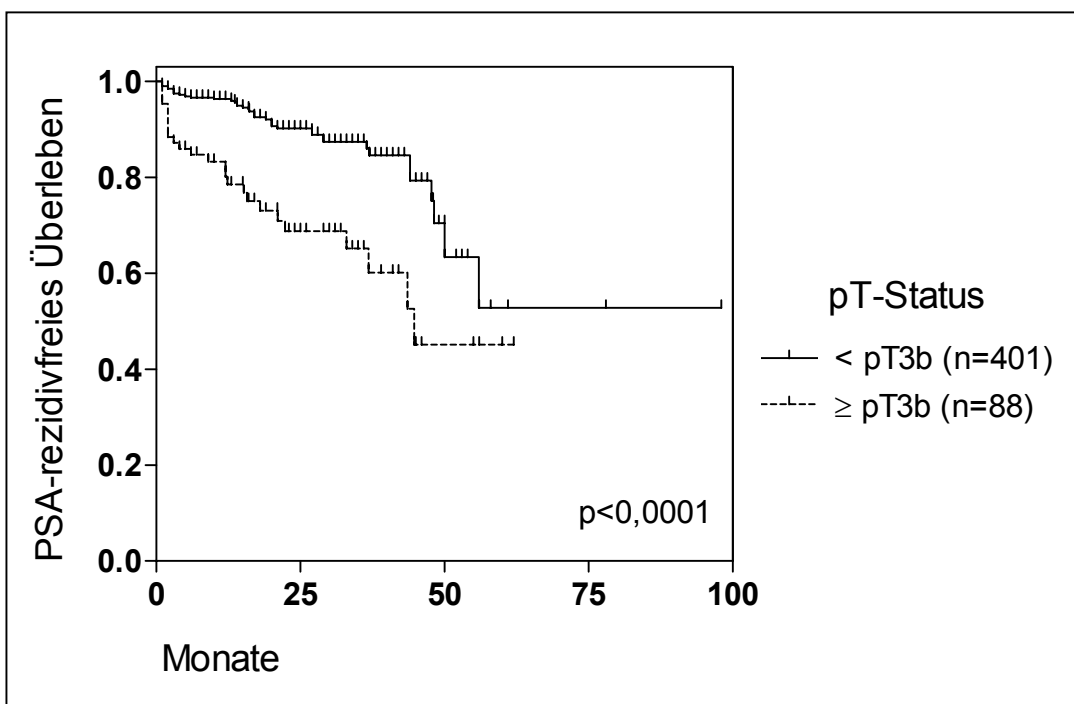


Diagramm 3.17 Überlebenszeit nach pT-Status.

3.3.4 PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach pN-Status

Bei Betrachtung der PSA-rezidivfreien Überlebenszeit in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls zeigt sich eine geringe Tendenz hinsichtlich eines längeren PSA-rezidivfreien Überlebens der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten, jedoch verfehlt dieser Unterschied - ähnlich wie im Falle der tumorspezifischen Überlebenszeit nach pN-Status (Diagramm 3.12) - wohl aufgrund der mit $n=213$ geringeren Studienpatientenanzahl die Signifikanz ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$). 276 Patienten wurden lediglich mit einem pNx-Status erfasst und sind daher auch in der PSA-rezidivfreien Überlebensstatistik nach pN-Status nicht vertreten. 33 Patienten zeigten befallene Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie, 180 Patienten dagegen wiesen keinen Lymphknotenbefall auf.

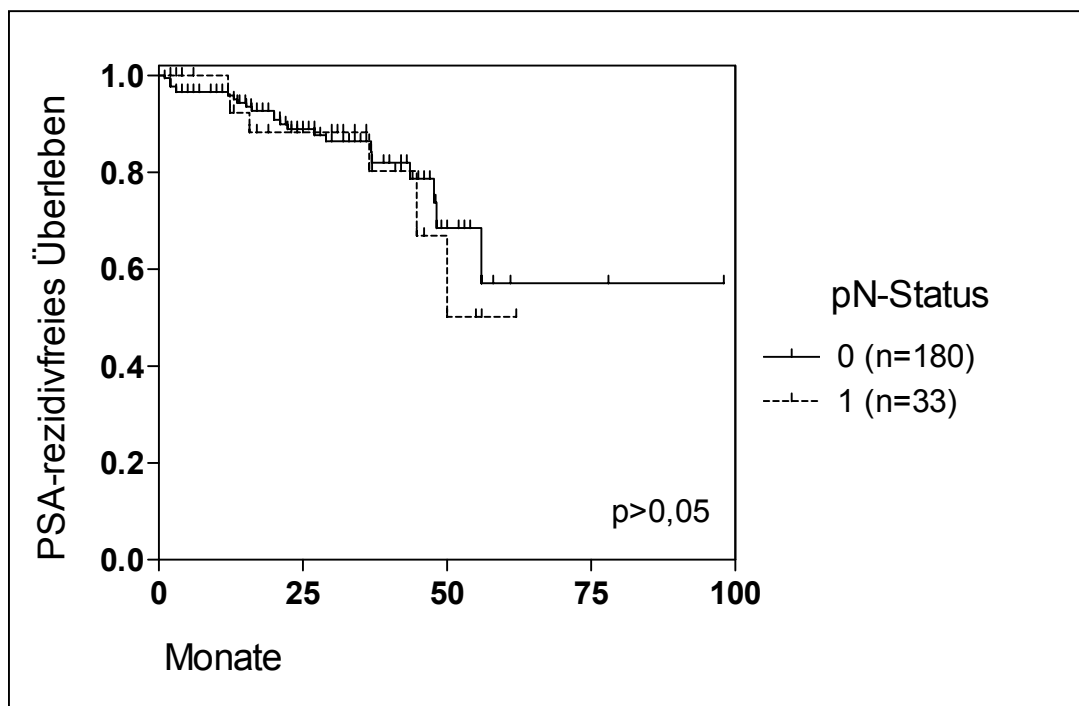


Diagramm 3.18 Überlebenszeit nach pN-Status.

4 Diskussion

4.1 Radikale Prostatektomie bei high risk Prostatakarzinomen

Die radikale Prostatektomie ist Therapie der Wahl für Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom (86). Im Falle von high risk Formen des Prostatakarzinoms (Gleason-Score 8-10), welche gegenwärtigen Studien zufolge präoperativ eine Inzidenz von 4%-12% aufweisen (12, 54, 69, 89), existieren jedoch weiterhin Kontroversen bezüglich der optimalen Therapiestrategie.

Traditionellerweise gelten teilweise auch heute noch Patienten mit einem Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom als weniger geeignete Kandidaten für eine radikale Prostatektomie als primäre Therapiemaßnahme, unter anderem aufgrund hoher Rezidivraten und geringem tumorspezifischen Überlebens (37, 55, 85). Es wurden jedoch auch Studien durchgeführt, welche die radikale Prostatektomie als am besten geeignete Therapie für diese Patientengruppe propagieren (9, 62, 77, 107). Je nachdem welche Definition dem Begriff high risk resp. high grade Prostatakarzinom zugrunde liegt, sind die postoperativen Prognosen unterschiedlich (104).

