

Aus der Universitätsklinik für
Urologie Tübingen

Vergleich der offenen und der transurethralen radikalen
Prostatektomie bei Patienten über 70 Jahren im Hinblick auf
die onkologischen Langzeitergebnisse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Maier, Felix Leopold Oskar

2018

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stenzl

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 03.04.2018

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die Prostata.....	1
1.2. Das Prostatakarzinom.....	3
1.3. Therapie des Prostatakarzinoms.....	8
1.4. Die radikale offen-retropubische Prostatektomie.....	13
1.5. Die radikale transurethrale Prostatektomie nach Reuter.....	17
1.6. Sonderstellung der Therapie des Prostatakarzinoms älterer Patienten.....	21
1.7. Fragestellung.....	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Patientenkollektiv.....	24
2.2. Erhebung der perioperativen Daten.....	24
2.3. Erhebung der Daten der Nachbeobachtung.....	29
2.4. Datenschutz.....	31
2.5. Ethik.....	32
2.6. Berechnungen und Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse	35
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs.....	35
3.2. Perioperativ ermittelte Ergebnisse.....	37
3.3. Nachbeobachtung der prostatektomierten Patienten.....	41
3.4. Gegenüberstellung der Ergebnisse von Gesamt- und Kernkollektiv.....	46

4. Diskussion	52
4.1. Notwendigkeit der Therapie des Prostatakarzinoms bei älteren Patienten	52
4.2. Präoperativer Status der Patienten.....	53
4.3. Effekt der TURPC auf das Überleben.....	55
4.4. Effekt der TURPC auf die biochemische und klinische Rezidivfreiheit.....	57
4.5. Effekte der besonderen Technik der TURPC	58
4.6. Effekte der TURPC auf therapiebedingte Beeinträchtigungen und Komplikationen.....	60
4.7. Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	63
4.8. Schlussfolgerung	64
5. Zusammenfassung	66
6. Abbildungsverzeichnis	68
7. Tabellenverzeichnis	70
8. Literaturverzeichnis	71
9. Anhang	82
10. Erklärung zum Eigenanteil	83
11. Danksagung.....	84

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	= Abbildung
ASA	= American Society of Anesthesiologists, amerikanische Gesellschaft der Anästhesiologen
BMI	= Body-Mass-Index, Körpermasseindex
CSS	= Cancer specific survival, tumorabhängiges Überleben
CT	= Computertomographie
DFS	= Disease free survival, krankheitsfreies Überleben
DRU	= digitale rektale Untersuchung
et al.	= et alii (lateinisch), und andere
HAT	= Hormonablative Therapie, auch: Androgendeprivation
Hb	= Hämoglobin
HWI	= Harnwegsinfekt
JMP	= Statistikprogramm
ml	= Milliliter
MRT	= Magnetresonanztomographie
ng	= Nanogramm
OP	= Operation
OS	= Overall survival, Gesamtüberleben
PSA	= Prostataspezifisches Antigen
p-Wert	= Überschreitungswahrscheinlichkeit
RRP	= Radikale retropubische Prostatektomie
Tab.	= Tabelle
TNM	= Tumor-node-metastasis, Tumorstadien-Einteilung
TRUS	= Transrektaler Ultraschall
TTE	= Time to event, Zeit bis zum Ereignis
TUR-P	= Transurethrale Resektion der benignen Prostatahyperplasie
TURPC	= Transurethrale Resektion Prostatakarzinom
WHO	= World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Die Prostata

1.1.1. Anatomie und Lage

Die Prostata (Vorsteherdrüse) ist ein im Beckenboden gelegenes, unpaares drüsiges Organ des Mannes. Sie unterteilt sich in einen *Lobus dexter, sinister* und *medius*, die die Harnröhre (*Urethra*) umgeben und hat keinen Kontakt zum Peritoneum. Hinter der Symphyse gelegen grenzt sie nach kranial an die Basis der Harnblase, nach kaudal an das *Diaphragma urogenitale* und liegt der Rektumampulle ventral an. In kranialer Verlängerung der Prostata finden sich, ebenfalls der Blase anliegend, die paarigen Samenblasen. Mikroskopisch lässt sich die von einer derben Kapsel umgebene Prostata in eine kleine periurethrale Zone sowie in eine von glatten Muskelzellen durchsetzte Innen- und Außenzone unterteilen. Die arterielle Versorgung erfolgt über Gefäße aus der *Arteria vesicalis inferior* und der *Arteria rectalis media*, der venöse Abfluss über ein verzweigtes Venengeflecht, dem sogenannten *Plexus santorini*, in die *Venae vesicales*. Hauptsächliches Lymphabflussgebiet stellen die obturatorischen und iliakalen Lymphknoten dar (Aumüller et al., 2007, Hautmann und Gschwend, 2014, Kastendieck et al., 1980). Des Weiteren ziehen entlang der Prostatakapsel beidseits die *Nervi cavernosi* (auch: *Nervi erigentes*), die dem *Plexus hypogastricus inferior* entspringen und eine zentrale Rolle bei der Erektion spielen. Die Erektion ist ein über verschiedene Reize stimulierbarer, hoch komplexer Vorgang, der seinen Endpunkt durch eine Zunahme der arteriellen penilen Durchblutung und den Rückgang des venösen Ausstroms in der Versteifung des Penis hat. Als essentieller Vermittler dieser Reaktion innervieren die parasymphatischen peripheren Nerven des Sakralmarkes den Schwellkörper und bewirken eine arterielle Dilatation und Relaxation der glatten kavernösen Muskulatur. Werden sie verletzt, kann daraus eine erektile Dysfunktion resultieren. (Sökeland et al., 2008)

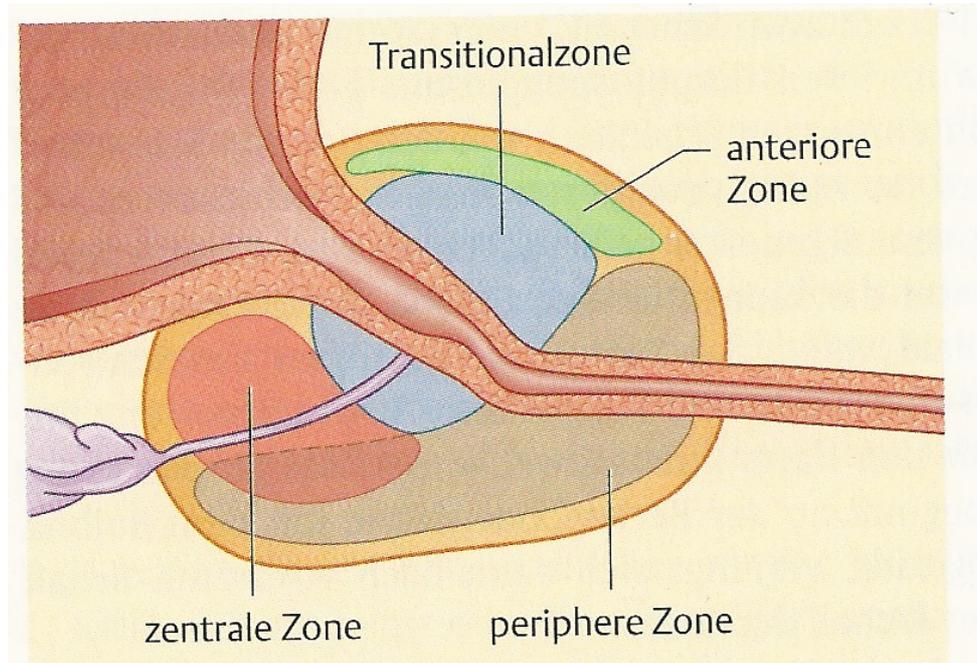


Abbildung 1: Anatomische Einteilung der Prostata in Zonen nach Mc Neal (Aus: Sökeland et al., 2008)

1.1.2. Funktion

Die exokrinen prostatistischen Drüsen produzieren ein schwach saures Sekret. Darin enthalten sind unter anderem die prostataspezifischen Proteasen saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen (PSA) sowie Spermin. Die Muskelzellen des Stromas ermöglichen ein Auswerfen des Sekrets, das 30 % des Ejakulats ausmacht, in die prostatistische Urethra. Die Proteasen bewirken eine Verflüssigung des Ejakulats und ermöglichen eine progressive Motilität der Spermien (Lüllmann-Rauch, 2009). Das Wachstum der Prostata ist hormonsensitiv durch Dihydrotestosteron beeinflusst, wodurch das postpubertäre Gewicht (20g) und Volumen der Prostata im Alter deutlich steigen können (Benninghoff et al., 2004).

1.1.3. Operative Zugangswege

Bedingt durch ihre retrosymphysäre Lage und den direkten Kontakt zu benachbarten Strukturen wie Harnblase, Nerven und Rektum stellt sich die offene Chirurgie der Prostata erschwert dar. Der perineale Zugang geht als

ältester bis in die Antike zurück, wobei die Prostata mittels Dammschnitt dargestellt wird, auch transvesikale Operationen unter Eröffnung der Harnblase werden weiter durchgeführt, bleiben aber der Behandlung großer Adenome vorbehalten (Höfner et al., 2013). Deutlich häufiger kommen der retropubische Zugang mittels Bauchschnitt und der laparoskopischer Zugang zum Einsatz, bei denen jedoch extra- oder transperitoneal bis zur Prostata präpariert werden muss. Kritische Strukturen, wie größere Blutgefäße und potenzserhaltende Nerven, sind während dieser Präparation gefährdet, besonders die offene Chirurgie birgt weiter die Gefahr von Wundheilungsstörungen. Als Alternative bietet sich eine endoskopische Versorgung von Prostataleiden an, bei der transurethral unter Schonung der prostataumgebenden Gefäße und Nerven vorgegangen werden kann. Im Bereich der benignen Prostatahyperplasie stellt dieses Verfahren bis heute das am häufigsten angewandte dar (Höfner et al., 2013).

1.2. Das Prostatakarzinom

1.2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit 65.830 Neuerkrankungen pro Jahr (2010) der häufigste bösartige (maligne) Tumor und mit 12.676 Todesfällen pro Jahr (2010) die dritthäufigste durch Krebs bedingte Todesursache des Mannes in Deutschland (Robert-Koch-Institut, 2013). Bei einem mittleren Erkrankungsalter von circa 69 Jahren ist die Zahl der altersstandardisierten Neuerkrankungen seit 2003 konstant, die Sterberate seit Jahrzehnten rückläufig (Robert-Koch-Institut, 2008, Robert-Koch-Institut, 2013). Der in den Vorjahren registrierte Inzidenzanstieg mit Steigerungsraten bis 7,3 % jährlich lässt sich mit einem breiteren Einsatz neuer diagnostischer Methoden erklären (Gemeinsames Krebsregister der Länder, 2012). Ebenfalls nahm der Anteil der in einem niedrigen Stadium diagnostizierten Karzinome zu, was sich ebenfalls auf eine intensivierete Diagnostik zurückführen lässt. In Zukunft wird sich der Anteil der über 60jährigen in Deutschland von aktuell 21 % bis 2060 auf 33 % steigern und gleichzeitig das Sterberisiko dieser Altersgruppe weiter sinken (Pötzsch O,

2015). Daher ist davon auszugehen, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms bei gleichbleibendem Erkrankungsalter weiter steigen wird.

Global betrachtet bilden sich Auffälligkeiten hinsichtlich der Inzidenzverteilung. Innerhalb Europas besteht ein Gefälle von Nord nach Süd und West nach Ost, mit den höchsten Erkrankungsraten in Ländern wie Schweden, Finnland und Belgien und den niedrigsten in Lettland, Polen und Griechenland (Rohde und Wasem, 2007). Weltweit erkranken am häufigsten Männer in Ozeanien und Nordamerika, hierunter vor allem die afroamerikanische Bevölkerung (Reddy et al., 2003), während der asiatische Raum am seltensten betroffen ist. Des Weiteren tritt das Karzinom eher in Industrienationen als in weniger entwickelten Ländern auf, wobei die Mortalität sich gegensätzlich verhält und in letzteren höher ist (International Agency for Research on Cancer, 2012).

1.2.2. Entstehung und Risikofaktoren

Die Ursachen der Entstehung des Prostatakarzinoms sind bis heute weitgehend unbekannt. Es lassen sich einige Risikofaktoren feststellen, doch ist den wenigen, die in der Fachwelt uneingeschränkt anerkannt sind, gemein, dass sie nicht beeinflussbar sind. Unter ihnen ist das Alter des Patienten, da die Karzinominzidenz mit steigendem Alter zunimmt. Das höchste 10-Jahres-Erkrankungsrisiko haben dabei Männer zwischen 55 und 75 Jahren (bis zu 6,3 %) (Robert-Koch-Institut, 2013). Als weiterer Hauptrisikofaktor steht eine positive Familienanamnese fest, das höchste Risiko haben dabei Patienten mit erkranktem Bruder, noch vor solchen mit erkranktem Vater (Bruner et al., 2003). Das Risiko erhöht sich weiter, je jünger der Angehörige zum Diagnosezeitpunkt war, sowie mit der Zahl der erkrankten Verwandten (Johns und Houlston, 2003). Die bereits im epidemiologischen Teil dieser Arbeit besprochenen Eigenheiten der Inzidenzverteilung spiegeln sich verständlich auch als Risikofaktor wieder. Mit hohem sozioökonomischen Status und der Zugehörigkeit zu bestimmten Ethnien, wie der afroamerikanischen Bevölkerung, steigt entsprechend das Risiko der Erkrankung.

1.2.3. Primärdiagnostik

1.2.3.1. *Digital-rektale Untersuchung und Transrektaler Ultraschall*

Da sich oberflächliche Anteile der Prostata vom Enddarm aus tasten lassen und hierfür keine aufwändige Vorbereitung des Patienten oder technische Geräte notwendig sind, stellt die Digital-rektale Untersuchung (DRU) die einfachste Untersuchungsmethode dar. Hierbei können an der Unter- bzw. Rückseite der Prostata befindliche größere Knoten, die als tumorsuspekt gelten, detektiert werden. Dies bringt zwar eine hohe Spezifität mit sich, die Sensitivität der Methode ist hingegen gering (Hoogendam et al., 1999). Die DRU kann mit einem transrektalen Ultraschall (TRUS), in dem suspekte Areale hypoechogen erscheinen, kombiniert werden. Da auch der Rektalschall hinsichtlich seiner Karzinomdetektion deutliche Limitationen hat, beginnen sich neuere und vielversprechende Methoden wie die Kombination mit Elastographie, Dopplerschall, kontrastverstärktem Schall und Magnetresonanztomographie zu verbreiten (Szopinski et al., 2014).

1.2.3.2. *PSA-Wert*

Es existieren verschiedene Biomarker, die auf ein bestehendes Prostatakarzinom hindeuten können, wobei keiner dieser Marker mit alleinigem Wert eindeutig ein neoplastisches Geschehen beweisen kann. Der prominenteste Vertreter ist das PSA, bei dem Werte von über 10 ng/ml hoch malignomverdächtig sind und eine Stanzbiopsie in der Regel angezeigt ist. Problematisch an diesem Marker ist, dass auch die benigne Prostatahyperplasie, mechanische Reizungen und entzündliche Prozesse der Prostata eine PSA-Steigerung bewirken können (Tauber und Jung, 2015).

1.2.3.3. *Biopsie der Prostata*

Bei suspekten Befunden in rektaler Untersuchung und/oder Biomarkerbestimmung kann eine Biopsie der Prostata den Karzinomnachweis erbringen. Sie wird üblicherweise ultraschallgesteuert transrektal, in seltenen Fällen auch perineal, unter Lokalanästhesie und Antibiotikaphylaxe durchgeführt und sollte nach EAU-Leitlinie 8 - 12 Stanzzyylinder enthalten

(Mottet N, 2015). Da sich das Karzinom häufig in der peripheren Zone manifestiert, sollte diese fokussiert werden. Falls sich im Ultraschall Bereiche hypoechogen und damit suspekt darstellen, werden diese gesondert biopsiert. Die Zylinder werden dann einer histologischen Auswertung zugeführt. Bei ausbleibendem Karzinomnachweis kann in besonderen Fällen, wie weiter steigendem oder persistent hohem PSA-Wert, eine Re-Biopsie durchgeführt werden. Die häufigsten Komplikationen der Biopsie sind Hämatospermie und Hämaturie, seltener rektale Blutungen und Prostatitis (Mottet N, 2015).

1.2.3.4. *Gleason-Score*

Das aus der Stanzbiopsie gewonnene Biopsat sowie das Protatektomiepräparat werden histopathologisch aufbereitet. Durch die besondere Heterogenität des Drüsengewebes im Prostata tumor hat sich ein Grading anhand des Gleason-Scores etabliert, bei dem eine gestörte Drüsenarchitektur aufsteigend den Zahlen 1 bis 5 zugeordnet wird. Der Score selbst wird durch eine Addition der beiden vorherrschenden Drüsentypen gebildet und liegt zwischen 6 und 10 Punkten (Schmelz et al., 2014). Eine leichte Aplasie (G1) entspricht Gleason 2 - 4, eine mäßige (G2) Gleason 5-6 und eine ausgeprägte Aplasie (G3) Gleason 7 - 10 (Wittekind, 2010).

1.2.4. **TNM-Klassifikation**

Ein nachgewiesenes Prostatakarzinom wird wiederum nach der Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) hinsichtlich seiner Größe und Ausdehnung, der befallenen Lymphknoten und eventuell vorhandener Fernmetastasen eingeteilt. Die Einteilung kann unter anderem anhand einer Bildgebung oder pathologischen Aufarbeitung vorgenommen werden.