Insgesamt haben verschiedenen Serien zufolge etwa 4%-8% der radikal prostatektomierten Männer ein Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom (12, 54, 69, 89, 96). Nicht immer ist es möglich, Patienten mit einem high risk Prostatakarzinom vor der chirurgischen Therapie zu identifizieren (62, 96), da präoperativ gewonnene Biopsien und das intraoperativ gewonnene Resektat bezüglich der Gleason-Score Einteilung in einigen Fällen unterschiedlich bewertet werden (29, 52). Auch bei der vorliegenden Studie stimmten in einer high grade Prostatakarzinom-Subgruppe des Kölner Patientenkollektivs (n=40 Patienten mit einem präoperativ ermittelten Gleason-Score von 8-10) lediglich in 32,5% der Fälle präoperativer und postoperativer Gleason-Score überein. Insgesamt 27,5% der Patienten aus dieser high risk Gruppe erfuhren postoperativ ein Upgrading, während die Mehrzahl von 40% der Patienten downgegradet wurden.

Diese Tatsache per se stellt auch einen Grund dar, Patienten mit einem sextantenbiopsisch diagnostizierten Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen eine chirurgische Therapie nicht kategorisch vorzuenthalten (29).

Ein wesentlicher Punkt der Kontroversen bezieht sich auf die korrekte Erkennung der Patienten mit einem high risk Prostatakarzinom, welche von einer radikalen chirurgischen Therapie profitieren. Der Gleason-Score als Gradmesser der histopathologischen Differenzierung wurde in mehreren frühen Arbeiten als der am besten geeignete Vorhersagewert für das Fortschreiten des Prostatakarzinoms identifiziert (8, 34, 36, 39, 106). So führt ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score 8-10 ohne Therapie frühzeitig zu Metastasen und tumorspezifischem Tod (59, 76, 81). Auch korreliert die Höhe des Gleason-Scores stark mit dem Auftreten von Prostatakarzinomrezidiven nach radikaler Prostatektomie (79, 80). Es wurden auch Nomogramme von Partin et al. für T1-2 Tumore (78) und von Joniau/Hsu et al. für unilaterale T3a Tumore (51) entwickelt, die auf Basis von präoperativer Diagnostik u.a. mittels des Gleason-Scores die finale Histopathologie und weitere Outcome-Parameter abschätzen lassen.

Im Zeitalter der PSA-Testung werden auch zunehmend Prostatakarzinome entdeckt, die trotz eines mittels Biopsie nachgewiesenen Gleason-Score von >7 ein organbegrenzt Stadium aufweisen (69, 90). Auch wenn sich das klinische Outcome von Patienten mit einem Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie laut einer Studie mit über 500 zwischen 1988 und 2001 beobachteten Männern seit der PSA-Ära nicht wesentlich gebessert hat (14), so liegt doch die Vermutung nahe, dass früh erkannte, nicht metastasierte high risk Prostatakarzinome einer radikalen Prostatektomie besser zugänglich sind.

Ziel dieser Arbeit war das Follow-up zweier Patientenkollektive am Uniklinikum Marburg resp. Köln, welche nach radikaler Prostatektomie ein histologisch gesichertes high risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10) aufwiesen. Es wurden insbesondere postoperative tumorspezifische Überlebenszeit und PSA-rezidivfreies Überleben beurteilt. Zum Vergleich wurden in dieser Arbeit auch Patienten mit einem Gleason-Score von 7 erfasst.

4.2 Studienergebnisse im Vergleich

Insgesamt wurden 489 Patienten mit einem high risk und einem intermediate risk Prostatakarzinom, die sich in der Universitätsklinik Marburg (n=106) resp. Köln (n=383) einer radikalen Prostatektomie unterzogen, mit einer mittleren Follow-up-Zeit von $23,1 \pm 14,7$ Monaten nachbeobachtet. Von diesen Patienten wiesen 415 Patienten einen postoperativen Gleason-Score von 7 (84,9%), 32 Patienten einen postoperativen Gleason-Score von 8 (6,5%), 41 Patienten einen postoperativen Gleason-Score von 9 (8,5%) und 1 Patient einen postoperativen Gleason-Score von 10 auf. 53,3% der erfassten Studienpatienten wurden zusätzlich adjuvant therapiert (ADT, Radiatio, andere), worunter sich vorwiegend Patienten mit einem pN+-Status resp. einem pT-Status \geq pT3b befanden.

4.2.1 Tumorspezifisches Überleben

5 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, was einem Gesamtüberleben von 96,3% entspricht (Kap. 3.2.1; Diagramm 3.6). Dies ist ein bei Betrachtung ähnlicher Studien günstiges Outcome, wobei relativierend zum einen der große Anteil von Patienten mit einem Gleason-Score 7 Prostatakarzinom (84,9% der Patienten; 2 tumorspezifische Todesfälle) und zum anderen die vergleichsweise kurze mittlere Follow-up-Zeit von $23,1 \pm 14,7$ Monaten berücksichtigt werden müssen.

In einer 2008 publizierten Arbeit von Boorjian et al. (14) mit 584 Gleason 8-10 Prostatakarzinompatienten und einer medianen Follow-up-Zeit nach radikaler Prostatektomie von 8,3 Jahren lag das tumorspezifische 7 Jahres-Überleben bei 89%. Sciarra et al. (90) veröffentlichten 2003 eine Studie mit 41 Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes Gleason 8-10 Prostatakarzinom aufwiesen und $56,6 \pm 30,2$ Monate nach radikaler Prostatektomie nachbeobachtet wurden. Hier verstarben 12,2% der Studienpatienten an den Folgen des Prostatakarzinoms.

Das mit zunehmendem Gleason-Score abnehmende tumorspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie, welches hier beim Vergleich der Gleason-Score Gruppen 7 und 9/10 mit $p=0,0002$ hoch signifikant war (Kap 3.2.2; Diagramm 3.7), ist nicht ungewöhnlich und wird entsprechend auch in anderen Studien, beispielsweise in einer Gegenüberstellung des tumorspezifischen Überlebens zweier Patientengruppen mit einem Gleason-Score von <8 versus ≥ 8 im Rahmen der zuletzt zitierten Arbeit (90), bestätigt.

Auch mit zunehmendem pT-Status nimmt das tumorspezifische Überleben nach radikaler Prostatektomie ab, wobei sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede zwischen den Stadien pT2 und pT4 ($\chi^2 = 6,98$; $p=0,0082$) sowie im Trendvergleich aller pT-Status-Gruppen ($\chi^2 = 4,22$; $p=0,039$) zeigten (Kap. 2.3.2; Diagramm 3.8; Tabelle 3.2).