Tabelle 1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms (Nach: Wittekind, 2010)

Tumorausdehnung (T)	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch in bildgebendem Verfahren sichtbar
T1a	Tumor in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. bei erhöhtem PSA-Wert)
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenzt)
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Seitenlappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Seitenlappens
T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel (lokal fortgeschritten)
T3a	Extrakapsuläre Tumorausbreitung
T3b	Tumor infiltriert Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen
Lymphknotenmetastasen (N)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.2.5. D’Amico-Risikostratifizierung

Um aus der erfolgten Diagnostik eine Prognose abgrenzen zu können, werden die Patienten mittels ihres Gleason-Scores, T-Stadiums und PSA-Wertes in der Klassifikation nach D’Amico (siehe Tabelle 2) in drei Risikogruppen eingeteilt. Jede dieser Gruppen hat eine eigene, statistisch signifikant unterschiedliche, Auftretenswahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs (D’Amico et al., 1998).

Tabelle 2: D’amico-Klassifikation (Aus: Böhmer et al., 2016)

	niedriges	mittleres	hohes Rezidivrisiko
Tumorstadium	cT1c - 2a und	cT2b und/oder	cT2c - cT3 oder
PSA-Wert	< 10,0ng/ml und	10,0 - 20,0 ng/ml	> 20ng/ml oder
Gleason-Score	< 7	= 7	8 - 10

1.2.6. Charakteristik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist ein Tumor, dessen Volumen im Unterschied zu anderen Krebsformen deutlich mit seiner Aggressivität korreliert (Hautmann und Gschwend, 2014). Für jeden Patienten muss daher anhand seiner Risikogruppe nach D'Amico, der Tumorausdehnung und eventueller Komplikationen hieraus, der geschätzten Lebenserwartung und körperlicher wie geistiger Ressourcen ein Behandlungskonzept gefunden werden. Diese reichen von Aufschub der Therapie und abwartendem Beobachten über medikamentöse sowie strahlentherapeutische Interventionen bis hin zu operativen Therapien.

1.3. Therapie des Prostatakarzinoms

1.3.1. Active Surveillance und Watchfull Waiting

Bei Patienten der Niedrigrisikogruppe, die bei einer geringen Tumorlast und -aggressivität noch eine Lebenserwartung von über 15 Jahren haben, kann das Konzept einer verzögerten Therapie, Active Surveillance, zur Anwendung kommen. Es soll hierbei eine Übertherapie von kleinen Tumoren, die die Lebenserwartung des Patienten nicht beeinflussen, vermieden werden. Der Patient wird während der Active Surveillance engmaschig reevaluiert und kann bei Krankheitsfortschritt radikal therapiert werden (Klotz, 2005). Dem gegenüber richtet sich das Konzept des abwartenden Beobachtens, Watchfull Waiting, an Patienten mit großer Tumorlast und ausgeprägter Komorbidität, bei denen ein Eingriff nur bei einsetzenden symptomatischen Beschwerden zur Palliation erfolgt (Schmelz et al., 2014).

1.3.2. Hormonablative Therapie

Eine Hormonablative Therapie (HAT) im Rahmen des Prostatakarzinoms wird abhängig vom Risikoprofil, Tumorausdehnung und primärer Behandlungsmethode adjuvant oder bei Wiederanstieg des PSA-Wert nach Therapie herbeigezogen. Grundsätzlich kommt sie als Neo-/Adjuvanz bei primär erfolgreicher Prostatektomie nicht zum Einsatz, jedoch kann sie als Zusatz zur primären Bestrahlung der Prostata deren Überlebensrate steigern

(Denham et al., 2005). Zur Androgendeprivation stehen neben der chirurgischen Kastration mehrere Medikamentengruppen zur Verfügung, wie zum Beispiel nichtsteroidale Antiandrogene, GnRH-Analoga, und GnRH-Antagonisten. In unterschiedlicher Ausprägung sind ihnen allen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Gynäkomastie, Impotenz und Depressionen gemein (Tauber und Jung, 2015). Zusätzlich werden eine Häufung kardiovaskulärer Ereignisse und eine mögliche Mortalitätssteigerung bei Patienten unter antihormonaler Therapie beobachtet (Gandaglia et al., 2015).

1.3.3. Radiotherapie

Eine Bestrahlung der Karzinompatienten kann in unterschiedlichen Situationen erfolgen. Sowohl im lokal begrenzten als auch im lokal fortgeschrittenen Stadium stellt sie eine primäre Therapieoption dar, wobei sie mit einer Hormontherapie kombiniert werden sollte (Wolff et al., 2015, Amini et al., 2016). Häufig werden die dreidimensionale konformale und die intensitätsmodulierte Strahlentherapie angewandt, mit denen sich der Hauptwirkort der Strahlen exakter positionieren und die Strahlentoxizität an benachbarten Organen wie Rektum und Harnblase reduzieren lassen. Eine Brachytherapie ist im lokal begrenzten Stadium ebenso möglich, während größere Tumoren dem lokal fortgeschrittenen Stadium der perkutanen Therapie vorbehalten sind (Rübber, 2014). Als Salvage-Radiatio bei PSA-Wiederanstieg oder als adjuvante Bestrahlung bei unvollständiger Resektion oder PSA-Persistenz nach erfolgter Prostatektomie sollte sie frühzeitig begonnen werden (Valicenti et al., 2013).

1.3.4. Radikale Prostatektomie

Einer chirurgischen Therapie des Prostatakarzinoms mit kurativer Zielsetzung sollten grundsätzlich nur Patienten zugeführt werden, die eine Lebenserwartung von nicht unter 10 Jahren haben (Hautmann und Gschwend, 2014). Da sich im lokal begrenzten Stadium des Karzinoms durch eine Operation das krankheitsabhängige Versterben, die Gesamtmortalität und das Auftreten von Metastasen verringern lässt, stellt sie eine primäre Therapieoption dar (Bill-Axelson et al., 2005). Auch im fortgeschrittenen Stadium ist sie einer alleinigen

antihormonellen Therapie überlegen, muss aber häufig mit derselben oder einer Bestrahlung kombiniert werden (Hautmann und Gschwend, 2014). Es sollten tumorfreie Resektionsränder angestrebt werden, da Restgewebe nachteilige Effekte auf die Rezidivfreiheit haben kann (Meeks und Eastham, 2013). Ein Erhalt von Kontinenz und, falls eine Nervenschonung chirurgisch möglich ist, erektiler Funktion sollte ebenfalls verfolgt werden. Die Operation schließt eine Entfernung der Samenblasen mit ein und wird mit vollem Namen Prostatovesikuloektomie genannt. Sie wird offen in der Regel retropubisch, in einigen Fällen perineal oder auch laparoskopisch durch eine extra- oder intraperitoneale Präparation durchgeführt. Laparoskopisch kann die Prostatektomie roboterassistiert durchgeführt werden. Die drei Zugangswege retropubisch, laparoskopisch und roboterassistiert scheinen im Hinblick auf funktionelles und onkologisches Ergebnis vergleichbar zu sein, nur in Betrachtung des Blutverlustes und der Transfusionsraten ergibt sich ein Vorteil der letzten beiden gegenüber der offenen Operation (Ficarra et al., 2009). Werden die Eingriffe von einem geübten Operateur durchgeführt, sind die operativen Ergebnisse besser (Wilt et al., 2008). Ferner lässt sich eine radikale Prostatektomie selbst nach Versagen einer primären Strahlentherapie unter Verbesserung des Langzeitüberlebens durchführen, ist dann jedoch häufiger mit Komplikationen verbunden (Rosoff et al., 2013).

1.3.5. Lymphadenektomie

Ein operativer Eingriff kann mit einer pelvinen Lymphadenektomie verbunden werden, die als erweiterte Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte (Briganti et al., 2009). Sie ist der einzige Weg eines sicheren N-Stagings, sollte aber nur vorgenommen werden, wenn eine kurative Therapieoption besteht. Das Gebiet dieser Dissektion umfasst die Vasa iliaca externa, Arteriae iliaca intera und iliaca communis bis zur Aortenbifurkation und die Fossa obturatoria. Es sollten mindestens 20 Lymphknoten entfernt werden, die pathologisch, gegebenenfalls als Schnellschnittdiagnostik, untersucht werden. Stellt sich hierbei ein ausgeprägter Befall heraus, kann durch eine folgende Prostatektomie zumindest lokalen Komplikationen vorgebeugt werden, bei

geringem Befall ist selbst eine Heilung noch möglich (Schmelz et al., 2014). Im Niedrigrisikobereich ($< T1c$, $PSA < 10$, $Gleason \leq 6$) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden, da eine lymphogene Metastasierung als unwahrscheinlich gesehen wird (Wirth und Weißbach, 2011).

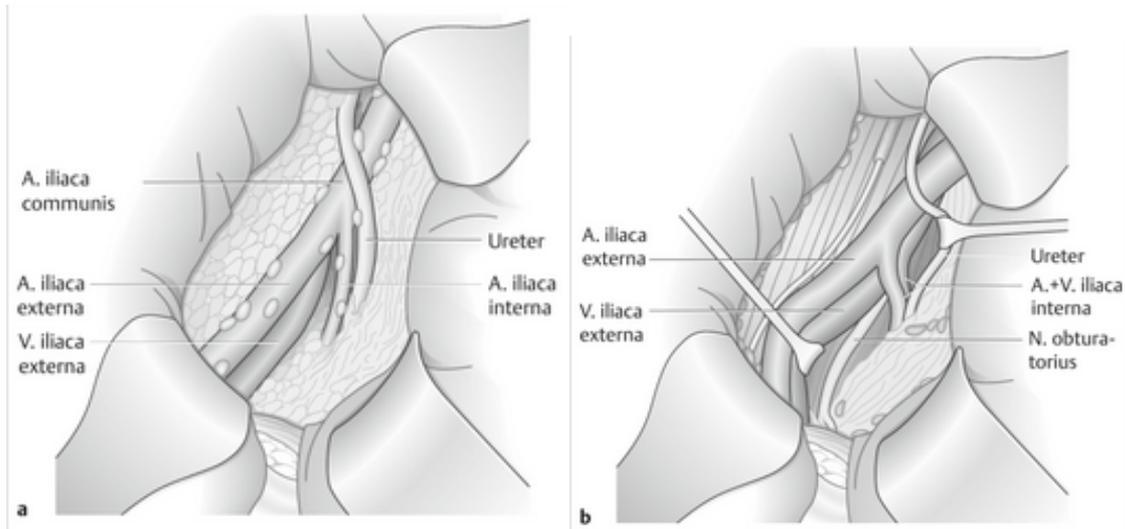


Abbildung 2a-b: Operationssitus der extendierten pelvinen Lymphadenektomie (Aus: Albers und Addali, 2014)

1.3.6. Nachsorge nach operativer Therapie

Nach Therapie des Prostatakarzinoms mit kurativem Ziel finden während der ersten beiden Jahre vierteljährlich, im dritten und vierten Jahr halbjährlich und nach 5 Jahren jährliche Nachsorgeuntersuchungen statt. Sie beinhalten PSA-Bestimmung und rektale Untersuchung samt rektalem Schall bei biochemischem Rezidiv. Von einer Heilung ist auszugehen, wenn der postoperative PSA-Wert im Verlauf unter die Nachweisgrenze von 0,2ng/ml sinkt und für mindestens 5 Jahre unter diesem Niveau bleibt (Hautmann und Gschwend, 2014). Ein biochemisches Rezidiv kennzeichnet einen PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml in mindestens zwei aufeinander folgenden Messungen (Wirth und Weißbach, 2011). Bildgebende Verfahren wie eine Knochenszintigraphie sind erst bei PSA-Anstieg indiziert, wobei Metastasen im Mittel erst 8 Jahre nach PSA-Rezidiv radiologisch nachweisbar sind (Hautmann und Gschwend, 2014). Das klinische Rezidiv zeigt sich in jedem erkennbaren Progress der

Krankheit, wie lokale Rezidive der Prostataloge oder aufgetretene Fernmetastasen. Ist ein biochemisches Rezidiv festgestellt, sollte eine Salvage-Radiatio bei Tumorfreiheit der Lymphknotenpräparate frühzeitig beginnen. Antiaandrogene stellen in dieser Situation hingegen keine Standardtherapie dar (Wirth und Weißbach, 2011). Regionären und Fernmetastasen kann mit Androgendeprivation und Chemotherapie begegnet werden. Vor allem im kastrationsresistenten Prostatakarzinom kann mit der meist taxanbasierten Chemotherapie jedoch nur eine geringere Lebenszeitverlängerung erreicht werden (Wirth und Weißbach, 2011). Bei Knochenmetastasen werden die Therapieoptionen zusätzlich durch Bisphosphonate und lokale Bestrahlung erweitert, der Radionuklidtherapie mit Radion-223 konnte sogar eine Überlebensverbesserung bis 15 Monate nachgewiesen werden (Parker et al., 2013).

1.3.7. Prognostik

Unter Patienten, mit denen eine Active Surveillance vereinbart wurde, sind tumorabhängiges Versterben und Metastasen selten und nicht häufiger als bei initial radikal therapierten (Klotz et al., 2015). 8,8 % von ihnen werden pro Jahr der Überwachung doch definitiv therapiert, wobei die häufigsten Gründe ein neuartiger Biopsiebefund, PSA-Anstieg und besonderer Therapiewunsch des Patienten sind (Simpkin et al., 2015). Die Strahlentherapie, sowohl extern als auch als Brachytherapie appliziert, zeigt sich der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom gleichwertig (Nilsson et al., 2004, Kupelian et al., 2004). Ein Problem der Strahlentherapie bleibt die mögliche Induktion von Zweittumoren im Bestrahlungsgebiet: Die Wahrscheinlichkeit, an einem Rektumkarzinom zu erkranken, steigert sich auf das 1,7 fache Risiko der ausschließlich operierten Patienten (Baxter et al., 2005). Allgemein betrachtet sind 15 Jahre nach Diagnosestellung noch etwa 90 % der operierten oder bestrahlten Patienten am Leben (Hammes, 2015).

1.4. Die radikale offen-retropubische Prostatektomie

In den achtziger Jahren erweiterten Walsh und Donker durch eine anatomische Studie die Kenntnisse zum genaueren Verlauf des cavernösen Nervenbündels nachhaltig. Sie zeigten, dass die zuvor intraprostatisch vermuteten Nerven zwischen Rektum und Urethra verlaufen und etablierten so die Technik der nervenschonenden (anatomischen) radikalen Prostatektomie (Walsh und Donker, 1982, Konert et al., 2013). Diese wurde zum etablierten Verfahren in der chirurgischen Therapie des Prostatakarzinoms. Da mit ihr die Gefahr tumorpositiver Resektionsränder steigt (Preston et al., 2015), ist sie Patienten vorbehalten, bei denen der Tumor mit geringer Wahrscheinlichkeit auf der zu schonenden Seite kapselüberschreitend wächst.

1.4.1. Technik

Die radikale retropubische Prostatektomie (RRP) wird bei liegendem Blasendauerkatheter in überstreckter Rückenlage des Patienten, der sogenannten Trendelenburg-Position, durchgeführt. Die Anästhesie ist in der Regel eine Intubationsnarkose. Es erfolgt zunächst eine mediane Unterbauchlaparotomie von der Symphyse bis knapp unter den Bauchnabel. Es folgen stumpfe Präparation des *Cavum retzii* (auch: *Spatium retzii*) und Darstellung der *Vasa iliaca* und der Harnleiter, Einsatz eines Retraktors. Nun wird die pelvine Lymphadenektomie bei entsprechender Indikation durchgeführt. Anschließend kommt es zur Darstellung des *Apex prostatae* sowie Ligatur und Durchtrennung der *Vena dorsalis penis*. Die Inzision der endopelvinen Faszie und weitere Präparation des Apex, unter sorgfältiger Schonung der Beckenbodenmuskulatur und des externen Sphinkters, schließt in der schrittweisen Durchtrennung und Ligatur des dorsalen Venenplexus (*Plexus santorini*).

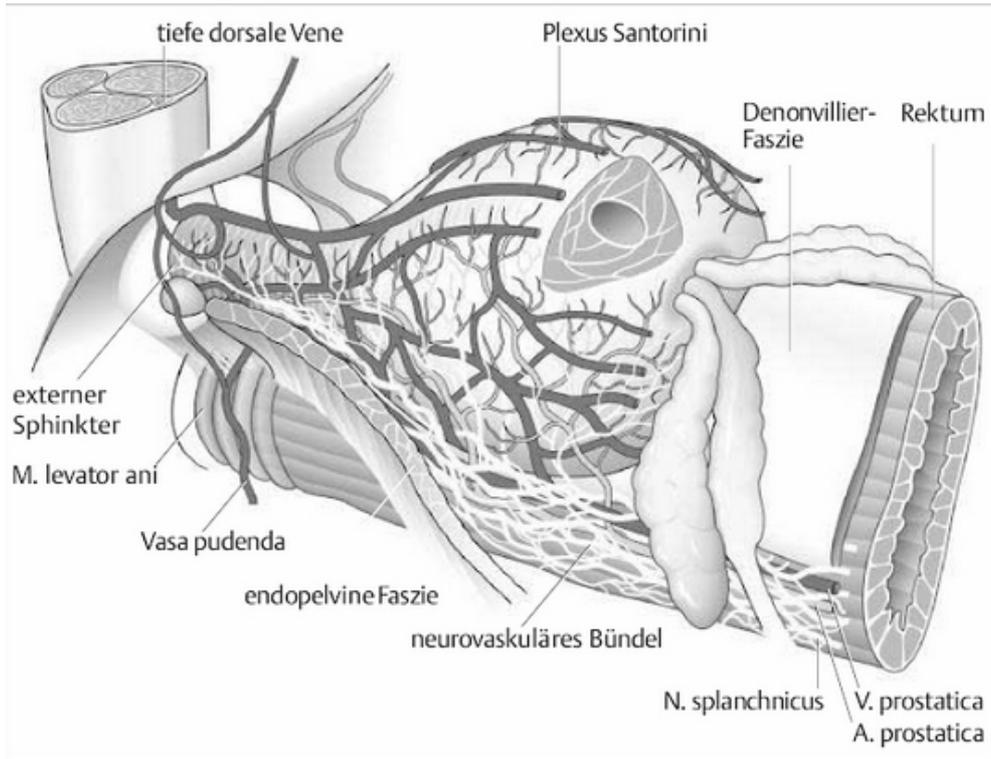


Abbildung 3: Die Prostata und benachbarte kritische Strukturen (Aus: Albers und Addali, 2014)

Nach weiterer Präparation erfolgt die allfällige Nervenschonung mit Durchtrennung der parapelvinen Faszie und vorsichtiger Isolation des Nervenbündels beidseits nach lateral. Um eine Nervenirritation durch den Stromfluss der Koagulation zu vermeiden, werden in diesem Bereich zur Blutstillung Klips verwendet. Stellt sich der Verdacht einer Tumorausdehnung in das neurovaskuläre Bündel, kann bei diesem Operationsschritt eine Schnellschnittdiagnostik angefertigt und bei Infiltration des Karzinoms nachreseziert werden.