Bei Teilung des Patientenkollektivs in 2 Subgruppen ergab sich der größte signifikante Unterschied ($\chi^2 = 4,92$; $p = 0,026$; Kap 2.3.2; Diagramm 3.9) bezüglich der pT-Stadiumgrenze $< pT3b$ ($\hat{=}$ lokaler Befund, ggf. mit Kapseldurchbruch [T3a], jedoch ohne Tumorerinfiltration der Samenblasen oder weiterer Strukturen/Organe) versus $\geq pT3b$ ($\hat{=}$ Tumorerinfiltration der Samenblasen [T3b] und ggf. weiterer Strukturen/Organe [T4]). Hierbei zeigen die Patienten mit einem pT-Stadium $< pT3b$ ein tumorspezifisches Überleben von 99,4%. Interessanterweise waren in dieser Subgruppe (welche größtenteils alleinig mittels radikaler Prostatektomie behandelt wurde), die Gleason-Score-spezifischen Unterschiede bezüglich des tumorspezifischen Überlebens aufgehoben (Kap. 2.3.2; Diagramm 3.10; Tabelle 3.3), so dass die dort erfassten 23/1 Gleason-Score 9/10 Prostatakarzinompatienten vergleichsweise nicht früher starben als Patienten aus den Gleason-Score-Gruppen 7 und 8. Für Patienten dieser Subgruppe existieren Nomogramme für T1-2 Tumore (Partin et al.) (78) und seit 2007 auch für unilaterale T3a Tumore (Joniau/Hsu et al.) (51), die auf Basis von präoperativer Diagnostik u.a. mittels des Gleason-Scores die finale Histopathologie und weitere Outcome-Parameter abschätzen lassen.

Anders verhält es sich in der Subgruppe mit einem pT-Stadium \geq pT3b. Hier nahm das tumorspezifische Versterben der Patienten mit steigendem Gleason-Score, genau wie im Gesamtstudienkollektiv, hoch signifikant zu (Kap. 2.3.2; Diagramm 3.11; Tabelle 3.4).

Diese Resultate lassen die Vermutung zu, dass in frühen Tumorstadien mit Wahrung der Organgrenzen (resp. im Stadium pT3a mit Kapseldurchbruch, jedoch ohne Tumorinfiltration der Samenblasen oder weiterer Strukturen/Organe) auch Patienten mit high risk Formen des Prostatakarzinoms (Gleason-Score 8-10) vergleichsweise gut durch eine radikale Prostatektomie therapierbar sind.

In einer frühen Arbeit von Ohori et al. (76) mit 500 nachbeobachteten Männern nach radikaler Prostatektomie (davon 268 mit einem Gleason-Score \geq 7) wurde ein vergleichbarer Effekt bezüglich der Tumorprogressionsfreiheit beschrieben. Hier war in einer Subgruppe mit 226 Patienten, die lediglich organbegrenzte Prostatakarzinome aufwiesen, die sonst beobachtbare Abnahme der Tumorprogressionsfreiheit bei steigendem Gleason-Score ebenfalls aufgehoben. In einer weiteren Studie mit Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie war die pT-Stadiumgrenze $<$ pT3b versus \geq pT3b zwar nicht von signifikanter Bedeutung bezüglich des tumorspezifischen Überlebens, wohl aber in puncto klinischer Progression resp. PSA-Rezidivfreiheit (90).

In der vorliegenden Studie wurde der Lymphknotenstatus bei n=213 Studienpatienten erfasst (bei 276 Patienten wurde lediglich mit einem Nx-Status vermerkt), wobei 33 Patienten (15,5%) befallene Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie aufwiesen.

In verschiedenen ähnlichen Arbeiten war der Anteil lymphknotenpositiver Studienpatienten nach radikaler Prostatektomie äußerst heterogen und wurde zwischen 2,5% -36,6% angegeben (14, 62, 69, 84, 90, 104). Der Anteil eigener lymphknotenpositiver Studienpatienten bewegt sich angesichts des Literaturvergleichs somit im Mittelfeld. Es besteht bei der vorliegenden Studie

bzgl. der lymphknotennegativen Studienpatienten die Tendenz eines längeren tumorspezifischen Überlebens ($\chi^2 = 1,75$; $p = 0,19$; Kap 2.3.4; Diagramm 3.12) resp. PSA-rezidivfreien Überlebens ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$; Kap 3.3.4; Diagramm 3.18), jedoch wird die statistische Signifikanz wohl aufgrund der mit $n=213$ geringeren Studienpatientenanzahl verfehlt. In einigen der oben zitierten und auch anderen Studien wurde die hier gefundene Tendenz jedoch bestätigt, i.e. ein negativer Lymphknotenstatus nach radikaler Prostatektomie geht mit geringeren PSA-Rezidivraten (14, 86, 90) resp. höherem tumorspezifischen Überleben (14, 90) einher.

Von den 489 Studienpatienten wiesen in den Nachsorgeuntersuchungen 71 Patienten ein PSA-Rezidiv auf, wobei 5 dieser Patienten tumorspezifisch verstarben (Diagramm 3.14; $\chi^2 = 19,62$, $p < 0,0001$). Bezüglich des präoperativen PSA-Wertes ergibt sich für die Grenze < 20 ng/ml versus ≥ 20 ng/ml der kleinst mögliche p-Wert beim Vergleich des tumorspezifischen Überlebens nach radikaler Prostatektomie, jedoch wird die statistische Signifikanz knapp verpasst (Diagramm 3.13; $\chi^2 = 3,62$; $p = 0,057$).

In einer Arbeit von Manoharan et al. (69) wurde die PSA-Grenze von ≥ 20 ng/ml als signifikanter unabhängiger high risk Prediktor für ein PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit einem präoperativ bioptisch diagnostizierten Gleason 8-10 Prostatakarzinom identifiziert. In einer weiteren Studie mit 108 Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinompatienten konnte gezeigt werden, dass ein präoperativer PSA-Cutoff von <11 ng/ml nach radikaler Prostatektomie mit längerem PSA-rezidivfreiem Überleben einhergeht (84). In der Studie von Rodriguez et al. lag die Grenze bei <10 ng/ml (86). Schließlich wurde der präoperative PSA-Wert in der 2003 veröffentlichten Studie von Sciarra et al. (90) als ein signifikanter Vorhersagewert nicht nur für die PSA-Progression nach radikaler Prostatektomie, sondern auch für das postoperative tumorspezifische Überleben beschrieben .

4.2.2 PSA-rezidivfreies Überleben

In der vorliegenden Arbeit mit einer vergleichsweise kurzen mittleren Follow-up-Zeit von $23,1 \pm 14,7$ Monaten betrug das PSA-rezidivfreie Gesamtüberleben aller radikal prostatektomierten Gleason-Score 7-10 Prostatakarzinompatienten nach Kaplan-Meier 54,5% (Kap. 3.3.1; Diagramm 3.15). Dabei wurde in den Nachsorgeuntersuchungen bei insgesamt 71 von 489 Studienpatienten (14,5%) ein PSA-Rezidiv nachgewiesen. 418 Patienten (85,5%) blieben im Beobachtungszeitraum PSA-rezidivfrei.

Studie	Anzahl Patienten Gleason-Score 8-10	Beobachtungs- zeitraum	PSA-rezidivfreies Überleben
Ohuri et al., 1994, (76)	268 ¹	5 Jahre	45%*
Manoharan et al., 2003, (69)	54	4,6 Jahre [#]	41%°
Sciarra et al., 2003, (90)	41	5 Jahre 4,2 Jahre [#]	18%* 20%°
Bastian et al., 2006, (9)	220 ² 149 ³	5 Jahre	40%* 32%*
Donohue et al., 2006, (29)	238	5 Jahre 10 Jahre	38%* 27%*
Boorjian et al., 2008, (14)	584	3 Jahre 7 Jahre	61%* 42%*
Rioja-Zuazu et al., 2008, (84)	108	3 Jahre 5 Jahre	56%* 35%*
Rodriguez et al., 2008, (86)	180	5 Jahre 7 Jahre	40%* 35%*

Tabelle 4.1 Synopse PSA-rezidivfreies Gesamtüberleben in ähnlichen Studien.

* PSA-rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier. ° PSA-rezidivfreies Überleben als relativer Patientenanteil am Gesamtkollektiv. # mittlere Follow-up-Zeit der Studie. ¹ Patientenkollektiv mit einem Gleason-Score von 7-10. ² Kohorte Johns Hopkins Hospital. ³ Patienten aus der SEARCH (Shared Equal Access Regional Cancer Hospital)-Datenbank.

Tabelle 4.1 gibt eine vergleichende Zusammenschau des PSA-rezidivfreien Gesamtüberlebens nach radikaler Prostatektomie in ähnlichen Studien wieder. Mit Ausnahme der Arbeit von Ohori et al. (76) (Gleason-Score 7-10 Prostatakarzinompatienten) beziehen sich die angegebenen Daten auf Patientenkollektive mit einem Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom.

Signifikanter noch als bei Betrachtung des tumorspezifischen Überlebens nahm das PSA-rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie in der vorliegenden Studie mit zunehmendem Gleason-Score ab (Kap. 3.3.2; Diagramm 3.16; Tabelle 3.5). Dies steht in Einklang mit mehreren Arbeiten (84, 90), welche einen Zusammenhang zwischen steigendem Gleason-Score und abnehmendem PSA-rezidivfreiem Überleben von Patienten mit einem Prostatakarzinom Gleason-Score 8-10 nach radikaler Prostatektomie beschreiben.

Gleichermaßen verminderte sich das PSA-rezidivfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie auch mit ansteigendem T-Status. Die Einteilung des Patientenkollektivs in zwei Gruppen anhand der zuvor bereits diskutierten Tumorstadiumgrenze $< pT3b$ versus $\geq pT3b$ ergab bei dieser Untersuchung auch in puncto PSA-rezidivfreie Überlebenszeit den größt möglichen signifikanten Unterschied ($\chi^2 = 22,97$; $p < 0,0001$; Kap. 3.3.3; Diagramm 3.17).

Die pT-Grenze $< pT3b$ versus $\geq pT3b$ wurde gleichfalls in der Arbeit von Sciarra et al. (90) als ein signifikanter Prediktor für das PSA-rezidivfreie Überleben beschrieben. In zwei weiteren Studien (84, 86) hingegen war das Tumorstadium T2 (a-c) mit einem längeren PSA-rezidivfreien Überleben von Patienten mit einem Prostatakarzinom Gleason-Score 8-10 nach radikaler Prostatektomie assoziiert.

4.3 Abschließende Betrachtung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass in frühen Tumorstadien mit Wahrung der Organgrenzen (resp. im Stadium pT3a mit Kapseldurchbruch, jedoch ohne Tumorerinfiltration der Samenblasen oder weiterer Strukturen/Organe) auch Patienten mit entdifferenzierten Formen des Prostatakarzinoms (Gleason-Score 8-10) vergleichsweise gut durch eine radikale Prostatektomie therapierbar sind. Somit ist die Arbeit vor allem mit den Studien vereinbar, welche die radikale Prostatektomie mit Einschränkungen als adäquate Therapieoption für diese Patientengruppe propagieren (9, 62, 77, 107). Patienten mit weiter fortgeschrittenen high risk Prostatakarzinomen bedürfen adjuvanter Therapiemaßnahmen, wobei die radikale Prostatektomie als ein Therapiebaustein in einem multimodalen Therapiekonzept anzusehen ist (vgl. EAU Guidelines 2009 nach Heidenreich et al.) (44).

Es bedarf längerer Follow-up-Zeiten mit einer größeren Anzahl an Sterbeereignissen und/oder weiterer Studienpatienten mit einem Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom, um die Aussagekraft der vorgestellten Resultate zu stärken und ggf. noch weitere unabhängige Prognosefaktoren wie pN-Status, Margin-Status (hier nicht untersucht) oder präoperatives PSA mittels Varianzanalysen/Subgruppenanalysen herauszuarbeiten.

Auch ist es zu überlegen, in künftigen Studien eine Substratifikation für Patienten mit einem Gleason-Score 7 Prostatakarzinom, welche tertiäre Grad 5 (und evtl. 4)-Muster aufweisen, vorzunehmen, da diese Studiengruppen - gemäß einer 2009 erschienenen Arbeit von Nanda et al. (75) mit 312 untersuchten Patienten - nach radikaler Prostatektomie vergleichbare PSA-Rezidivrisiken aufweisen wie Gleason-Score 9-10 Prostatakarzinompatienten.

5 Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

1. Albertsen, P. C.; Hanley, J. A.; Gleason, D. F. and Barry, M. J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 280: 975-980, **1998**.
2. Albertsen, P. C.; Hanley, J. A. and Murphy-Setzko, M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J.Urol*. 162: 439-444, **1999**.
3. Alcaraz, A.; Takahashi, S.; Brown, J. A.; Herath, J. F.; Bergstralh, E. J.; Larson-Keller, J. J.; Lieber, M. M. and Jenkins, R. B. Aneuploidy and aneusomy of chromosome 7 detected by fluorescence in situ hybridization are markers of poor prognosis in prostate cancer. *Cancer Res*. 54: 3998-4002, **1994**.
4. Alken P and Walz P H. Urologie,Urologische Onkologie, Prostatatumoren (1998).: 250, **1998**.
5. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.). Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe **2004**.
6. Armstrong, B. and Doll, R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int.J.Cancer*. 15: 617-631, **1975**.
7. Aus, G.; Bergdahl, S.; Lodding, P.; Lilja, H. and Hugosson, J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur.Urol*. 51: 659-664, **2007**.
8. Bagshaw, M. A. Definitive radiotherapy in carcinoma of the prostate. *JAMA*. 210: 326-327, **1969**.
9. Bastian, P. J.; Gonzalgo, M. L.; Aronson, W. J.; Terris, M. K.; Kane, C. J.; Amling, C. L.; Presti, J. C., Jr.; Mangold, L. A.; Humphreys, E.; Epstein, J. I.; Partin, A. W. and Freedland, S. J. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer*. 107: 1265-1272, **2006**.
10. Bauer, J. J.; Connelly, R. R.; Seterhenn, I. A.; Deausen, J.; Srivastava, S.; McLeod, D. G. and Moul, J. W. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J.Urol*. 159: 929-933, **1998**.