Es folgt die Durchtrennung der Harnröhre samt Vorlage der Anastomosennähte, wobei der Katheter als Mobilisationshilfe der Prostata belassen wird. Die Prostatektomie selbst wird in ascendierender oder alternativ descendierender Technik durchgeführt und umfasst auch die Entfernung der Samenblasen. Die Prostata ist nun nur noch dem Blasen Hals adherent, von dem sie schonend entfernt wird. Der Harnblasen Hals wird mit Nähten rekonstruiert und in der

Prostataloge über die vorgelegten Nähte mit der Harnröhre anastomosiert. Über einen zuvor eingelegten Harnblasenkatheter kann abschließend eine Dichtigkeitsprüfung der Harnblase mittels Testfüllung unternommen werden. Er wird für circa 7 Tage belassen und erst nach wiederholter Prüfung der Anastomose mittels Zystourethrographie entfernt (Manski, 2015, Albers und Addali, 2014).

1.4.2. Evolution der Operationstechnik

Nach den Neuerungen von Walsh und Donker verbesserte sich die Operationstechnik vor allem im Hinblick auf die zuvor sehr schlechten Ergebnisse der postoperativen Potenz und Kontinenz, die viele Männer von der Operation abgehalten hatten. Der ebenfalls beträchtliche intraoperative Blutverlust, der teils lebensbedrohlich war, konnte durch Einführung einer rechtzeitigen Venenligatur ebenfalls minimiert werden. In den ersten 10 Jahren nach ihrer Einführung konnte die nervenerhaltende Technik die Tumorsterblichkeit des Prostatakarzinoms um 40 % senken (Catalona et al., 1999, Walsh, 2013).

Inzwischen sind manche Autoren der Ansicht, dass der Nervenverlauf entlang der Prostata interindividuell unterschiedlich ist und eine mangelhafte Schonung besonders der anterior verlaufenden Nerven das Operationsergebnis verschlechtern kann (Amend et al., 2013). Weitere anatomische Aufarbeitungen zeigten, dass es sich bei den funktionserhaltenden Strukturen womöglich nicht um Bündel, sondern flächig verlaufende Nerven entlang der Prostata handelt (Sievert et al., 2008). Sie fordern eine Optimierung der Operationstechnik, zum Teil mit besonderem Augenmerk auf Strukturen im Apexbereich der Prostata (Hisasue et al., 2010, Sievert et al., 2009).

Auch der Stellenwert einer präoperativen, also neoadjuvanten, Hormontherapie unterzog sich einem Wandel. In anfänglichen Studien konnte das Auftreten von extrakapsulärem Wachstum und tumorpositiven Absetzungsrandern gesenkt werden, ein vielsprechendes „downstaging“ wurde angenommen (Tyrrell, 1999). Ernüchternde Langzeitergebnisse mit ausbleibender Verbesserung des

Gesamtüberlebens führten aber dazu, dass eine standardisierte Neoadjuvanz verlassen wurde (Lou und Fong, 2016, Paul et al., 2004).

Unverändert ist hingegen der Stellenwert einer Resektion ohne Tumorst. Diese erfordert, im Unterschied zu anderen Tumorentitäten, keinen besonderen Sicherheitsabstand zwischen Schnittrand und Tumor, da „nahe“ Resektionen keinen Einfluss auf den onkologischen Verlauf zu haben scheinen (Epstein und Sauvageot, 1997). Dem gegenüber bedeutet ein positiver Schnittrand ein häufigeres biochemisches Rezidiv; dieses Risiko steht weiter im Zusammenhang mit Länge, Lokalisation und Gleason-Score des angeschnittenen Tumoranteils (Meeks und Eastham, 2013, Ploussard et al., 2011). Das Langzeitüberleben bei positiven Schnitträndern scheint hingegen auch durch weitere Risikofaktoren als dem R-Status allein beeinflusst zu sein (Yossepowitch et al., 2014). Unvollständige Resektionen treten in bis zu 24 % der Eingriffe und am häufigsten im Bereich des Apex auf (Smith et al., 2007, Coelho et al., 2010).

1.4.3. Komplikationen

Nach Prostatektomie tritt eine erektile Dysfunktion bei 11 - 87 % der Patienten auf, die Regeneration kann zwischen 6 und 24 Monaten dauern (Alivizatos und Skolarikos, 2005, Nandipati et al., 2006). Phosphodiesterase5 - Hemmer stellen hierbei eine Standardtherapie dar, die eventuell noch mit Maßnahmen wie Vakuumpumpen oder Schwellkörperinjektionen erweitert werden muss (Albaugh, 2010). Über postoperative Inkontinenz berichten 0.3 - 65.6 % der Patienten; erster Therapieansatz ist ein Beckenbodentraining (Alivizatos und Skolarikos, 2005). Die auffallend große Variabilität der beiden Inzidenzen lässt womöglich auf Unterschiede in der chirurgischen Erfahrung und der Ausdehnung der behandelten Tumoren zurückführen. Weitere gängige Komplikationen nach offener Prostatektomie sind Blutung, Wundinfektion, Lymphozelen im Falle einer Lymphadenektomie und Leistenhernien im Verlauf. Seltener sind Verletzungen des Rektums, Anastomosenstrikturen und -insuffizienzen sowie kardiovaskuläre Geschehen.

1.4.4. Verlauf nach radikaler retropubischer Prostatektomie

Die 90-Tages Mortalität nach Operation ist gering und liegt bei unter einem Prozent (Bjorklund et al., 2016). Zu Komplikationen kommt es bei 10 % der Eingriffe, perioperativ transfusionspflichtig werden etwa 20 % der Patienten. 12 Monate nach dem Eingriff sind 79 % der Patienten wieder bzw. noch kontinent, und 61 %, bei bilateralem Nervenerhalt, potent (Coelho et al., 2010). Im Langzeitverlauf hatten in einer Studie von Schiavina et al. nach 5 und 10 Jahren Beobachtung 80 % bzw. 56 % kein biochemisches Rezidiv erlitten (Schiavina et al., 2014). In einer differenzierteren Untersuchung von Tumoren bis pT2c konnte Roder eine biochemische Rezidivfreiheit von 39 %, 60 % und 75 % jeweils für Patienten der hohen, mittleren und niedrigen Risikogruppe innerhalb von 10 Jahren darstellen (Roder, 2013). Das tumorabhängige Versterben lag in einer Arbeit von Abdollah et al. bei 5 % für Patienten mit hohem und 1 % für Patienten mit niedrig-mittlerem Risiko (Abdollah et al., 2012). Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor \geq T3a zeigten nach 10 Jahren eine variable biochemische Rezidivfreiheit von 43 - 51 %, außerdem verstarben 84 - 91 % von ihnen nicht am Tumor (Xylinas et al., 2010). Weiter konnte ein Zusammenhang zwischen tumorabhängigem Versterben und höherem T-Stadium \geq T2c sowie einem Gleason-Score ab \geq 8 identifiziert werden (Roder et al., 2014).

1.5. Die radikale transurethrale Prostatektomie nach Reuter

Die erste transurethrale Resektion eines Prostatakarzinoms (TURPC) wurde 1957 von H.J. Reuter an der Reuter-Klinik für Urologie in Stuttgart durchgeführt (Reuter et al., 2008). In den folgenden Jahrzehnten konnten die TURPC durch verschiedene Weiterentwicklungen verbessert und die postoperative Letalität auf unter 1 % gesenkt werden (Reuter und Reuter, 1980). Die Resektion wird, bei Indikation, durch eine laparoskopisch erfolgte erweiterte pelvine Lymphadenektomie ergänzt, die in gleicher Sitzung stattfindet. Die TURPC lässt sich, wie die offene Variante, im lokal begrenzten wie fortgeschrittenen Stadium durchführen.

1.5.1. Niedrigdruck-Irrigation

Bedingt durch die, verglichen mit der transurethralen Resektion (TUR) des Prostataadenoms, längeren Resektionszeiten und größere Resektionsfläche ist die Gefahr eines TUR-Syndroms bei der TURPC erhöht. Hierbei kommt es durch hohen intravesikalen Druck zur Einschwemmung der elektrolytfreien Spüllösung über eröffnete Venen der Prostatakapsel in den Körperkreislauf. Lebensbedrohliche Hyponatriämiezustände mit Lungenödem, Herzinsuffizienz und Gerinnungsstörungen sind die Folge (Schüttler und Grapengeter, 2003). Als eine der wichtigsten Weiterentwicklungen der Resektion ist das sogenannte Niederdruckverfahren anzusehen, das durch Senkung des Gradienten zwischen Blasen- und Venendruck einem TUR-Syndrom vorbeugt. Es lässt sich über einen in die Blase eingebrachten suprapubischen Trokar erreichen, der einen limitierter Druck von 10 cm auf der Wassersäule garantiert. Ein folglich resultierender laminarer Fluss der Spülflüssigkeit erleichtert das Koagulieren kleiner Blutungen und verhindert dynamische Drücke sowie eine Überdehnung der Prostataloge (Reuter und Dietz, 2009). Essentiell wird das Verfahren auch bei der Tumorkontrolle: Durch die Drucklimitation können eine Einschwemmung von Spülwasser und die Aussaat von Metastasen hierüber vermieden werden (Reuter, 2015).

1.5.2. Technik

1.5.2.1. Vorbereitung

Abgesehen von kombinierter Lymphadenektomie wird die Resektion regelhaft in Spinalanästhesie und bei Steinschnittlage des Patienten durchgeführt. Vor Beginn des Eingriffs erfolgt eine Vasektomie. Im Anschluss wird die Niederdruckspülung vorbereitet: Das Gefäß mit der Spüllösung wird am Operationstisch befestigt und ein suprapubischer Trokar in die Blase eingebracht. Während der kritischen Phasen der Resektion (Resektion von Prostatakapsel und Samenblasen) darf der Flüssigkeitsspiegel im Gefäß zur Drucklimitation nicht höher als 10 cm über der Symphysenhöhe des Patienten stehen. Die Flüssigkeit in der Blase wird der Schwerkraft folgend über den

Trokar ausgeleitet, sodass das intravesikale Volumen und der Druck während des Eingriffes niedrig bleiben. Das verwendete Resektoskop sollte eine Schaftgröße von 27 - 28 Charière haben und die Autoregulation des Elektrochirurgiegerätes zur Nerven- und Gefäßschonung auf ein Minimum reduziert sein. Es wird monopolarer Strom verwendet. Weiter wird periprostaticisch ein Lokalanästhetikum injiziert, das den Beckenbodenreflex reduziert und den Abstand zwischen Rektum und Prostata vergrößert.

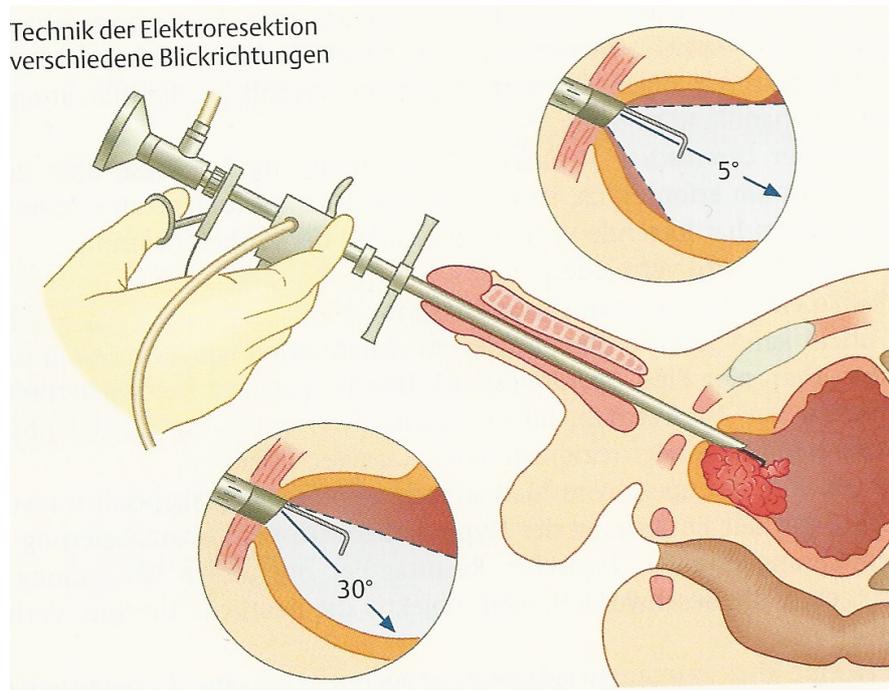


Abbildung 4: Transurethrale Elektroresektion der Prostata (Aus: Sökeland et al., 2008)

1.5.2.2. *Resektion*

Im eigentlichen Eingriff wird die Prostata - in der Reihenfolge Mittellappen, rechter und linker Seitenlappen, Samenhügel - reseziert. Kapsel und Samenblasen folgen. Eine pathologische Aufarbeitung des Tumors wird durch eine schrittweise Resektion von Lappen, Samenhügel, Samenblasen und der in Quadranten gestaffelten Kapsel ermöglicht, deren Späne fraktioniert ausgespült werden. Proben der Duktusenden sowie der Gefäßstiele der Arteriae prostaticae superiores werden zusätzlich entnommen. Der Eingriff sollte nur von

in der transurethralen Resektion geübten Operateuren durchgeführt werden, um eine Verletzung benachbarter Strukturen und eine lange OP-Dauer zu vermeiden. Eine wiederholte rektale Palpation während des Eingriffs erlaubt eine Beurteilung der dorsalen Kapsel und beugt unerwarteten Kontraktionen des Beckenbodens durch Anheben der Prostata vor (Reuter und Dietz, 2009). Das eventuell eingeschwemmte Volumen kann am sichersten durch Zusatz von Ethanol zur Spülflüssigkeit und Messung der expiratorischen Ethanolkonzentration des Patienten berechnet werden (Hjertberg, 1996). Abschließend werden ein suprapubischer und ein transurethraler Katheter eingebracht.

1.5.2.3. Postoperative Maßnahmen

Der transurethrale Katheter kann am 4. postoperativen Tag in Verbindung mit einer Zystourethrographie zur Prüfung des unteren Harntraktes, insbesondere der Prostataloge, entfernt werden. Der suprapubische Katheter wird bei restharnfreier Miktion ab dem 6. Tag gezogen. Anschließend an die Operation wird der Harn mittels Zitratgabe außerdem alkalisiert, um einer Blasenhalstenose vorzubeugen. Nach Maßgabe des Operateurs kann 8 - 12 Wochen nach der Operation eine Sicherheitsresektion erfolgen, die das Risiko positiver Schnittränder senken soll (Reuter und Dietz, 2009).

1.5.3. Ziele des transurethralen Zugangsweges

Durch die Wahl des transurethralen Zugangs sollen, im Vergleich zur offenen Operation, die periprostatischen Gefäße und Nerven besser geschont und postoperative Potenz und Kontinenz häufiger erhalten werden können. Das Ziel einer minimalinvasiven Vorgehensweise kann während des gesamten Eingriffes beibehalten werden, indem eine gegebenenfalls indizierte Lymphadenektomie laparoskopisch realisiert wird. Eine besondere Herausforderung ergibt sich dadurch, dass die transurethrale Adenomresektion der Prostata deren Transitionalzone einschließt, das Prostatakarzinom aber vor allem in den peripheren Prostataanteilen entsteht (Ganten et al., 2013, Höfner et al., 2013). Die erfolgreiche Entfernung auch dieser Anteile erfordert eine hohe Erfahrung

des Operateurs. Ein weiterer Nutzen der transurethralen Zugangsvariante soll sich auch durch die generellen Vorteile von endoskopischen Verfahren gegenüber offenen Eingriffen ergeben. Es kommen sowohl ein niedrigerer Blutverlust als auch schnellere postoperative Erholung und geringerer postoperativer Schmerzmittelbedarf in Betracht (Wintermantel und Ha, 2009).

1.5.4. Komplikationen

Als häufige Komplikation nach radikaler Resektion wird die Blasenhalstenose mit der Notwendigkeit der Schlitzung, die bei 9-14% der Patienten auftritt, berichtet (Reuter et al., 2008, Reuter und Dietz, 2009). Eine Einschwemmung von Spülflüssigkeit bis 100 ml kann bei 20 % der Patienten beobachtet werden, die postoperative Harninkontinenzrate liegt bei 8 % und bei 70 % der Patienten kann, teils unter Medikation, die Potenz erhalten werden. Seltener kommt es zu intraoperativer Transfusionspflicht oder Nachblutungen (Reuter und Dietz, 2009).