11. Berner, A.; Harvei, S.; Tretli, S.; Fossa, S. D. and Nesland, J. M. Prostatic carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Br.J.Cancer.* 69: 924-930, **1994**.
12. Bianco, F. J., Jr.; Scardino, P. T. and Eastham, J. A. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology.* 66: 83-94, **2005**.
13. Böcker, D. H. Männliche Geschlechtsorgane, Prostata Kap. 38.4 In: Pathologie 2004, 3. Auflage, Urban und Fischer. 3. Auflage: 895-898, **2004**.
14. Boorjian, S. A.; Karnes, R. J.; Rangel, L. J.; Bergstralh, E. J.; Frank, I. and Blute, M. L. Impact of prostate-specific antigen testing on the clinical and pathological outcomes after radical prostatectomy for Gleason 8-10 cancers. *BJU.Int.* 101: 299-304, **2008**.
15. Bushman, E. C.; Nayak, R. N. and Bushman, W. Immunohistochemical staining of ras p21: staining in benign and malignant prostate tissue. *J.Urol.* 153: 233-237, **1995**.
16. Byrne, R. L.; Horne, C. H.; Robinson, M. C.; Autzen, P.; Apakama, I.; Bishop, R. I.; Neal, D. E. and Hamdy, F. C. The expression of waf-1, p53 and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. *Br.J.Urol.* 79: 190-195, **1997**.
17. Carter, B. S.; Beaty, T. H.; Steinberg, G. D.; Childs, B. and Walsh, P. C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 89: 3367-3371, **1992**.
18. Catalona, W. J. Screening for prostate cancer. *Lancet.* 343: 1437, **1994**.
19. Catalona, W. J. Screening for prostate cancer. Early screening is important despite lack of data from trials. *BMJ.* 315: 187, **1997**.
20. Catalona, W. J. and Smith, D. S. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J.Urol.* 152: 1837-1842, **1994**.
21. Cheng, W. S.; Bergstralh, E. J.; Frydenberg, M. and Zincke, H. Prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy and immediate adjuvant hormonal treatment for stage D1 prostate cancer are predictive of early disease outcome. *Eur.Urol.* 25: 189-193, **1994**.
22. Cher, M. L.; Ito, T.; Weidner, N.; Carroll, P. R. and Jensen, R. H. Mapping of regions of physical deletion on chromosome 16q in prostate cancer cells by fluorescence in situ hybridization (FISH). *J.Urol.* 153: 249-254, **1995**.
23. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 37: 1035-1041, **1997**.
24. Davidson, P. J.; van den, O. D. and Schroeder, F. H. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur.Urol.* 29: 168-173, **1996**.

25. Degeorges, A.; Hoffschir, F.; Cussenot, O.; Gauville, C.; Le Duc, A.; Dutrillaux, B. and Calvo, F. Recurrent cytogenetic alterations of prostate carcinoma and amplification of c-myc or epidermal growth factor receptor in subclones of immortalized PNT1 human prostate epithelial cell line. *Int.J.Cancer*. 62: 724-731, **1995**.
26. Denis, L.; Morton, M. S. and Griffiths, K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur.Urol*. 35: 377-387, **1999**.
27. Djavan, B.; Ravery, V.; Zlotta, A.; Dobronski, P.; Dobrovits, M.; Fakhari, M.; Seitz, C.; Susani, M.; Borkowski, A.; Boccon-Gibod, L.; Schulman, C. C. and Marberger, M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J.Urol*. 166: 1679-1683, **2001**.
28. Dong, J. T.; Lamb, P. W.; Rinker-Schaeffer, C. W.; Vukanovic, J.; Ichikawa, T.; Isaacs, J. T. and Barrett, J. C. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. *Science*. 268: 884-886, **1995**.
29. Donohue, J. F.; Bianco, F. J., Jr.; Kuroiwa, K.; Vickers, A. J.; Wheeler, T. M.; Scardino, P. T.; Reuter, V. A. and Eastham, J. A. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J.Urol*. 176: 991-995, **2006**.
30. Effert, P. J.; McCoy, R. H.; Walther, P. J. and Liu, E. T. p53 gene alterations in human prostate carcinoma. *J.Urol*. 150: 257-261, **1993**.
31. Eisenberger, M. A.; Bezerdjian, L. and Kalash, S. A critical assessment of the role of chemotherapy for endocrine-resistant prostatic carcinoma. *Urol.Clin.North Am*. 14: 695-706, **1987**.
32. Ellis, W. J.; Chetner, M. P.; Preston, S. D. and Brawer, M. K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J.Urol*. 152: 1520-1525, **1994**.
33. Engelstein, D.; Mukamel, E.; Cytron, S.; Konichezky, M.; Slutzki, S. and Servadio, C. A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. *Br.J.Urol*. 74: 210-213, **1994**.
34. Epstein, J. I.; Carmichael, M.; Partin, A. W. and Walsh, P. C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J.Urol*. 149: 1478-1481, **1993**.
35. Fernandes, E. T.; Sundaram, C. P.; Long, R.; Soltani, M. and Ercole, C. J. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br.J.Urol*. 79: 615-617, **1997**.

36. Fleming, C.; Wasson, J. H.; Albertsen, P. C.; Barry, M. J. and Wennberg, J. E. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA*. 269: 2650-2658, **1993**.
37. Gerber, G. S.; Thisted, R. A.; Chodak, G. W.; Schroder, F. H.; Frohmuller, H. G.; Scardino, P. T.; Paulson, D. F.; Middleton, A. W., Jr.; Rukstalis, D. B.; Smith, J. A., Jr.; Ohori, M.; Theiss, M. and Schellhammer, P. F. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur.Urol.* 32: 385-390, **1997**.
38. Gleason, D. F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother.Rep.* 50: 125-128, **1966**.
39. Gleason, D. F. and Mellinger, G. T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J.Urol.* 167: 953-958, **2002**.
40. Graff H J. Tumoren, Prostatakarzinom, In: MLP Duale Reihe Urologie, 1997, Hrsg: Merkle W.: 182-193, **1997**.
41. Guinan, P.; Bush, I.; Ray, V.; Vieth, R.; Rao, R. and Bhatti, R. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 303: 499-503, **1980**.
42. Haas, G. P.; Montie, J. E. and Pontes, J. E. The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur.Urol.* 23: 337-347, **1993**.
43. Heidenberg, H. B.; Sesterhenn, I. A.; Gaddipati, J. P.; Weghorst, C. M.; Buzard, G. S.; Moul, J. W. and Srivastava, S. Alteration of the tumor suppressor gene p53 in a high fraction of hormone refractory prostate cancer. *J.Urol.* 154: 414-421, **1995**.
44. Heidenreich, A.; Bolla, M.; Joniau, S.; van der Kwast, T. H.; Matveev, V.; Mason, M. D.; Mottet, N.; Schmid, H.-P.; Wiegel, T. and Zattoni, F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*. **2009**.
45. Holzel, D. and Altwein, J. E. [Tumors of the urogenital tract: clinico-epidemiologic facts]. *Urologe A*. 30: 134-138, **1991**.
46. Hsing, A. W.; Tsao, L. and Devesa, S. S. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int.J.Cancer.* 85: 60-67, **2000**.
47. Humphrey, P. A.; Walther, P. J.; Currin, S. M. and Vollmer, R. T. Histologic grade, DNA ploidy, and intraglandular tumor extent as indicators of tumor progression of clinical stage B prostatic carcinoma. A direct comparison. *Am.J.Surg.Pathol.* 15: 1165-1170, **1991**.
48. Jemal, A.; Thomas, A.; Murray, T. and Thun, M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J.Clin.* 52: 23-47, **2002**.
49. Johansson, J. E. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J.Urol.* 152: 1753-1756, **1994**.