1.5.4.1. Verlauf

Zum Verlauf nach TURPC liegen bisher nur eingeschränkt Daten vor. Der Erfinder H.J. Reuter selbst berichtet 1982 in einer Publikation über eine Verbesserung der postoperativen Letalität auf 0,7 %, der Transfusionsrate auf 1,3 % und einer 30%igen Verkürzung der postoperativen Liegedauer (Reuter, 2015). Eine neuere Studie von M. A. Reuter zeigte 5 Jahre nach TURPC in Abhängigkeit des T-Stadiums eine biochemische Rezidivfreiheit von 94 % (T1) bis 69 % (T3), das Gesamtüberleben lag zwischen 96 % (T1) und 91 % (T3) (Reuter und Dietz, 2009). Vergleichende Daten zu konventionellen Verfahren lagen nicht vor.

1.6. Sonderstellung der Therapie des Prostatakarzinoms älterer Patienten

Wie bereits dargestellt bleibt das Prostatakarzinom eine Erkrankung des alten Patienten, bei der das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt 68 Jahre beträgt (Mottet N, 2015). Interessant ist, dass Autopsiestudien in der Altersgruppe der

70 - 79jährigen in 36 - 51% der Fälle inzidentelle Karzinome zeigten (Jahn et al., 2015). Es lässt sich schlussfolgern, dass diese Tumoren zu Lebzeiten der Betroffenen nicht nur unerkannt waren, sondern ihre Diagnose oder gar Therapie auch keinen Einfluss auf ihr Überleben gehabt hätten. Demgegenüber stellte eine Studie von Akre et al. an nicht kurativ behandelten Patienten heraus, dass selbst bei zum Diagnosezeitpunkt über 85jährigen Männern mit hoher Aggressivität des Tumors (Gleason 8 - 10) das Prostatakarzinom mit 42 % zu den Haupttodesursachen zählte (Akre et al., 2011). Ein bereits diagnostiziertes Prostatakarzinom muss folglich eine intensive Diskussion der Interventionsmöglichkeiten nach sich ziehen. Viele der alten Patienten qualifizieren sich aber aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine operative Therapie. Ihre Lebenserwartung kann beispielsweise bereits rein statistisch betrachtet unter der für die Operation geforderten Mindestgrenze von 10 Jahren liegen: Während sie im Alter von 65 noch 17,46 Jahre beträgt, fällt sie bei 75 und 85jährigen auf 10,54 bzw. 5,38 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2015). Auch konnten Houterman et al. zeigen, dass Begleiterkrankungen mit dem Alter zunehmen und mit ihnen eine radikale Prostatektomie sowie eine suffiziente Tumorthherapie unwahrscheinlicher machen (Houterman et al., 2006).

So steht auf der einen Seite die mögliche Übertherapie von Karzinomen ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben, die wohl aber mit Folgeschäden wie Inkontinenz, Impotenz und allgemeinen Operationsrisiken verbunden ist. Auf der anderen Seite bleibt eine Krebserkrankung, deren kurative operative Therapie in gleicher Weise die Lebensqualität durch definitive Tumorbeseitigung und das Verhindern eines Progresses verbessert.

1.7. Fragestellung

Durch die genannten Sachverhalte stellt sich die Frage der optimalen Therapie des Prostatakarzinoms, insbesondere bei Patienten des höheren Lebensalters. Die neuere Technik einer transurethralen Resektion erscheint hierbei eine vielversprechende Alternative zu den konventionellen Verfahren zu sein. Ihre onkologischen Ergebnisse, vor allem im Langzeitverlauf, konnten jedoch bisher nicht ausreichend objektiv bewertet werden. Ziel der vorliegenden bizzentrischen Studie war herauszufinden, ob die radikale transurethrale Prostatektomie des alten Patienten eine onkologisch mit der offen-retropubischen Operation vergleichbare Alternative darstellt. Bedingt durch die limitierte Verfügbarkeit vergleichender Verlaufsdaten nach transurethraler Resektion sollen Fragen der perioperativen Phase und des onkologischen Langzeitverlaufs im Mittelpunkt der Studie stehen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Als Grundlage der Studie dienten alle Patienten, die in der Universitätsklinik für Urologie Tübingen sowie der Reuter-Klinik für Urologie im Karl Olga Hospital Stuttgart in den letzten 15 Jahren behandelt wurden. Daraus wurden die Patienten isoliert, die an einem Prostatakarzinom erkrankt waren und eine chirurgische Therapie erfahren hatten.

Es wurden zwei Kollektive gebildet: Das erste schloss alle Patienten ein, die in Tübingen eine radikale offen-retropubische Prostatektomie erhalten hatten. Im zweiten Kollektiv waren alle Patienten eingeschlossen, die sich in Stuttgart einer radikalen transurethralen Prostatektomie unterzogen hatten. Die Patienten beider Kollektive mussten zum Operationszeitpunkt jeweils 70 Jahre oder älter gewesen und das Prostatakarzinom präoperativ bioptisch gesichert sein. Als Operationszeitraum wurden weiterhin die Jahre 2002-2008 gewählt, um zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Studie (2013) einen Beobachtungszeitraum von mindestens vier Jahren zu garantieren.

Ausgeschlossen wurden all jene Patienten, die einer Teilnahme an der Studie nicht zusagten und jene, bei denen im Prostatapräparat postoperativ kein Karzinom nachweisbar war.

2.2. Erhebung der perioperativen Daten

2.2.1. Erhobene Daten

Es wurden den Dokumenten folgende Informationen entnommen:

2.2.1.1. allgemeine Daten des Patienten

- Name, Vorname, Geburtsdatum und Adresse
- Alter zum OP-Zeitpunkt
- niedergelassener Urologe und Hausarzt des Patienten

- Ort und Art der OP
- Klassifikation nach ASA
- Voroperationen des Bauchraums
- Größe und Gewicht.

Die Einteilung der Patienten nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA, siehe Tabelle 3) wurde aus dem Bericht der präoperativen anästhesiologischen Visite übernommen. Sie dient der Erfassung des perioperativen Risikos von Patienten anhand ihrer vorbestehenden Erkrankungen und eignet sich gut zur Risikostratifikation von Patienten bei Prostatektomie (Froehner et al., 2014).

Tabelle 3: Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (Aus: Kochs und Adams, 2009)

ASA 1	Normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
ASA 5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Der Body-Mass-Index (BMI, Körpermasseindex) der Patienten wurde durch die Formel nach WHO-Definition in Kilogramm pro Quadratmeter berechnet (Bartrow, 2015). Jegliche Voroperation im Bauch- und Inguinalraum, sowohl offen als auch laparoskopisch, wurde als mögliches OP-Erschwernis miterfasst.

2.2.1.2. *Daten des perioperativen Verlaufs*

- Hämoglobin im Blut (Hb), prä- und postoperativ
- Liegedauer
- OP-Dauer in Minuten
- geschätzter intraoperativer Blutverlust

- Nervenerhaltende OP
- Art der Narkose (unterteilt in Intubationsnarkose und spinale Anästhesie)
- Notwendigkeit der Transfusion eines Erythrozyten-Konzentrats (EK) perioperativ
- Auftreten einer symptomatischen Lymphozele, Harnwegsinfektion (HWI), einer Strikturen der ableitenden Harnwege oder eines Harnverhaltens postoperativ
- Komplikationen

Die oben genannten Daten wurden gesammelt, um die Belastung der Patienten durch den Eingriff zu objektivieren. Der Hb-Wert-Verlauf konnte der Labordokumentation entnommen werden, während OP-Dauer, Blutverlust und Nervenerhalt dem Bericht des Operateurs entnommen wurden. Bei der transurethralen Resektion ergibt sich die Besonderheit, dass teils mehrere Krankenhausaufenthalte und Operationen bis zur Tumorfreiheit nötig sind. Deswegen wurden die OP-Zeiten, Blutverluste und Liegedauern der einzelnen Aufenthalte addiert. So konnte eine Vergleichbarkeit zur radikal offenen Variante hergestellt werden, bei der der onkologische Eingriff während eines einmaligen Aufenthalts abgeschlossen wird. Wurden im Entlassbrief Komplikationen genannt, wurden diese als Freitext in die Datenbank übertragen und in einem zweiten Schritt nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (auch: Clavien-Klassifikation) eingeteilt (siehe Tabelle 4). Diese ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Komplikation einer chirurgischen Intervention durch Ermittlung eines nach Schweregrad aufsteigenden Scores. Da sich der Beobachtungszeitraum einzig auf den perioperativen Verlauf bezieht, handelt es sich bei den erfassten Ereignissen um Frühkomplikationen innerhalb von 30 Tagen.

Tabelle 4: Clavien-Dindo-Klassifikation (Nach Dindo et al., 2004)

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, radiologischen oder endoskopischen Intervention.
Grad II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Intervention.
Grad III	Notwendigkeit einer chirurgischen, radiologischen oder endoskopischen Intervention, a) in Lokalanästhesie, b) in Allgemeinanästhesie.
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht.
Grad V	Tod des Patienten.

2.2.1.3. *onkologische Daten*

- PSA-Wert bei Diagnosestellung
- Gleason-Score der Stanzbiopsie
- Befund der digital-rektalen Untersuchung
- Prostatavolumen im transrektalen Ultraschall
- Prostatagewicht des Präparats bzw. der Resektionsspäne
- Gleason-Score des Präparats
- Tumorklassifikation nach TNM
- R-Status

Die onkologischen Parameter wie PSA-Wert bei Diagnose, Gleason und Prostatavolumen im Ultraschall sollten eine zukünftige präoperative Identifikation von Patientengruppen ermöglichen, die von einer bestimmten OP-Methode profitieren. Der transrektale Tastbefund der Aufnahmeuntersuchung wurde zur Vergleichbarkeit in „suspekt“ und „unauffällig“ unterteilt. Bedingt durch die Methode definierte sich ein R0-Status bei der transurethralen Prostatektomie durch gesondert gesammelte, tumorfreie Resektionsspäne. Da hierfür teils mehrere Nachresektionen nötig sind, wurden Patienten, bei denen mehr als eine Nachresektion durchgeführt wurde, zusätzlich erfasst. Das Gewicht der Resektionsspäne bei mehreren Eingriffen am selben Patienten wurde zu einem Gesamtgewicht der Prostata addiert. M. A. Reuter berichtet des weiteren, dass es bei der transurethralen Methode, bedingt durch den breiten Einsatz elektrischen Stroms, zu einem Gewebeverlust kommt (Reuter,

2013). Studien bezüglich eines reliablen Korrekturfaktors des Prostatagewichts bei TURP konnten nicht gefunden werden. Es wurde daher der in Arbeiten zu Lasereingriffen an der Prostata geschätzte Gewebsverlust von 10 % als Richtwert verwendet und als zweites, berechnetes Prostatagewicht für die transurethrale Gruppe genutzt (Kuntz et al., 2002).

Als Quelle der TNM-Klassifikation wurde der abschließende Bericht des Pathologen verwendet. Es ergab sich dabei eine weitere Besonderheit durch das Verfahren der TURPC, da die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms keine geplante, sondern nur eine inzidentelle transurethrale Resektion des Tumors vorsieht. Von pathologischer Seite konnte somit ein lokal begrenztes Karzinom sowohl als Stadium T2 (begrenzt auf Prostatakapsel), als auch als T1b (in über 5 % der Resektionsspäne) klassifiziert werden. Eine fehlerhafte Zuordnung zwischen T2 und T3 galt als unwahrscheinlich, da durch das fraktionierte Ausspülen und die Untersuchung des Präparats ein Überschreiten der Prostatakapsel (= T3) erkannt werden konnte. In der Auswertung wurde daher zur Vergleichbarkeit der Operationsmethoden zwischen „lokal begrenzt“ (< T3) und „lokal fortgeschritten“ (\geq T3) unterschieden, was in anderen Studien ebenfalls üblich war (Bolla et al., 2002, Johansson et al., 1997).

2.2.2. Ablauf

Beide Kliniken verfügten über Datenbanken der durchgeführten Prostatektomien, die die Namen der Patienten enthielt. Die Datenbanken wurden bezüglich der Einschlusskriterien gesichtet und entsprechende Patienten identifiziert. In Tübingen konnten anschließend mit Hilfe der krankenhauseigenen Patientenverwaltungs-Software die benötigten perioperativen Parameter und die Stammdaten der Patienten in die Studiendatenbank übertragen werden. Die Patientenakten der Reuter-Klinik Stuttgart mussten aus einem externen Lager bestellt und vor Ort ausgewertet werden. Die übertragenen Werte stammen dabei aus der Aufnahmeuntersuchung, der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Dokumentation, dem OP-Bericht, der pflegerischen Dokumentation, dem

Befund der Pathologie und dem urologischen Entlassbrief. Als Ende der Datenerhebung wurde der 31.12.2013 definiert und alle danach eingehenden Informationen nicht berücksichtigt. Abschließend wurden beide Datenbanken zu einer gemeinsamen zusammengeführt.

2.3. Erhebung der Daten der Nachbeobachtung

2.3.1. Erhobene Daten

Die folgenden Parameter wurden durch verschiedene Maßnahmen erhoben:

- stattgefundenes biochemisches Rezidiv
- stattgefundenes klinisches Rezidiv
- adjuvante oder Salvage Radiotherapie
- Hormonablative Therapie (HAT)
- erfolgte Chemotherapie
- Vitalstatus, Gesamtüberleben (overall survival, OS)
- Tumorspezifischer Vitalstaus (cancer specific survival, CSS)
- krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS)

Als biochemisches Rezidiv wurde bei der offenen Prostatektomie ein Anstieg des PSA-Wertes auf über 0,2 ng/ml gewertet. Da bei der transurethralen Methode der PSA-Wert nicht in allen Fällen unter 0,2 ng/ml sinkt, musste diese Grenze verlassen werden und bei Werten, die unmittelbar postoperativ bei über 0,2 ng/ml lagen, jeder Anstieg im Verlauf als Rezidiv gewertet werden (Reuter und Dietz, 2009). In den übrigen Fällen wurde, wie beim offenen Verfahren, ein PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml als biochemisches Rezidiv gewertet. Als klinisches Rezidiv wurde jedes Wiederauftreten des Karzinoms, sei es als Metastase oder größenprogrediente Raumforderung der Prostataloge, in einer klinischen Untersuchung definiert. Diese Untersuchung konnte sowohl durch einen Urologen als auch durch einen Hausarzt erfolgt sein. Für beide Rezidivformen wurde das Datum der Feststellung und, bei Rezidivfreiheit, das Datum der letzten blinden Untersuchung notiert.

Die Radiotherapie wurde bezüglich einer adjuvanten, also innerhalb von drei Monaten nach OP stattgehabten, und einer Salvage-Therapie bei PSA-

Wiederanstieg unterschieden. Medikamentöse Hormonablationen wurden in prä- und postoperativ begonnen unterteilt. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitpunkt des letzten Kontakts notiert und tumorabhängiges Versterben zur Bildung des tumorabhängigen Überlebens erfragt. Zur besseren Darstellung der postoperativen Phase wurde das krankheitsfreie Überleben berechnet. Es definiert sich als der Zeitraum von der OP bis zu einem biochemischen oder klinischen Rezidiv oder, bei Rezidivfreiheit, dem letzten Kontakt.

Anschließend wurde aus den Werten biochemisches und klinisches Rezidiv, Gesamtüberleben, Tumorspezifisches Überleben und krankheitsfreies Überleben die Zeit bis zum Ereignis (time to event, TTE) berechnet, als Zeitraum in Monaten vom Datum der Operation bis zum Datum des Ereignisses. Im Falle eines Ausbleibens des Ereignisses innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde die Zeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes zusammen mit der Eigenschaft „nicht eingetreten“ dokumentiert.

2.3.2. Ablauf

2.3.2.1. Abfrage der krankenhauseigenen Datenbanken

Zu Beginn wurde in den krankenhauseigenen Datenbanken der Universitätsklinik für Urologie Tübingen sowie der Reuter-Klinik Stuttgart ermittelt, ob der Patient seit der Operation nochmals Kontakt zur Klinik gehabt hatte. War dies der Fall, wurden die Informationen der letzten Dokumentation zu den genannten Parametern in die Studiendatenbank übernommen. Analog wurde auch mit Patienten verfahren, die in den der Reuter-Klinik angeschlossenen urologischen Praxen, namentlich Urologie am Wilhelmsplatz Stuttgart und Praxis Dr. Gebauer Leonberg, ambulant betreut wurden.

2.3.2.2. Telefonabfrage

Konnte kein postoperativer Kontakt mit dem Patienten ermittelt werden, wurde eine Telefonabfrage der eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden eine Woche im Voraus über den anstehenden Anruf und das

Ziel der Studie brieflich informiert und zu Beginn des Telefongesprächs nach Ihrem Einverständnis befragt. Bei nicht erteiltem Einverständnis wurde die Befragung abgebrochen. Außerdem hatten die Patienten durch eine im Brief angegebene Telefonnummer des Studienleiters die Möglichkeit, sich noch weiter über die Studie zu informieren oder den Studienanruf bereits im Vorfeld abzulehnen. Durch Einsatz eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) im Gespräch wurden die Kernereignisse des onkologischen Verlaufs erfasst.

2.3.2.3. *Faxabfrage*

Konnten Patienten telefonisch nicht erreicht werden, wurden ihre niedergelassenen Urologen und Hausärzte in einer Faxabfrage gebeten, die Informationen zum Krankheitsverlauf zu vervollständigen. Hierbei wurde zuerst ein standardisiertes Anfragefax, die noch zu erhebenden Daten betreffend, an die Praxis versandt. Bei weiteren Rückfragen wurde eine vereinfachte Form der standardisierten Telefonabfrage genutzt (Freitext).