50. John, E. M.; Whittemore, A. S.; Wu, A. H.; Kolonel, L. N.; Hislop, T. G.; Howe, G. R.; West, D. W.; Hankin, J.; Dreon, D. M.; Teh, C. Z. and . Vasectomy and prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *J.Natl.Cancer Inst.* 87: 662-669, **1995**.
51. Joniau, S.; Hsu, C. Y.; Lerut, E.; Van Baelen, A.; Haustermans, K.; Roskams, T.; Oyen, R. and Van Poppel, H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur.Urol.* 51: 388-394, **2007**.
52. Kato, T.; Nakano, M.; Uno, H.; Seike, K.; Kojima, K.; Kubota, Y.; Goto, T.; Yamamoto, N.; Ehara, H.; Kanimoto, Y.; Takahashi, Y. and Deguchi, T. [Discrepancy between Gleason score of needle biopsies and radical prostatectomy specimens--current situation of general pathologists]. *Hinyokika Kyo.* 54: 641-645, **2008**.
53. Keetch, D. W. and Catalona, W. J. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J.Urol.* 154: 1795-1797, **1995**.
54. Khan, M. A.; Mangold, L. A.; Epstein, J. I.; Boitnott, J. K.; Walsh, P. C. and Partin, A. W. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J.Urol.* 172: 1835-1839, **2004**.
55. Khan, M. A. and Partin, A. W. Management of high-risk populations with locally advanced prostate cancer. *Oncologist.* 8: 259-269, **2003**.
56. Kleer, E. and Oesterling, J. E. PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol.Clin.North Am.* 20: 695-704, **1993**.
57. Konig, J. J.; Teubel, W.; Romijn, J. C.; Schroder, F. H. and Hagemeyer, A. Gain and loss of chromosomes 1, 7, 8, 10, 18, and Y in 46 prostate cancers. *Hum.Pathol.* 27: 720-727, **1996**.
58. Krahn, M. D.; Mahoney, J. E.; Eckman, M. H.; Trachtenberg, J.; Pauker, S. G. and Detsky, A. S. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA.* 272: 773-780, **1994**.
59. Kramer, S. A.; Spahr, J.; Brendler, C. B.; Glenn, J. F. and Paulson, D. F. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J.Urol.* 124: 223-225, **1980**.
60. Landis, S. H.; Murray, T.; Bolden, S. and Wingo, P. A. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J.Clin.* 48: 6-29, **1998**.
61. Lassiter, L. K. and Eisenberger, M. A. The dilemma of patients with a rising PSA level after definitive local therapy for prostate cancer. *Semin.Urol.Oncol.* 20: 146-154, **2002**.

62. Lau, W. K.; Bergstralh, E. J.; Blute, M. L.; Slezak, J. M. and Zincke, H. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J.Urol.* 167: 117-122, **2002**.
63. Lee, W. R.; Hanlon, A. L. and Hanks, G. E. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J.Urol.* 156: 450-453, **1996**.
64. Lee, W. R.; Hanlon, A. L. and Hanks, G. E. Systematic biopsies: do they add prognostic information in men with clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy alone? *Radiology.* 198: 439-442, **1996**.
65. Leo, M. E.; Bilhartz, D. L.; Bergstralh, E. J. and Oesterling, J. E. Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J.Urol.* 145: 802-806, **1991**.
66. Lodding, P.; Aus, G.; Bergdahl, S.; Frosing, R.; Lilja, H.; Pihl, C. G. and 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.* 159: 899-903, **1998**.
67. Lu-Yao, G. L. and Yao, S. L. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet.* 349: 906-910, **1997**.
68. Macoska, J. A.; Trybus, T. M. and Wojno, K. J. 8p22 loss concurrent with 8c gain is associated with poor outcome in prostate cancer. *Urology.* 55: 776-782, **2000**.
69. Manoharan, M.; Bird, V. G.; Kim, S. S.; Civantos, F. and Soloway, M. S. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of ≥ 8 . *BJU Int.* 92: 539-544, **2003**.
70. McDonnell, T. J.; Navone, N. M.; Troncoso, P.; Pisters, L. L.; Conti, C.; von Eschenbach, A. C.; Brisbay, S. and Logothetis, C. J. Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. *J.Urol.* 157: 569-574, **1997**.
71. McNeal, J. E.; Villers, A. A.; Redwine, E. A.; Freiha, F. S. and Stamey, T. A. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 66: 1225-1233, **1990**.
72. Mettlin, C.; Murphy, G. P.; Babaian, R. J.; Chesley, A.; Kane, R. A.; Littrup, P. J.; Mostofi, F. K.; Ray, P. S.; Shanberg, A. M. and Toi, A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 77: 150-159, **1996**.

73. Miler K, W. L. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen, *Urologe A.*: 630-639, **1999**.
74. Myers, R. B.; Oelschlager, D.; Srivastava, S. and Grizzle, W. E. Accumulation of the p53 protein occurs more frequently in metastatic than in localized prostatic adenocarcinomas. *Prostate*. 25: 243-248, **1994**.
75. Nanda, A.; Chen, M. H.; Renshaw, A. A. and D'Amico, A. V. Gleason Pattern 5 Prostate Cancer: Further Stratification of Patients With High-Risk Disease and Implications for Future Randomized Trials. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* **2009**.
76. Ohori, M.; Goad, J. R.; Wheeler, T. M.; Eastham, J. A.; Thompson, T. C. and Scardino, P. T. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J.Urol.* 152: 1843-1849, **1994**.
77. Partin, A. W.; Lee, B. R.; Carmichael, M.; Walsh, P. C. and Epstein, J. I. Radical prostatectomy for high grade disease: a reevaluation 1994. *J.Urol.* 151: 1583-1586, **1994**.
78. Partin, A. W.; Mangold, L. A.; Lamm, D. M.; Walsh, P. C.; Epstein, J. I. and Pearson, J. D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 58: 843-848, **2001**.
79. Partin, A. W.; Yoo, J.; Carter, H. B.; Pearson, J. D.; Chan, D. W.; Epstein, J. I. and Walsh, P. C. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J.Urol.* 150: 110-114, **1993**.
80. Paulson, D. F.; Moul, J. W. and Walther, P. J. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J.Urol.* 144: 1180-1184, **1990**.
81. Paulson, D. F.; Piserchia, P. V. and Gardner, W. Predictors of lymphatic spread in prostatic adenocarcinoma: uro-oncology research group study. *J.Urol.* 123: 697-699, **1980**.
82. Pilepich, M. V.; Caplan, R.; Byhardt, R. W.; Lawton, C. A.; Gallagher, M. J.; Mesic, J. B.; Hanks, G. E.; Coughlin, C. T.; Porter, A.; Shipley, W. U. and Grignon, D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J.Clin.Oncol.* 15: 1013-1021, **1997**.
83. Riede U.-N., W. M. S. H. E. Allgemeine und spezielle Pathologie, Neoplastische Läsionen: Das Prostatakarzinom 16.4. 5. Aufl.: 933-935, **2004**.