2.4. **Datenschutz**

Die Datenbank befand sich auf dem internen Server der Klinik für Urologie Tübingen, Zugang hatten nur an der Studie beteiligte Personen. Zugang in die Kliniksoftware des Universitätsklinikums Tübingen erging über passwortgeschützte Benutzerkonten, die nur auf Patientenakten der Klinik für Urologie zugreifen konnten. Die Akten der Reuter-Klinik für Urologie wurden gesondert in einem verschlossenen Raum gelagert und vor Ort ausgewertet. Die Telefonabfrage wurde nur von Mitarbeitern der Tübinger Klinik für Urologie von einem Telefonanschluss derselben Klinik getätigt. Nach Abschluss der Nachbeobachtung wurde die Datenbank anonymisiert und die Patienten mit einer fortlaufenden Studiennummer versehen, die keinerlei Rückschluss auf die Person zuließ. Während der gesamten Studiendauer wurde nach den Geboten der ärztlichen Schweigepflicht und den Auflagen des Datenschutzes vorgegangen.

2.5. Ethik

Vor Beginn der Studie wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen ein Prüfplan zur Bewertung übergeben. Der Prüfplan enthielt, neben einer zusammenfassenden Abhandlung zum gegenwärtigen Stand der Therapie des Prostatakarzinoms, den Titel und die Zielsetzung der Studie sowie Angaben zu deren Finanzierung, beteiligten Wissenschaftlern und Ansprechpartnern, Dauer, Abbruchkriterien und Datenschutz. Der genaue Ablauf der Datenerhebung und deren Untersuchungsmethoden samt Risiken wurden erklärt und der Fragebogen der Telefonabfrage und die an die Patienten zu versendenden Briefe angehängt. Folgend wurde die Gewährleistung der Freiwilligkeit der Studienteilnahme durch mehrfache Widerspruchsmöglichkeit der Patienten erläutert. Die Rekrutierung und geplante Größe der Studienpopulation wurde dargelegt und deren Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Der Prüfplan erhielt das zustimmende Votum der Ethikkommission unter der Nummer 205/2013BO2.

2.6. Berechnungen und Statistische Auswertung

2.6.1. Studienbezogene Datenbank

Die anonymisierte Datenbank, die in Microsoft Excel erstellt worden war, wurde nach den Vorgaben des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen formatiert (Universitätsklinikum Tübingen, 2014). Als gesonderte Datei wurde ein Kodierplan erstellt, der die Abkürzung eines Merkmals der Datenbank erklärte und auch seine Maßeinheit und Skalenniveau definierte.

2.6.2. Angewandte statistische Tests

Zur Auswertung der Daten kamen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz, wobei die OP-Methode als unabhängige Variable gesetzt wurde. War die abhängige Variable stetig, so wurden in einer Varianzanalyse die Quantilen, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet und die Signifikanz mittels des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummentests überprüft. Im Falle

nominaler oder ordinaler Skalierung der abhängigen Variablen wurde eine Kontingenzanalyse mit folgendem Likelihood-Verhältnis-Test auf Signifikanz realisiert. Die Beurteilung der Unabhängigkeit zweier nominaler Variablen wurde anschließend mit dem exakten Test nach Fisher in der Kontingenzanalyse durchgeführt. Beim Vergleich relativer Häufigkeiten zueinander kam es zur Anwendung des Cochran-Armitage-Trend-Tests. Signifikant in den genannten Testverfahren galt ein Ergebnis ab einem p-Wert kleiner 0,05, der über eine Chi-Quadrat-Approximation berechnet wurde. Ein p-Wert kleiner als 0,0001 wurde als „hochsignifikant“ definiert, ein Wert zwischen 0,05 und 0,1 allenfalls als Tendenz gesehen. Eine Überlebenszeitanalyse bestimmter Parameter wurde mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens erstellt. Der sogenannte Kaplan-Meier-Schätzer ist ein nichtparametrisches Verfahren, mit dem Überlebensraten und mediane Überlebenszeit berechnet werden können (Kaplan und Meier, 1958). Zwei Gruppen lassen sich weiter über einen Log-rank Test miteinander vergleichen, bei mehreren wird ein Wilcoxon-Test verwendet (Zwiener et al., 2011). Signifikanzniveaus wurden analog zu den o.g. Testverfahren definiert.

2.6.2.1. *Berechnung der stetigen, ordinalen und nominalen Parameter*

Für die stetigen Parameter (OP-Alter, BMI, Hb-Wert präoperativ, PSA-Wert präoperativ, Prostatavolumen, Liegedauer, OP-Dauer, entnommene Lymphknoten, Prostatagewicht, Blutverlust) wurde eine Varianzanalyse mit nachfolgendem Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt.

Bei den ordinalen Variablen (Gleason-Score präoperativ und Präparat, ASA-Score) wurde eine Kontingenzanalyse mit Likelihood-Verhältnis angewandt.

Den nominalen Variablen (Abdominal-/Inguinal OP, positiver Stanzbefund, DRU, Metastasenstatus, N-Status, R0-Status, Nachresektion, Narkoseart, EK-Transfusion, Lymphozelen, Harnstau, HWI, Striktur, Radiatio adjuvant / Salvage, Chemotherapie, Rezidiv biochemisch / klinisch, CSS, Hochrisikoparameter) schloss sich der Kontingenzanalyse mit Likelihood-Verhältnis Fishers exakter Test an.

Die Ergebnisse der Werte Gleason-Score, ASA-Score, T-Stadium und antihormonelle Therapie wurden zusätzlich dem Cochran-Armitage-Trend-Test unterzogen. Der Hb-Wert-Abfall wurde über die Differenz zwischen prä- und postoperativen Hb-Wert ermittelt und dann nach dem obigen Schema stetiger Parameter verfahren.

2.6.2.2. *Berechnung der Lebensdauer*

Die Werte der Lebensdauerberechnung (TTE biochemisches / klinisches Rezidiv, DFS, OS, CSS) wurden mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens unter Gruppierung nach der Operationsmethode (zusätzlich nach: Hochrisikoparameter, Rezidiv biochemisch / klinisch, HAT) mit anschließendem Log-rank-Test berechnet. Bei einer Berechnung mit mehr als zwei Gruppen (nach Gleason-Score, T-Stadium) schloss sich ein Wilcoxon-Test an.

2.6.2.3. *Software*

Alle genannten Berechnungen wurden mithilfe einer Statistiksoftware realisiert. Es wurde hierzu das Programm JMP® (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Vereinigte Staaten) in der Version 11.1 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt erhielten 360 Patienten Eingang in die Auswertung, von denen 182 offen, und 178 transurethral operiert worden waren. Das Alter zum OP-Zeitpunkt lag im Median bei 72 Jahren, wobei der jüngste Patient 70, der älteste 89 Jahre alt war. Da eine mögliche ungleiche Altersverteilung zwischen den Gruppen eine unabhängige Störvariable darstellen konnte, wurde ein altersbereinigtes Kernkollektiv all jener Patienten gebildet, die zum OP-Zeitpunkt zwischen 70 und 72 Jahren alt waren. Dieses Vergleichskollektiv wurde gesondert ausgewertet und im Anschluss zur eventuellen Bestätigung der Ergebnisse der Gesamtgruppe verwendet.

3.1.1. Merkmale des Kollektivs

Zwischen den beiden Gruppen unterschied sich das mediane Alter zum OP-Zeitpunkt hochsignifikant - 71 Jahre in der offen, 73 Jahre in der transurethral behandelten Gruppe ($p < 0,0001$). Im Hinblick auf den BMI zeigten beide Gruppen ähnliche Medianwerte, auch der präoperative Hb-Wert war ohne signifikanten Unterschied. 46 % der offen und 56 % der transurethral behandelten Patienten waren abdominell oder inguinal bereits voroperiert, der Unterschied war ebenfalls ohne Signifikanz (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Strukturelle Merkmale des Kollektivs

		offen	transurethral	p-Wert
Alter bei OP (n = 360)	Median (Range)	71 Jahre (70 - 78)	73 Jahre (70 - 89)	< 0,0001
BMI (n = 319) [kg/m ²]	Median (Range)	27 (21 - 46)	26 (20 - 37)	0,8681
vorherige Abdominal OP (n = 323)		83 (46 %)	79 (56 %)	0,0808
Hb präop. (n = 323) [g/dl]	Median (Range)	14,5 (8 - 18)	14,6 (7 - 17)	0,9904

Der präoperative PSA-Wert zeigte sich zwischen den Gruppen ohne signifikanten Unterschied, was auch für den Gleason-Wert der präoperativen Stanzuntersuchung galt. Er lag in beiden Gruppen Median bei 7, eine Bilateralität des Tumors wurde in derselben Untersuchung mit vergleichbarer Häufigkeit festgestellt (39 % offen vs. 32 % transurethral). Bei 54 % der offen und 59 % der transurethral operierten Patienten zeigte sich außerdem ein suspekter Befund in der DRU. Bezüglich ihres Volumens war die Prostata mit einem medianen Volumen von 40 ml (offen) und 38 ml (transurethral), beurteilt im Transrektalschall, in beiden Gruppen ähnlich groß. Zweitmalignome waren präoperativ bei keinem der Patienten festgestellt worden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Präoperative onkologische Merkmale des Kollektivs

		offen	transurethral	p-Wert
PSA präop. (n = 332) [ng/ml]	Median (Range)	7,0 (0 - 30)	7,6 (1 - 200)	0,1612
Gleason Stanze (n = 281)	Median (Range)	7 (3 - 9)	7 (0 - 9)	0,8584
positiver Stanzbefund (n = 229)	einseitig beidseitig	99 (61 %) 63 (39 %)	42 (64 %) 21 (32%)	0,1151
Prostatavolumen im TRUS (n = 304) [ml]	Median (Range)	40 (10 - 130)	38 (7 - 150)	0,4011
DRU suspekt (n = 295)		89 (54 %)	72 (59 %)	0,4375
Metastasen präop. (n = 360)		0 (0 %)	0 (0 %)	-

In der ASA-Klassifikation kam der Großteil der Patienten, 139 (79 %) in der offenen bzw. 121 (73 %) in der transurethralen Gruppe, auf den Status 2 einer leichten Allgemeinerkrankung. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven bezüglich des ASA-Scores ($p = 0,2090$), der Cochran-Armitage-Trendtest lag bei $p = 0,1899$ (siehe Abbildung 5).

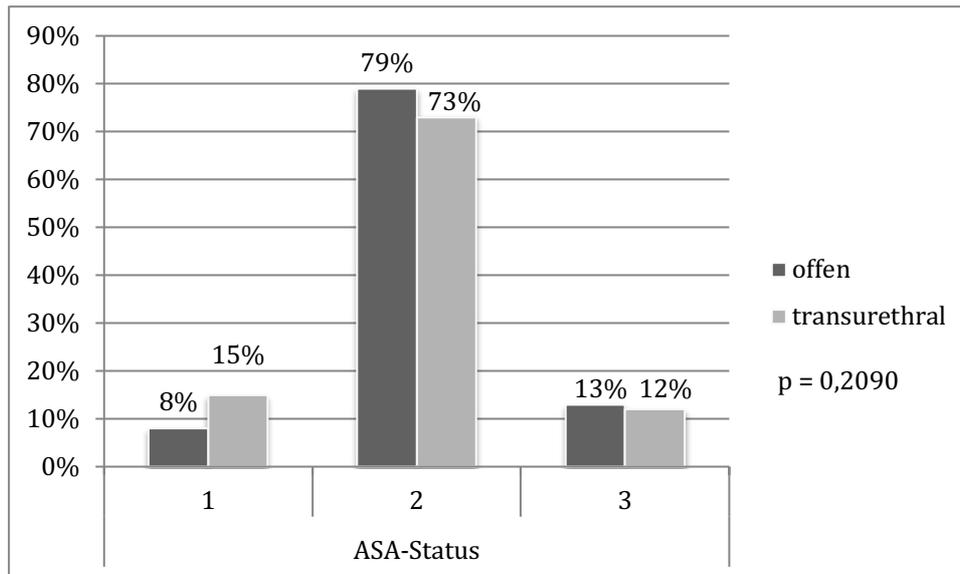


Abbildung 5: ASA-Status des Kollektivs (n = 342)

3.2. Perioperativ ermittelte Ergebnisse

Im folgenden sind Ergebnisse dargestellt, die den unmittelbar perioperativen Zeitraum kennzeichnen. Dabei werden Kerndaten des operativen und stationären Verlaufs präsentiert, gemäß Zielsetzung jedoch vorrangig onkologische Merkmale dargestellt.

3.2.1. Operationsverlauf

Die Liegedauer war in der transurethralen Gruppe im Median 19 Tage und damit signifikant länger als in der offen operierten Gruppe. Eine transurethrale Operation war im Median 51 Minuten schneller als eine offene, auch wenn mehrere Teilresektionen vorgenommen wurden. Unter den transurethral operierten Patienten gab es 18 (10 %) Patienten, die mehr als einmal nachreseziert werden mussten. Alle offen operierten Patienten wurden per Intubationsnarkose anästhesiert, in der transurethralen Gruppe waren dies nur 7 % (siehe Tabelle 7). Durch Fishers exakten Test ließ sich bestätigen, dass die Art der Operation signifikant auf die durchgeführte Narkose und eine RRP auf eine Intubationsnarkose hinweist ($p < 0,0001$).

Tabelle 7: Daten zum Operationsverlauf des Kollektivs (ITN= Intubationsnarkose, Anä. = Anästhesie)

		offen	transurethral	p-Wert
Liegedauer (n = 323) [Tage]	Median (Range)	11 (8 - 19)	19 (8 - 44)	< 0,0001
OP-Dauer (n = 353) [Minuten]	Median (Range)	186 (100 - 340)	135 (30 - 325)	< 0,0001
Mehr als eine Nachresektion (n = 360)		0 (0 %)	18 (10 %)	< 0,0001
Narkoseart (n = 319)	ITN Spinale Anä.	179 (100 %) 0 (0%)	10 (7 %) 130 (93 %)	< 0,0001

Tabelle 8: Komplikationen der Operation im Kollektiv

		offen	transurethral	p-Wert
Hb-Abfall postoperativ (n = 215) [g/dl]	Median (Range)	3,5 (0 - 8,5)	2,6 (0 - 6,2)	0,0062
Blutverlust (n = 294) [ml]	Median (Range)	600 (100 - 3500)	800 (200 - 2300)	< 0,0036
Transfusion Erythrozytenkonzentrate (n = 316)		21 (12 %)	5 (4 %)	0,0056
symptomatische Lymphozele (n = 318)		15 (8 %)	0 (%)	< 0,0001
Harnstau postoperativ (n = 318)		7 (4 %)	2 (1 %)	0,2564
HWI (n = 360)		27 (15 %)	2 (1 %)	< 0,0001
Striktur (n = 360)		4 (2 %)	25 (14 %)	< 0,0001

Der postoperative Hb-Abfall war in der RRP-Gruppe signifikant höher, der Median unterschied sich um 0,9 g/dl. Der intraoperative Blutverlust lag hingegen in der transurethralen Gruppe mit einem im Median 200 ml größeren Wert signifikant höher. Es kam häufiger bei offen operierten Patienten zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und symptomatische Lymphozelen wurden nur in dieser Gruppe gesehen. Ein postoperativer Harnstau war in beiden Gruppen vergleichbar häufig, hingegen wurde ein Harnwegsinfekt

signifikant häufiger in der offen operierten Gruppe dokumentiert ($p < 0,0001$). Es kam in der transurethralen Gruppe signifikant öfter zu Strikturen der ableitenden Harnwege ($p < 0,0001$, siehe Tabelle 8).

Nach der Clavien-Klassifikation beurteilt, kam es zu Komplikationen von Grad 3 und mehr in der offen operierten Gruppe in 13 %, in der transurethral operierten Gruppe in 22 % der Eingriffe ($p = 0,0498$). Bei 85 (47 %) der offenen und 87 (63 %) der transurethralen Operationen kam es zu keiner Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf (siehe Abbildung 6).

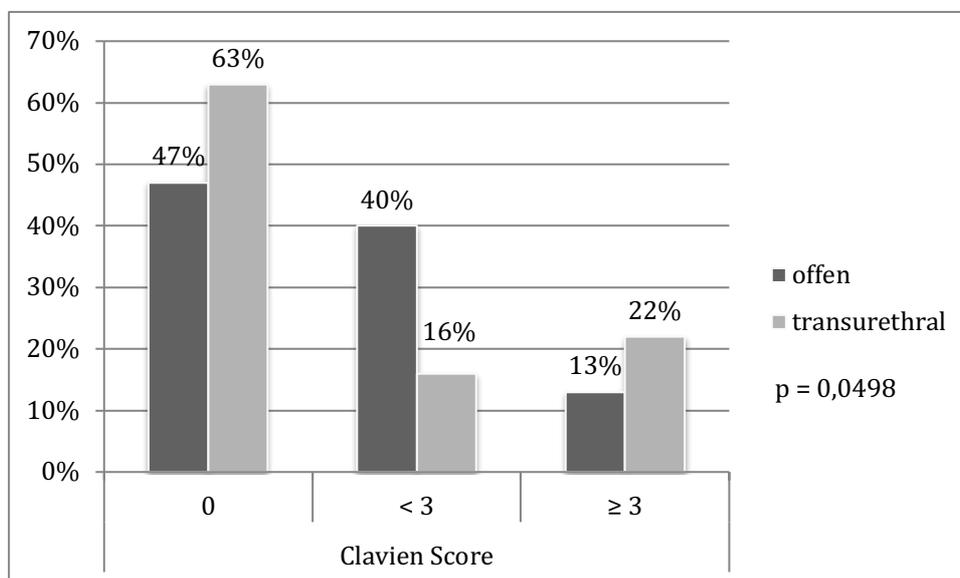


Abbildung 6: Komplikationen nach Clavien des Kollektivs (n = 320)

Unter den Komplikationen, die einen Zweiteingriff oder mehr erforderten (Clavien ≥ 3), fanden sich in der offen operierten Gruppe hauptsächlich Lymphozelen, die punktiert wurden, ein Patient erlitt am Entlasstag eine fulminante Lungenarterienembolie und verstarb. Im transurethralen Kollektiv waren in der Subgruppe Clavien ≥ 3 vor allem Stenosen der ableitenden Harnwege vertreten, die im Verlauf endochirurgisch versorgt wurden.