84. Rioja, Z. J.; Zudaire Berbera, J. J.; Rincon, M. A.; Rosell, C. D.; Robles Garcia, J. E. and Berian Polo, J. M. [Gleason score 8-10 prostatic adenocarcinoma: prognostic influence in the biochemical progression free survival]. *Actas Urol.Esp.* 32: 792-798, **2008**.
85. Rioux-Leclercq, N. C.; Chan, D. Y. and Epstein, J. I. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. *Urology.* 60: 666-669, **2002**.
86. Rodriguez-Covarrubias, F.; Larre, S.; De La, T. A.; Abbou, C. C. and Salomon, L. The outcome of patients with pathological Gleason score ≥ 8 prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU.Int.* 101: 305-307, **2008**.
87. Rübén H, A. J. Uroonkologie, Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms Kap. 5.7. 3. Auflage: 313-342, **2001**.
88. Sakr, W. A.; Grignon, D. J.; Crissman, J. D.; Heilbrun, L. K.; Cassin, B. J.; Pontes, J. J. and Haas, G. P. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo.* 8: 439-443, **1994**.
89. Saranchuk, J. W.; Kattan, M. W.; Elkin, E.; Touijer, A. K.; Scardino, P. T. and Eastham, J. A. Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. *J.Clin.Oncol.* 23: 4146-4151, **2005**.
90. Sciarra, A.; Gentile, V.; Voria, G.; Mariotti, G.; Seccareccia, F.; Pastore, A. and DI Silverio, F. Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8-10. *Urol.Int.* 70: 186-194, **2003**.
91. Shimizu, H.; Ross, R. K.; Bernstein, L.; Yatani, R.; Henderson, B. E. and Mack, T. M. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br.J.Cancer.* 63: 963-966, **1991**.
92. Slonim, S. M.; Cuttino, J. T., Jr.; Johnson, C. J.; Yankaskas, B. C.; Smith, J. J., III; Silverman, M. L. and Libertino, J. A. Diagnosis of prostatic carcinoma: value of random transrectal sonographically guided biopsies. *AJR Am.J.Roentgenol.* 161: 1003-1006, **1993**.
93. Smith, J. R.; Freije, D.; Carpten, J. D.; Gronberg, H.; Xu, J.; Isaacs, S. D.; Brownstein, M. J.; Bova, G. S.; Guo, H.; Bujnovszky, P.; Nusskern, D. R.; Damber, J. E.; Bergh, A.; Emanuelsson, M.; Kallioniemi, O. P.; Walker-Daniels, J.; Bailey-Wilson, J. E.; Beaty, T. H.; Meyers, D. A.; Walsh, P. C.; Collins, F. S.; Trent, J. M. and Isaacs, W. B. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science.* 274: 1371-1374, **1996**.

94. Statistisches Bundesamt. Prostatakarzinom, Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. Prostatakarzinom, Kapitel 5.8 **1998**.
95. Tanagho E A. Anatomie und Embryologie des Urogenitalsystems, In: Urologie, de Gruyter Lehrbuch.: 10-11, **1995**.
96. Tefilli, M. V.; Gheiler, E. L.; Tiguert, R.; Banerjee, M.; Sakr, W.; Grignon, D.; Wood, D. P., Jr. and Pontes, J. E. Role of radical prostatectomy in patients with prostate cancer of high Gleason score. *Prostate*. 39: 60-66, **1999**.
97. Thomas C. Histopathologie, Lehrbuch und Atlas der allgemeinen und speziellen Pathologie, Tumoren, Prostatakarzinom. 13. Aufl.: 228-229, **2001**.
98. Thompson, T. C.; Southgate, J.; Kitchener, G. and Land, H. Multistage carcinogenesis induced by ras and myc oncogenes in a reconstituted organ. *Cell*. 56: 917-930, **1989**.
99. Tumorregister München. **2005**.
100. Wang, M. C.; Valenzuela, L. A.; Murphy, G. P. and Chu, T. M. Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *J.Urol*. 167: 960-964, **2002**.
101. Wolk, A.; Mantzoros, C. S.; Andersson, S. O.; Bergstrom, R.; Signorello, L. B.; Lagiou, P.; Adami, H. O. and Trichopoulos, D. Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: a population-based, case-control study. *J.Natl.Cancer Inst.* 90: 911-915, **1998**.
102. Xu, J.; Meyers, D.; Freije, D.; Isaacs, S.; Wiley, K.; Nusskern, D.; Ewing, C.; Wilkens, E.; Bujnovszky, P.; Bova, G. S.; Walsh, P.; Isaacs, W.; Schleutker, J.; Matikainen, M.; Tammela, T.; Visakorpi, T.; Kallioniemi, O. P.; Berry, R.; Schaid, D.; French, A.; McDonnell, S.; Schroeder, J.; Blute, M.; Thibodeau, S.; Gronberg, H.; Emanuelsson, M.; Damber, J. E.; Bergh, A.; Jonsson, B. A.; Smith, J.; Bailey-Wilson, J.; Carpten, J.; Stephan, D.; Gillanders, E.; Amundson, I.; Kainu, T.; Freas-Lutz, D.; Baffoe-Bonnie, A.; Van Aucken, A.; Sood, R.; Collins, F.; Brownstein, M. and Trent, J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat.Genet.* 20: 175-179, **1998**.
103. Yoshida, B. A.; Chekmareva, M. A.; Wharam, J. F.; Kadkhodaian, M.; Stadler, W. M.; Boyer, A.; Watabe, K.; Nelson, J. B. and Rinker-Schaeffer, C. W. Prostate cancer metastasis-suppressor genes: a current perspective. *In Vivo*. 12: 49-58, **1998**.
104. Yossepowitch, O.; Eggener, S. E.; Bianco, F. J., Jr.; Carver, B. S.; Serio, A.; Scardino, P. T. and Eastham, J. A. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J.Urol*. 178: 493-499, **2007**.

105. Zietman, A. L.; Edelman, R. A.; Coen, J. J.; Babayan, R. K. and Krane, R. J. Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology*. 43: 828-833, **1994**.
106. Zincke, H.; Bergstralh, E. J.; Blute, M. L.; Myers, R. P.; Barrett, D. M.; Lieber, M. M.; Martin, S. K. and Oesterling, J. E. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J.Clin.Oncol.* 12: 2254-2263, **1994**.
107. Zincke, H.; Fleming, T. R.; Furlow, W. L.; Myers, R. P. and Utz, D. C. Radical retropubic prostatectomy and pelvic lymphadenectomy for high-stage cancer of the prostate. *Cancer*. 47: 1901-1910, **1981**.
108. Zincke, H.; Utz, D. C. and Taylor, W. F. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. *J.Urol.* 135: 1199-1205, **1986**.

5.2 Zusammenfassung

Patienten mit einem Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom galten und gelten teilweise auch heute unter anderem aufgrund hoher Rezidivraten und geringen tumorspezifischen Überlebens als weniger geeignete Kandidaten für eine radikale Prostatektomie als primäre Therapiemaßnahme. Ziel dieser Arbeit war die Analyse von tumorspezifischer Überlebenszeit und PSA-rezidivfreiem Überleben bei Patienten mit einem Gleason-Score 8-10 Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. Zum Vergleich wurden auch Patienten mit einem Gleason-Score von 7 Prostatakarzinom erfasst.

Insgesamt wurden 489 Patienten aus zwei Patientenkollektiven der Universitätsklinik Marburg (n=106) resp. Köln (n=383) mit einer mittleren Follow-up-Zeit von $23,1 \pm 14,7$ Monaten nachbeobachtet. 415 Patienten (84,9%) wiesen einen postoperativen Gleason-Score von 7, 32 (6,5%) und 42 Patienten (8,6%) einen postoperativen Gleason-Score von 8 resp. 9/10 auf. 53,3% der erfassten Studienpatienten wurden zusätzlich adjuvant therapiert (ADT, Radiatio, andere), worunter sich vorwiegend Patienten mit einem pN+-Status bzw. einem pT-Status \geq pT3b befanden. Tumorspezifische Überlebenszeit und PSA-rezidivfreies Überleben wurden mittels Kaplan-Meier Methode/Logranktest berechnet.

Das tumorspezifische Gesamtüberleben betrug 96,3% (5 verstorbene Patienten), das PSA-rezidivfreie Gesamtüberleben lag bei 54,5% (71 Patienten mit PSA-Rezidiv). 243 Patienten (49,7%) wiesen ein Stadium pT2, 237 (48,5%) und 9 Patienten (1,8%) ein Stadium pT3 resp. pT4 auf. Patienten mit einem pT-Stadium $<$ pT3b zeigten ein tumorspezifisches Überleben von 99,4%, wobei die Gleason-Score-spezifischen Unterschiede bezüglich des tumorspezifischen Überlebens hier aufgehoben waren. Präoperatives PSA und pN-Status verfehlten die Signifikanz als Prognosefaktoren knapp.

Die radikale Prostatektomie scheint in frühen Tumorstadien mit Wahrung der Organgrenzen auch bei Patienten mit entdifferenzierten Prostatakarzinomen eine sinnvolle Behandlungsmethode zu sein. Patienten mit weiter fortgeschrittenen Prostatakarzinomen benötigen multimodale Therapiekonzepte. Es bedarf längerer Follow-up-Zeiten sowie zusätzlicher Studienpatienten, um die vorgestellten Resultate zu verifizieren und weitere Prognosefaktoren herauszuarbeiten.

5.3 Abstract

Patients with Gleason score 8-10 prostate cancer are, in part, still considered to be less suitable candidates for radical prostatectomy (RPE) as primary therapy due to high relapse rates and low tumorspecific survival. This study aimed to analyze tumorspecific survival and biochemical progression-free survival (bNED) in patients with Gleason score 8-10 prostate cancer following RPE. For reasons of comparison patients with Gleason score 7 prostate cancer were also enclosed in the study.

Overall, 489 patients out of two patient collectives from the two German University Hospitals Marburg (n=106) and Cologne (n=383) were observed with a mean follow-up time of 23.1 ± 14.7 months. 415 patients (84.9%) had a postoperative Gleason score of 7, 32 (6.5%) and 42 patients (8.6%) a postoperative Gleason score of 8 and 9/10, respectively. 53.3% of the studied patients (mainly those with a pN+ status and/or tumors \geq pT3b) underwent additional adjuvant therapies (ADT, radiation, others). Tumorspecific survival and bNED were calculated by means of Kaplan-Meier method/log-rank test.

Tumorspecific overall survival was 96.3% (5 patients died) and bNED was 54.5% (71 patients showed a PSA-relapse). 243 patients (49.7%) were diagnosed with a pT2 tumor, 237 (48.5%) and 9 patients (1.8%) with a pT3 and pT4 tumor, respectively. Patients with tumors $<$ pT3b showed a tumorspecific survival of 99.4%. Interestingly, in this subgroup there were no Gleason score-related differences in regard to tumorspecific survival. Preoperative PSA and pN status barely missed significance as prognostic factors. Our data suggest RPE to represent a reasonable primary therapy for patients with high risk localized prostate cancer. Further progressed forms of this cancer require multimodal therapy concepts. Extended follow-up times and a larger amount of study patients are needed to confirm these results and reveal additional prognostic factors.

5.4 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name	Michaela Fingas, geb. Vesa
Geburtsdatum	08. November 1977
Geburtsort	Resita, Rumänien
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand:	verheiratet
Ehemann:	Dr. med. Christian Fingas
Eltern:	Dr. med Nikolaus Vesa Dr. med Marianne Vesa, geb. Jian

AUSBILDUNG

1984 - 1989	Deutsche Grundschule, Resita
1989 - 1991	Liebfrauen-Gymnasium, Eschweiler
1991 - 1997	Mallinckrodt-Gymnasium, Dortmund; Abitur
1997 - 1998	Freiwilliges soziales Jahr im pflegerischen stationären Dienst des Minna-Sattler-Seniorenzentrums der AWO Dortmund
1998 - 2004	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg; Erstes und Zweites Staatsexamen
2002	Famulatur im Department for General Internal Medicine and Infectious Diseases, University Hospital Auckland, New Zealand
2004 - 2005	Praktisches Jahr an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Drittes Staatsexamen
24.06.2005	Approbation als Ärztin

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

2006-2007	St. Johannes-Hospital Dortmund, Medizinische Klinik II, Abteilung für Gastroenterologie und Hämato-/Onkologie
ab 2008	Katharinen-Hospital Unna, Innere Klinik II, Abteilung für Kardiologie/Nephrologie/Intensivmedizin

5.5 Verzeichnis akademischer Lehrer

Philipps-Universität Marburg (1998-2004):

Arnold, Aumüller

Bach, Barth, Basler, Baum, Becker

Christiansen, Czubayko

Daut

Eilers

Geus, Gotzen, Griss

Happle, Heidenreich, Hellinger, Hesse, Hofmann

Jungclas

Kern, Klenk, Koolman, Krieg, Kroll

Lang

Moll, Mutters, Oertel

Renz

Schäfer, Schmidt, Suske

Weihe, Werner, Westermann, Wulf

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2004-2005):

Bender

Germing

Knoefel, Krüssel

Rothoff

Sandmann, Schneider, Schott

5.6 Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. A. Heidenreich, für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Betreuung über einen langen Zeitraum und die Arbeitsstätten Marburg, Köln und Aachen hinweg.

Zusätzlich möchte ich mich herzlich bei allen beteiligten niedergelassenen nachbetreuenden Urologinnen und Urologen für die enge Zusammenarbeit in puncto Nachsorgeuntersuchungen und Erhebung der Nachsorgedaten mittels Follow-up Bögen bedanken.