3.2.2. Onkologische Ergebnisse der Operation

Tabelle 9 zeigt, dass die meisten Patienten in beiden Gruppen ein T-Stadium von 2c und weniger hatten. Im Stadium T4 wurden 5 (RRP) bzw. 1 Patient

(TURPC) behandelt. Bei teils niedrigen Häufigkeiten wurde ein Cochran-Armitage-Trendtest durchgeführt, der keinen Trend in der Verteilung der T-Stadien ermitteln konnte ($p = 0,4826$). Insgesamt 6 Patienten der TURPC-Gruppe wurden durch den Pathologen als $< T2$ klassifiziert. Bezüglich eines N0-Status und der entnommenen Lymphknoten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Eine R0-Resektion konnte bei der offenen Operation in 78 %, bei der transurethralen in 69 % erreicht werden ($p = 0,1781$).

Tabelle 9: Postoperatives Tumorstadium des Kollektivs

		offen	transurethral	p-Wert
T-Stadium (n = 356)	$\leq 2c$	131 (73 %)	125 (71 %)	0,7126
	$\geq 3a$	49 (27 %)	51 (29 %)	
N0- Status (n = 191)		171 (94 %)	9 (90 %)	0,5881
R0-Resektion (n = 246)		138 (78 %)	47 (69 %)	0,1781
entnommene Lymphknoten (n = 193)	Median (Range)	13 (0 - 45)	12 (0 - 25)	0,6742

Die entnommene Prostata war in der offen operierten Gruppe mit im Median 52 g signifikant schwerer als das Präparat der transurethralen Gruppe ($p < 0,0001$). Unter Einbezug eines Korrekturfaktors von 10 % Gewebsverlust durch das Verfahren der TURPC blieb das Präparat der RRP signifikant schwerer als das approximative Gewicht des transurethralen Eingriffs ($p = 0,0003$).

Tabelle 10: Postoperatives Prostatagewicht des Kollektivs. *berechnet mit Faktor 1,10 des Präparats

		offen	transurethral	p-Wert
Gewicht Prostatapräparat (n = 326) [g]	Median (Range)	52 (25 - 133)	42 (6 - 131)	$< 0,0001$
berechnetes Prostatagewicht (n = 326) [g]	Median (Range)	52 (25 - 133)	46* (7 - 144)*	0,0003

Der Gleason-Score des OP-Präparats lag in beiden Gruppen bei einem Median von 7 (RRP: 0 - 9, TURPC 4 - 9, $p = 0,0069$). Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Werte, die auch in der Berechnung nach Cochran-Armitage einen Trend zeigte ($p = 0,0173$).

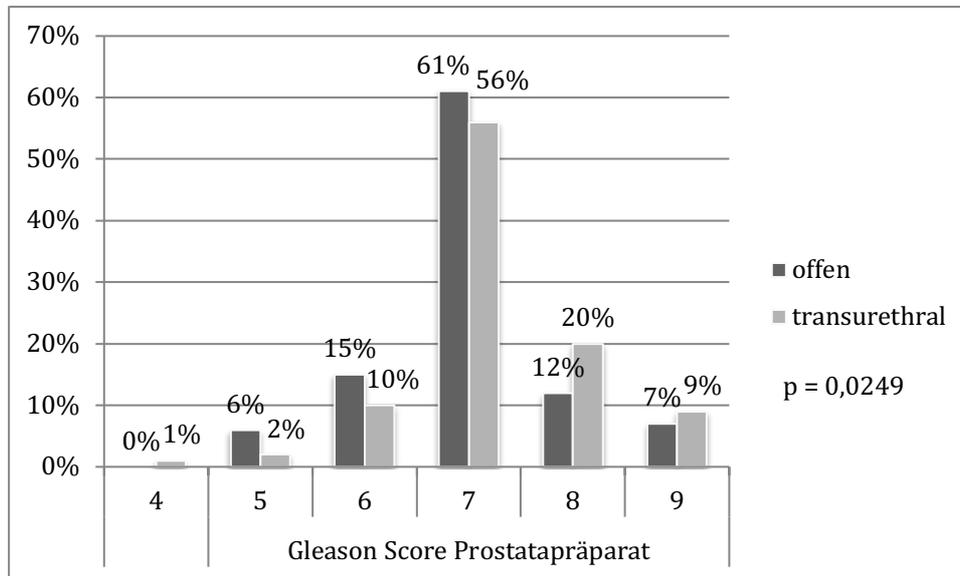


Abbildung 7: Gleason Score des Prostatapräparats des Kollektivs (n = 346)

3.3. Nachbeobachtung der prostatektomierten Patienten

Von 360 eingeschlossenen Patienten des Kollektivs konnte bei 281 (78 %) der postoperative Verlauf erfasst werden. Es ergab sich mit einem erfolgreichen Follow-up von 142 (78 %) Patienten der RRP- und 139 (78 %) Patienten der TURPC-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p = 0,9876$). Der mediane Beobachtungszeitraum lag insgesamt bei 81 Monaten (Range 0 - 131), jedoch signifikant unterschiedlich in der RRP-Gruppe bei 76,5 Monaten (Range 0 - 117) und in der TURPC-Gruppe bei 86 Monaten (Range 5 - 131) ($p = 0,0158$).

3.3.1. Maßnahmen zur Rezidivkontrolle im postoperativen Verlauf

Eine Salvage-Bestrahlung der Patienten war unter den offen operierten postoperativ in 11 %, unter den transurethral operierten in 10 % der Fälle nötig. Eine adjuvante Bestrahlung war bei 11 % der RRP-Patienten häufiger, wenn

auch auch ohne Signifikanz, durchgeführt worden. Zu einer Chemotherapie kam es nur bei 2 Patienten der transurethralen Gruppe.

Tabelle 11: Postoperative Radiatio und Chemotherapie des Kollektivs

	offen	transurethral	p-Wert
Adjuvante Radiatio (n = 275)	15 (11 %)	6 (4 %)	0,0506
Salvage Radiatio (n = 276)	16 (11 %)	13 (10 %)	0,6712
Chemotherapie (n = 275)	0 (0 %)	2 (1 %)	0,0891

Eine Hormonablative Therapie wurde in der transurethralen Gruppe signifikant häufiger eingesetzt, sowohl prä- als auch postoperativ ($p = 0,0022$). Auch in reiner Betrachtung der postoperativen Hormonablation zeigte sich ein signifikant häufigerer Einsatz bei 33 (24 %) der transurethral operierten Patienten ($p = 0,0227$). Bei 118 (84 %) offen und 91 (66 %) transurethral operierten Patienten konnte ganz auf eine Androgendeprivation verzichtet werden (siehe Abbildung 8).

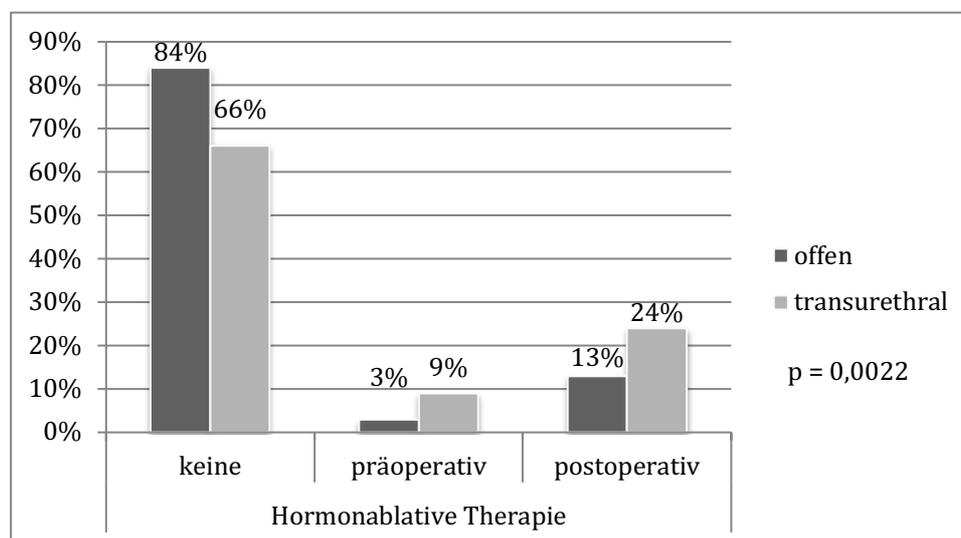


Abbildung 8: Hormonablative Therapie des Kollektivs (n = 278)

3.3.2. Biochemisches und klinisches Rezidiv

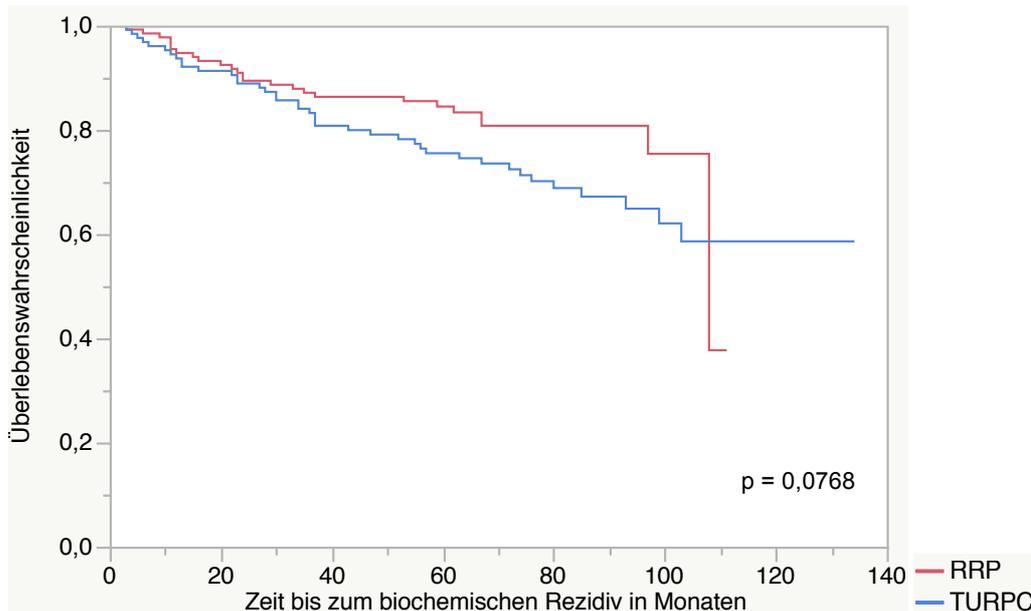


Abbildung 9: Zeit bis zum biochemischen Rezidiv des Kollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 261); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

Abbildung 9 zeigt das Vorkommen eines biochemischen Rezidivs als Kaplan-Meier Diagramm. Es lässt sich erkennen, dass nach 5 Jahren 85 % der offen operierten Patienten biochemisch rezidivfrei waren, in der transurethralen Gruppe 76 %. Insgesamt 7 Jahre nach Operation waren noch 81 % (RRP) bzw. 69 % (TURPC) der Patienten rezidivfrei, der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,0768$). Während der gesamten Nachbeobachtung hatten 28 (20 %) der offen und 42 (30 %) der transurethral operierten einen PSA-Wiederanstieg ($p = 0,0246$).

Klinisch frei von Rezidiven waren nach 5 Jahren 98 % der offen operierten Patienten und 92 % der transurethral operierten Patienten, nach 7 Jahren waren es 96 % bzw. 92 %. Der Abstand war ohne Signifikanz (siehe Abbildung 10, $p = 0,1759$). Insgesamt erlitten 5 (4 %) Patienten der RRP-Gruppe und 11 (9 %) Patienten der TURPC-Gruppe ein klinisches Rezidiv im Beobachtungszeitraum ($p = 0,0881$, siehe Tabelle 12).

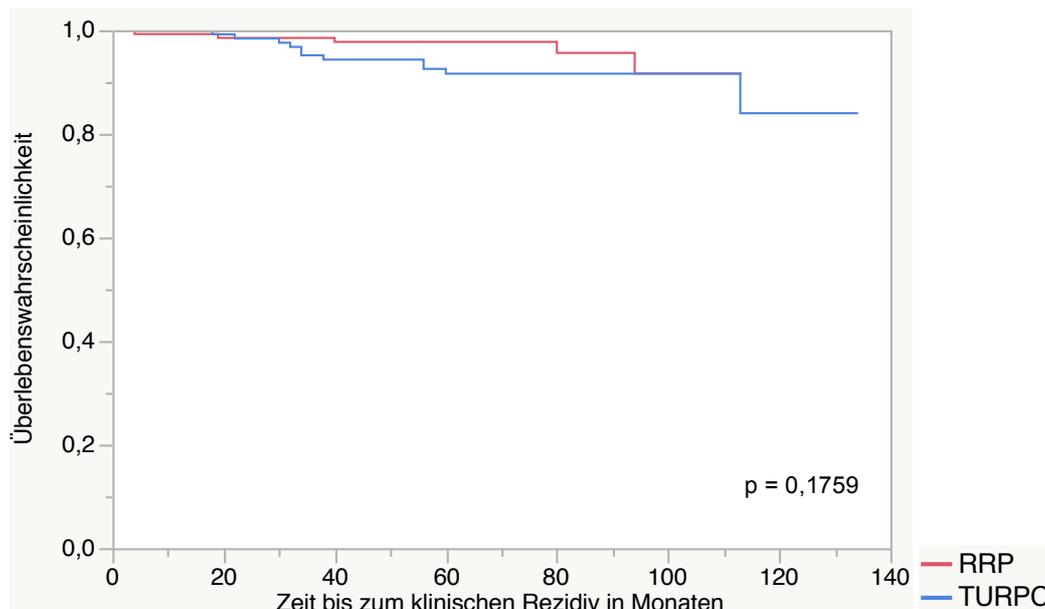


Abbildung 10: Zeit bis zum klinischen Rezidiv des Kollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 263); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

Das errechnete krankheitsfreie Überleben unterschied sich andererseits signifikant und war bei 17 % der RRP-Patienten und 19 % der TURPC-Patienten verkürzt ($p = 0,0440$). 5 Jahre nach der Operation waren 85 % der offen und 75 % der transurethral behandelten Patienten ohne Krankheitsprogress. Generell hatten jedoch krankheitsfreies Überleben und biochemisches Rezidiv meist den gleichen Endpunkt, ein klinisches Rezidiv hatte selten Einfluss auf die Berechnung.

Tabelle 12: Biochemisches und klinisches Rezidiv des Kollektivs

	offen	transurethral	p-Wert
Biochemisches Rezidiv (n = 266)	28 (20 %)	42 (30 %)	0,0246
Klinisches Rezidiv (n = 263)	5 (4 %)	11 (9 %)	0,0881

3.3.3. Gesamtüberleben und Tumorabhängiges Überleben

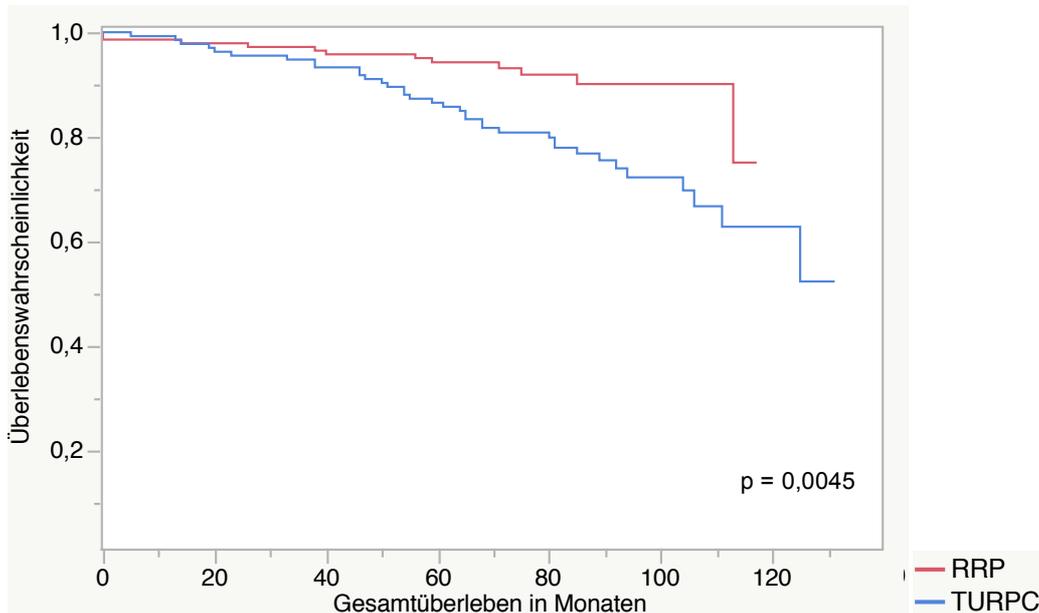


Abbildung 11: Gesamtüberleben des Kollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 276); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

Es stellte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben ($p = 0,0045$) der offen operierten Patienten heraus, das in der Abbildung 11 veranschaulicht wird. Es sind nach 5 Jahren noch 94 % der offen operierten und 87 % der transurethral operierten Patienten am Leben. 7 Jahre nach dem Eingriff sind es 92 % der offenen Gruppe, während das Gesamtüberleben in der transurethralen auf 78 % gesunken ist. Gesamt waren in der offen operierten Gruppe 14 Patienten (10 %), in der transurethralen 41 Patienten (30 %) verstorben ($p < 0,0001$). An einem Prostatakarzinom waren 4 der offen und 6 der transurethral operierten Patienten verstorben (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Gesamtüberleben und tumorabhängiges Überleben

	offen	transurethral	p-Wert
Im Beobachtungszeitraum verstorben (n = 284)	14 (10 %)	41 (30 %)	< 0,0001
Davon am Prostatakarzinom verstorben (n = 277)	4 (3 %)	6 (5 %)	0,4253

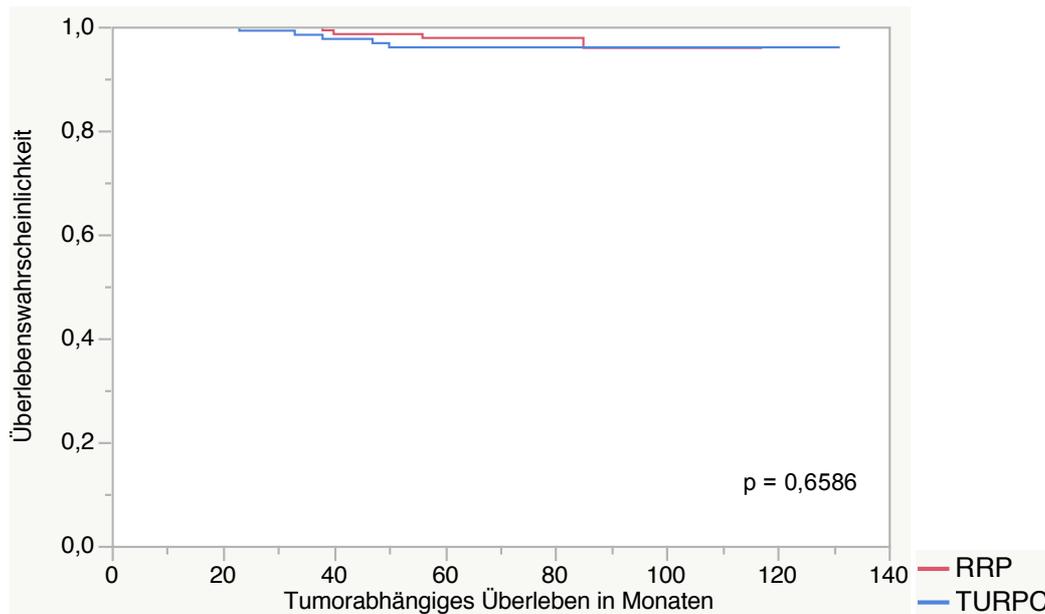


Abbildung 12: Tumorabhängiges Überleben des Kollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 264); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

In der Berechnung des tumorabhängigen Überlebens nach Kaplan-Meier ergab sich kein signifikanter Unterschied. 5 Jahre nach der Operation waren 98 % der RRP-Patienten und 96 % der TURPC-Patienten nicht tumorabhängig verstorben, 7 Jahre nach der OP war dies unverändert.

3.4. Gegenüberstellung der Ergebnisse von Gesamt- und Kernkollektiv

Im Folgenden sollen die Ergebnisse derselben Betrachtungen für das Kernkollektiv, das nach der altersmäßigen Anpassung bestand, dargestellt werden. Es wird dabei besonders auf Ergebnisse eingegangen, die unterschiedlich zu denen des nicht-altersbereinigten Gesamtkollektivs waren:

3.4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs und perioperativ ermittelte Ergebnisse

Das Kernkollektiv umfasste 193 Patienten im Alter von 70 - 72 Jahren, von denen 120 in der RRP- und 73 in der TURPC-Gruppe waren. Das mediane

Alter lag ohne signifikanten Unterschied in beiden Gruppen bei 71 Jahren ($p = 0,1092$).

Die strukturellen Ausgangsmerkmale zeigten nach Altersbereinigung in der Kerngruppe analog zum Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede. Die präoperativen onkologischen Eigenschaften, explizit auch der PSA-Wert und der Gleason-Score aus der Prostatastanze, waren ebenfalls ohne Unterschied.

In den Parametern des perioperativen Verlaufs kam es im Vergleich zum Gesamtkollektiv häufiger zu mehr als einer Nachresektion der transurethralen Gruppe (14 % versus 10 %) bei gleicher Signifikanz ($p < 0,0001$). Der postoperative Hb-Wert-Abfall war im Unterschied zur Gesamtgruppe ohne signifikanten Unterschied, die übrigen Parameter, insbesondere auch die Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation, vergleichbar.

Das Tumorstadium nach der TNMR-Klassifikation war, wie in der Gesamtgruppe, zwischen den beiden Gruppen ähnlich. Des Weiteren war bei gleicher Signifikanz in der Großgruppe das Gewicht des OP-Präparat in der RRP-Gruppe höher und der Gleason-Score niedriger als in der TURPC-Gruppe.

3.4.2. Nachbeobachtung der prostatektomierten Patienten

Die Rücklaufquote in der Nachbeobachtung betrug 77 %, wobei sie sich aus 78 % in der RRP-Gruppe und 75 % in der TURPC-Gruppe ($p = 0,7317$) zusammensetzte. Der Nachbeobachtungszeitraum lag im Median gesamt bei 77 Monaten (Range 0 - 126) und war, im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, ohne signifikanten Unterschied unter den beiden Gruppen ($p = 0,3072$).

Es war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich adjuvanter Bestrahlung ($p = 0,5994$), Salvage-Bestrahlung ($p = 0,4273$) und Chemotherapie ($p = 0,1596$) zu erkennen. Eine postoperative Hormonablative Therapie wurde, wie im Gesamtkollektiv, signifikant bei den transurethral operierten Patienten angewendet: bei 27 % der Patienten der TURPC-Gruppe und 12 % der RRP-Gruppe ($p = 0,0235$).

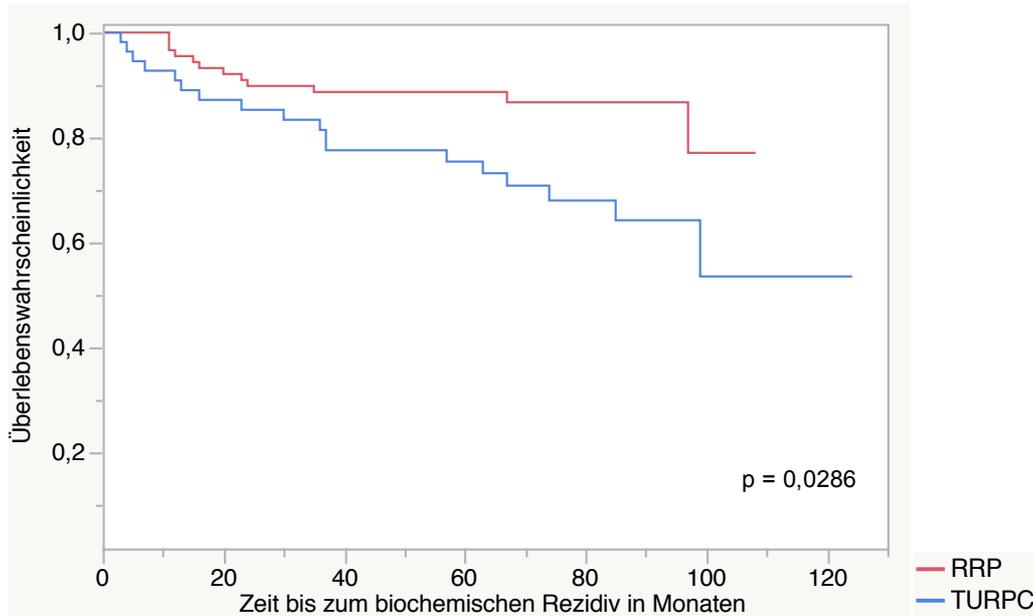


Abbildung 13: Zeit bis zum biochemischen Rezidiv des Kernkollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 144); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

Die biochemische Rezidivfreiheit war im Vergleich zur Gesamtgruppe nun signifikant unterschiedlich, wie Abbildung 13 zeigt. So waren nach 5 Jahren 89 % der RRP-Patienten und 75 % der TURPC-Patienten rezidivfrei, nach 7 Jahren waren es 87 % bzw. 68 % der Patienten ($p = 0,0286$). 14 (16 %) der Patienten der RRP-Gruppe und 18 (33 %) der Patienten der TURPC-Gruppe hatten ein biochemisches Rezidiv im Beobachtungszeitraum erlitten ($p = 0,0169$).

Bezogen auf die klinische Rezidivfreiheit gab es wie im Gesamtkollektiv keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 14). 99 % der RRP-Patienten und 90 % der TURPC-Patienten waren nach 5 Jahren ohne klinisches Rezidiv, nach 7 Jahren waren es 95 % bzw. 90 % ($p = 0,1410$). Es erlitten 3 (3 %) der RRP-Patienten und 5 (10 %) der TURPC-Patienten ein klinisches Rezidiv im Beobachtungszeitraum ($p = 0,1264$).

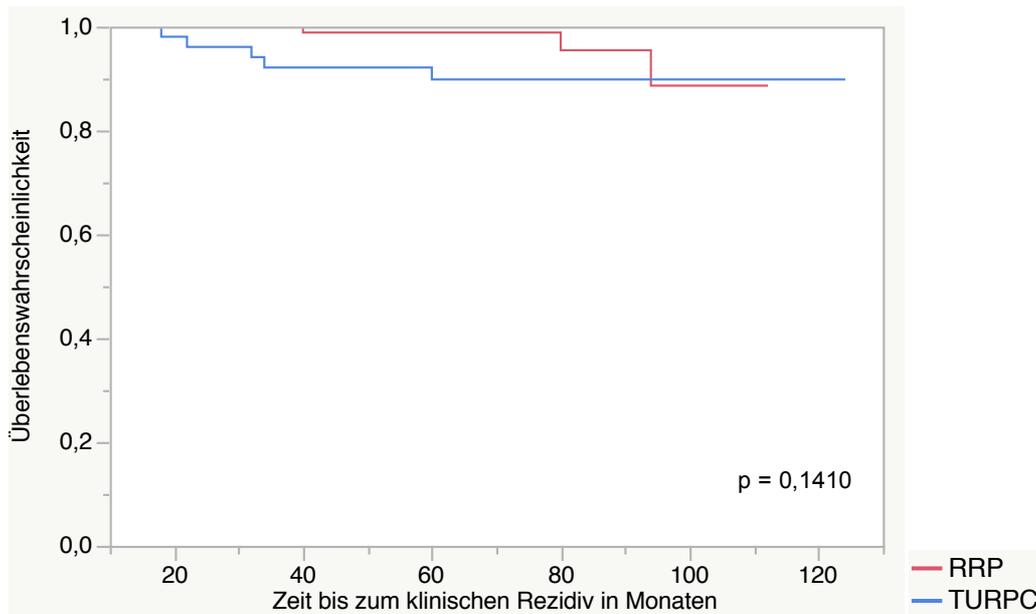


Abbildung 14: Zeit bis zum klinischen Rezidiv des Kernkollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 142); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

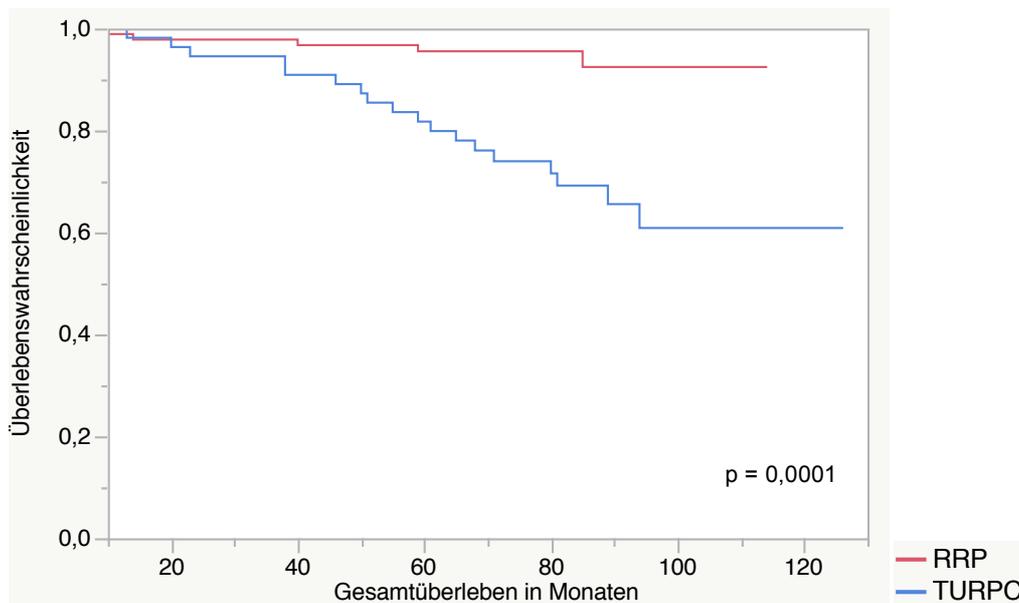


Abbildung 15: Gesamtüberleben des Kernkollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 147); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

Auch das Gesamtüberleben verhielt sich ähnlich dem Gesamtkollektiv, jedoch mit höherer Signifikanz (siehe Abbildung 15). 5 Jahre nach der Operation waren noch 96 % der RRP-Patienten und 82 % der TURPC-Patienten am Leben, 7 Jahre nach der Operation waren es 96 % bzw. 69 % ($p = 0,0001$). Im

gesamten Beobachtungszeitraum waren 6 (6 %) der Patienten der RRP-Gruppe und 18 (33 %) Patienten der TURPC-Gruppe verstorben ($p < 0,0001$).

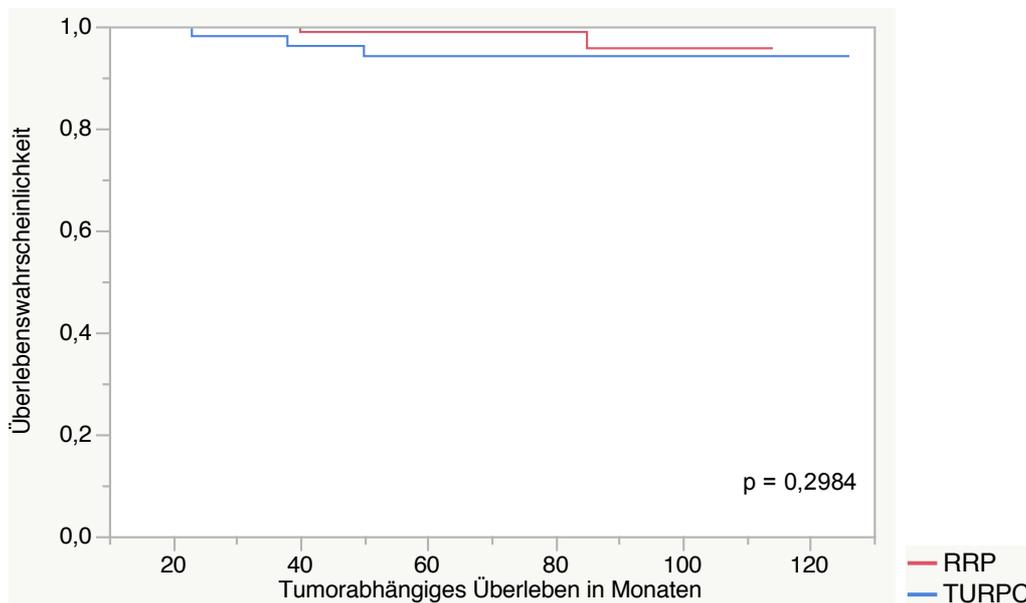


Abbildung 16: Tumorabhängiges Überleben des Kernkollektivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 146); (RRP = radikale retropubische Prostatektomie, TURPC = radikale transurethrale Prostatektomie)

In der Berechnung des rein tumorabhängigen Überlebens zeigte sich, wie im Gesamtkollektiv, kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 16). Sowohl 5 als auch 7 Jahre nach dem Eingriff waren 99 % der RRP-Patienten und 94 % der TURPC-Patienten nicht tumorabhängig verstorben ($p = 0,2984$). Insgesamt waren 2 Patienten der RRP-Gruppe und 3 Patienten der TURPC-Gruppe verstorben ($p = 0,2780$).

3.4.3. Synopsis der onkologischen Daten und Vergleich zum Krankheitsverlauf

Da sich in der Kerngruppe Unterschiede mit starker Signifikanz in den Parametern hormonablativ Therapie, biochemisches Rezidiv und Gesamtüberleben darstellten, wurde untersucht ob sich ein rechnerischer Zusammenhang zwischen den Merkmalen herstellen lässt. Es konnte dabei, statistisch unabhängig von der Operationsmethode betrachtet, ein tendenziell geringeres Gesamtüberleben bei Vorhandensein einer postoperativen

antihormonellen Therapie (siehe Abbildung 17) und ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs (siehe Abbildung 18) gezeigt werden. Als Endpunkt war das allgemeine und nicht das tumorabhängige Überleben definiert.

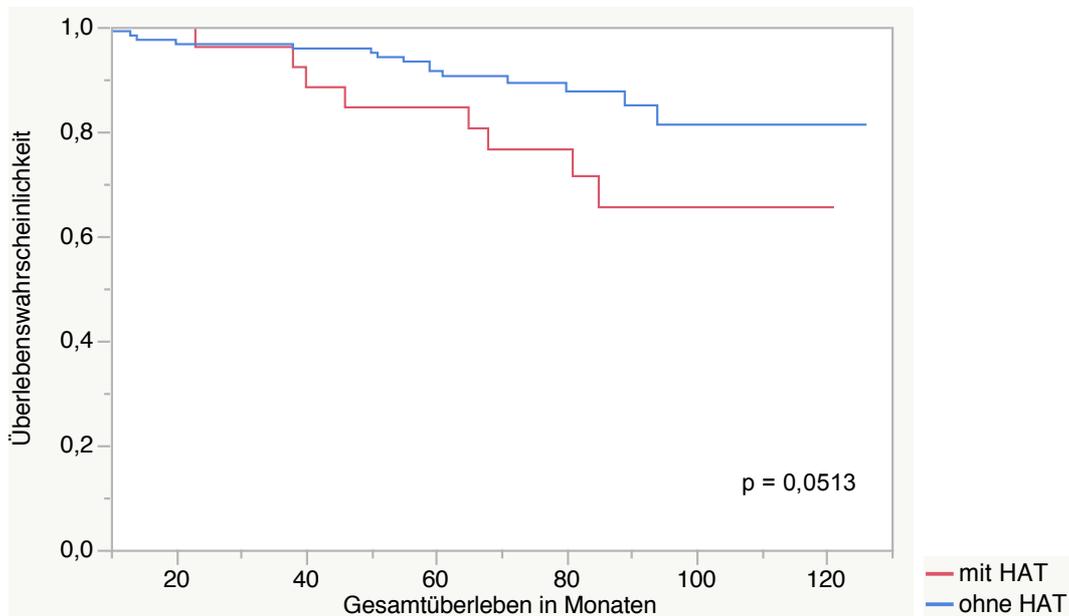


Abbildung 17: Gesamtüberleben des Kernkollektivs in Abhängigkeit einer postoperativen hormonablativen Therapie (HAT) als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 147)

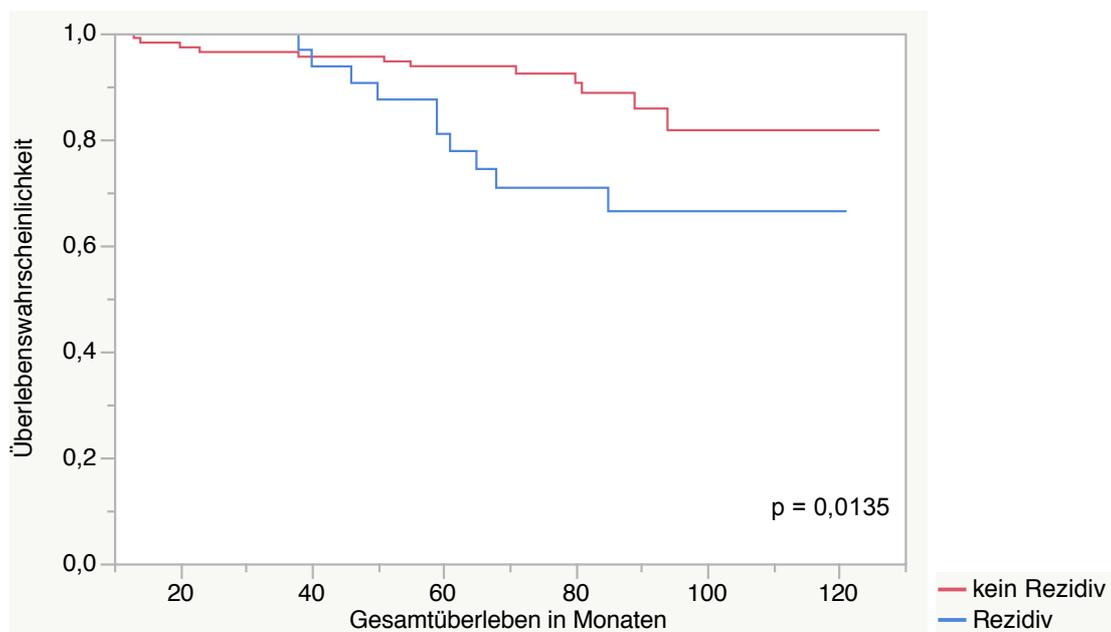


Abbildung 18: Gesamtüberleben des Kernkollektivs in Abhängigkeit eines biochemischen Rezidivs als Kaplan-Meier-Diagramm (n = 145)

4. Diskussion

4.1. Notwendigkeit der Therapie des Prostatakarzinoms bei älteren Patienten

Das Prostatakarzinom ist weiterhin die häufigste maligne Tumorerkrankung und dritthäufigste krebisbedingte Todesursache des Mannes (Robert-Koch-Institut, 2013). Durch ein medianes Erkrankungsalter von 68 Jahren ist es außerdem ein Karzinom des alten Patienten (Mottet, 2015). Auch wenn sich die Behandlungsmöglichkeiten bei zunehmendem Alter, beispielsweise durch Begleiterkrankungen, verringern, besteht ein ungeminderter Therapiebedarf: Das unbehandelte Prostatakarzinom zählt zu den Haupttodesursachen des älteren Patienten (Akre et al., 2011). Die Zusammenschau der aktuellen Literatur ergibt, dass die alleinige Tatsache des fortgeschrittenen Alters keinen Ausschluss einer chirurgischen Tumorthherapie rechtfertigt, sogar mehr: Bei Patienten älter als 65 Jahre kann das tumorabhängige Versterben sogar um 50 % im Vergleich zum abwartenden Beobachten gesenkt werden (Akre et al., 2011, Abdollah et al., 2011). Eine zugleich beschriebene höhere Wahrscheinlichkeit von Komplikationen wie Lymphozelen, Wundinfektionen, Durchgangssyndromen und weiterem gegenüber jüngeren Patienten sollte nicht als Ausschluss der Operation, sondern vielmehr als Ansporn zur Verbesserung der Operationstechniken und des perioperativen Managements gesehen werden (Keuler et al., 1990).

4.1.1. Erweiterung der Therapieoptionen durch die radikale transurethrale Prostatektomie

In Anbetracht des Zugangsweges und der grundsätzlichen Philosophie, die zu ihrer Entwicklung führte, erscheint es möglich, dass die transurethrale radikale Prostatektomie eine schonendere Alternative zur offen-retropubischen Prostatektomie ist. Zu Beginn entfällt der Hautschnitt, der neben dem Risiko einer Wundheilungsstörung und -infektion immer eine Verletzung von Hautnerven und tiefer gelegenen Strukturen bedeutet. Des weiteren ist

denkbar, dass durch eine bessere Schonung des periprostatichen neurovaskulären Bündels ein überlegener Erhalt von erektiler Funktion und Blasenkontinenz möglich ist, was die Lebensqualität der Patienten deutlich steigern würde (siehe auch: Dissertation Christoph Engmann, in Vorbereitung). Da gleichzeitig eine vollständige Entfernung der Prostata angestrebt wird, bleibt das Verfahren gleichermaßen unter tumorchirurgischer Sicht eine Alternative.

Gerade hierzu ist die bisherige Datenlage hingegen recht gering. In der internationalen Literatur findet sich zwar eine Arbeit zur transurethralen Resektion bei Karzinompatienten von Koo et al., hierbei war allerdings die Zielsetzung eine PSA-Reduktion mittels geringer Resektionsmengen bei Patienten, die sich nicht für eine Active Surveillance qualifizierten (Koo et al., 2015). Eine gleichfalls mangelnde kurative Intention findet sich bei Sidorova et al., die zwar einen Überlebensvorteil der resezierten Patienten feststellten, den Eingriff aber nur bei akutem oder chronischem Harnverhalt durchführten (Sidorova et al., 2015). Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit der internationalen Datenlage ist daher nur sehr eingeschränkt umsetzbar. Nach Möglichkeit muss daher auf Arbeiten zur Behandlung benignen Erkrankungen der Prostata und anderer Verfahren der Prostatakarzinom-Chirurgie zurückgegriffen werden. In besonderen Fällen wird weiter Literatur zu anderen urologischen Tumoren verwendet werden müssen, um eine Interpretation der ermittelten Daten zu erlauben.

4.2. Präoperativer Status der Patienten

Als wichtige Voraussetzung für die Deutung der Operationsergebnisse muss der Zustand des Ausgangskollektives diskutiert werden. Nur durch vergleichbare präoperative Eigenschaften der beiden Gruppen lassen sich belastbare Schlüsse auf die OP-Methoden ziehen.

Die Auswertung zeigte dabei, dass die Patienten der beiden Gruppen hinsichtlich ihrer präoperativen Voraussetzungen weitestgehend vergleichbar waren und somit kein bereits vor Therapie bestehender Unterschied im Sinne einer Drittvariablen nachweisbar war. Das galt zum ersten für die körperliche

Verfassung: Body-Mass-Index und präoperativer Hb-Wert waren ähnlich hoch und Voroperation vergleichbar häufig durchgeführt worden. Zum zweiten war die ermittelte Schwere der Tumorerkrankung durch einen ähnlichen PSA-Wert, Gleason Score aus der Stanze und Befund der DRU ohne Unterschied zwischen den Gruppen. Die T- und N-Stadien waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich verteilt, den Großteil machten organbegrenzte Tumoren unter T3 (73 % RRP bzw. 71 % TURPC) sowie ein N0-Status aus. Auch das Volumen der Prostata im TRUS entsprach sich in etwa, es ist folglich davon auszugehen, dass die Eingriffe im Vorhinein gleichartig komplex waren. Der Gesundheitszustand der beiden Gruppen, ermittelt über den ASA-Status, war weitgehend vergleichbar.

Allerdings stellte das unterschiedliche Alter der Patienten zum OP-Zeitpunkt durch seine deutliche Differenz zwischen den beiden Gruppen eine große mögliche Störvariable dar. Die daraufhin erfolgte Bildung des altersbereinigten Kernkollektives war unumgänglich um die Vergleichbarkeit wiederherzustellen, wie auch andere Vergleichsstudien der Prostatakarzinomchirurgie ihre Kollektive präinterventionell vergleichbar halten und unterschiedliche Tumorlast, Gesundheit und Alter der Patienten ausschließen (vgl. (Koo et al., 2014, Alessandro et al., 2016, Sugihara et al., 2014)). Es ist dennoch festzuhalten, dass sich trotz des unterschiedlichen Durchschnittsalters sowohl die präoperativen Eigenschaften als auch die Ergebnisse der Nachbeobachtung des Ausgangskollektivs weitgehend mit denen des Kernkollektivs deckten. Das Kernkollektiv hatte darüber hinaus, im Unterschied zur Ausgangsgruppe, eine ähnliche Länge der Nachbeobachtungsdauer beider Operationsgruppen.

Eine für die transurethrale Methode möglicherweise nachteilige Tumorkonstellation ließ sich in der postoperativen Aufarbeitung des Karzinoms finden, der Gleason-Score des Präparats lag häufiger über 7 als in der RRP-Gruppe (RRP 18 %, TURPC 32 %). Das Gewicht des Präparats war hingegen in der Gruppe der offenen Operation signifikant höher, was selbst nach Berechnung mittels des Korrekturfaktors bestehen blieb.

4.3. Effekt der TURPC auf das Überleben

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass im untersuchten Kollektiv die Gruppe der offen operierten Patienten einen günstigeren Verlauf als die transurethral versorgten Patienten hatten. Den drastischsten Unterschied in der Nachbeobachtung stellt hierbei das hochsignifikant kürzere Gesamtüberleben der transurethral behandelten Gruppe dar. Es lag bei 87 % Überlebende nach 5 Jahren (vgl. RRP: 94 %) und zu Ende des Beobachtungszeitraumes bei 70 % Überlebende (vgl. RRP: 90 %, $p < 0,0001$). Im Vergleich zu den Überlebensraten nach TURPC zeigt eine Arbeit von Klotz et. al. zum initial abwartenden Behandeln nach Karzinomdiagnose im Sinne einer Active Surveillance ein höheres Gesamtüberleben von 85 %, wobei 27 % der Patienten im Beobachtungszeitraum radikal therapiert wurden. Das tumorabhängige Versterben war unter Active Surveillance (1,5 %) niedriger als in der TURPC-Gruppe (5 %) dieser Arbeit, die Kollektive der Studien ähnelten sich hinsichtlich ihrer Altersstruktur und der Dauer der Nachbeobachtung (Klotz et al., 2015). Grundsätzlich gestaltet sich die Gegenüberstellung mit Arbeiten zur Active Surveillance jedoch schwierig, da es sich dort, bedingt durch die Zugangskriterien zur Active Surveillance, um Patienten mit Tumoren von allenfalls mittlerem Risiko handelt. So finden sich in einer Übersichtsarbeit von Thomsen et al. Raten von bis zu 100 % krebsspezifischem Überleben unter Active Surveillance nach 10 Jahren, die Studienpopulationen hatten jedoch meist als Einschlusskriterium einen Gleason-Score von ≤ 6 (Thomsen et al., 2014). Der Gleason-Score der Patienten dieser Arbeit lag zu 80 % (RRP) bzw. 85 % (TURPC) über 6. Ebenfalls schwierig gestaltet sich der Vergleich der Studienergebnisse mit dem Konzept des Watchfull Waiting und den damit verbunden Zugangskriterien. Bill-Axelson et. al. untersuchten beispielsweise zwar den Verlauf unter Watchfull Waiting und radikaler Prostatektomie, hatten aber deutlich strengere Einschlusskriterien wie eine gute Tumordifferenzierung oder ein T-Stadium von maximal T2, das im Kollektiv dieser Studie bei 27 % (RRP) bzw. 29 % (TURPC) der Patienten darüber lag (Bill-Axelson et al., 2014).

Da kaum ein Patient im Beobachtungszeitraum am Prostatakarzinom verstorben war (4 Patienten in der Gruppe RRP vs. 6 Patienten in der Gruppe TURPC), scheint der Erklärungsansatz des früheren Versterbens, gleiche Ausgangsbedingungen vorausgesetzt, eher in einer Folgeerkrankung, einer Therapiekomplication oder anderem als einem einfachen Tumorprogress mit Todesfolge zu finden zu sein. Diese These wird durch die Beobachtungen von Albertsen et al. gestützt, die darlegten, dass bei Patienten von über 65 Jahren mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit zunehmender Zahl an Begleiterkrankungen ein Ableben durch nicht-karzinomabhängige Umstände wahrscheinlicher wird (Albertsen et al., 2011). Konkreter konnte eine Arbeit von Ketchandji et al. unter Patienten von über 65 Jahren mit Prostatakarzinom als nach dem tumorabhängigen Versterben (7,73 %) zweithäufigste Todesursache kardiovaskuläre Erkrankungen (7,16 %) ermitteln (Ketchandji et al., 2009). Abdollah et al. stellten wiederum beim alten Patienten mit lokalisiertem Karzinom unter Androgendeprivation ein erhöhtes, vom Tumor unabhängiges Versterben fest (Abdollah et al., 2015). Dies konnten andere Studien weiter differenzieren, die bei antihormoneller Therapie eine Häufung von kardiovaskulären Ereignissen sowie Diabetesinzidenz und ischämischen Schlaganfällen darstellten (Morgans et al., 2015, Tsai et al., 2015, Teoh et al., 2015). Die Medikation bedeutet somit, neben unmittelbaren Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und Gynäkomastie, eine mögliche Gefährdung der Patienten durch Erhöhung der tumorunabhängigen Morbidität und Mortalität und sollte daher nur unter strenger Indikationsstellung und Screening eventueller Folgeerkrankungen durchgeführt werden (Saylor und Smith, 2009). Ihr häufiger postoperativer Einsatz an immerhin 24 % der transurethral behandelten Patienten (vgl. RRP: 13 %) und die eventuell folgende Erhöhung des kardiovaskulären Risikos stellt einen wichtigen Erklärungsversuch des früheren Versterbens der transurethral operierten Patienten dar. Die verlängerte Liegedauer und wiederholten Eingriffe und Narkosen sind ebenso zu diskutieren (siehe 4.6). Die TURPC ist dennoch einer nur subtotalen transurethralen Resektion der Prostata deutlich überlegen, wie ein Vergleich dieser Studie mit den deutlich schlechteren onkologischen Ergebnissen einer

Arbeit von Mazo et al. zeigt (Mazo et al., 2005). Hier wurde unter subtotaler Resektion und Hormonblockade ein 3-Jahresüberleben von 80 % erreicht, für den gleichen Zeitraum lag das Gesamtüberleben der TURPC-Gruppe bei 95 %.

4.4. Effekt der TURPC auf die biochemische und klinische Rezidivfreiheit

Bereits in der Betrachtung der biochemischen Rezidivhäufigkeit der Gesamtgruppe zeichnete sich ein Unterschied der beiden Operationsmethoden ab, der jedoch ohne Signifikanz war. Die folgende Untersuchung im altersbereinigten wissenschaftlichen Kollektiv erbrachte ein signifikant verkürztes rezidivfreies Überleben ($p = 0,0169$) der transurethral operierten Gruppe, in der insgesamt 33 % der Patienten einen PSA-Wiederanstieg erlitten (vgl. RRP: 16 %). Ein Vergleich zu anderen Studien zum rezidivfreien Überleben nach radikaler Prostatektomie lässt sich nicht ohne weiteres herstellen, da sie sich hinsichtlich der Merkmale ihrer Studienpopulation, der Definition des biochemischen Rezidivs oder des Standes der Operationstechnik zu der vorliegenden Studie mitunter deutlich unterscheiden. So liegt, je nach Studiendesign, das rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren zwischen 43 % und 88,5 % (Amling et al., 2001, Stephenson et al., 2006, Rizk et al., 2015). Gleichwohl konnte ein Gleason-Score von 7 und mehr als besonderer Risikofaktor eines biochemischen Rezidivs identifiziert werden, der in dieser Arbeit in beiden Gruppen vorherrschend war (Rizk et al., 2015).

In Anbetracht der festgestellten biochemischen Rezidivrate stellt sich die Frage nach deren Relevanz. Denn obwohl ein biochemisches Rezidiv in der TURPC-Gruppe besonders häufig auftrat, war der Anteil klinischer Rezidive in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Als mögliche Ursache kommt ein zu kurzer Beobachtungszeitraum dieser Arbeit in Betracht. Pound et al. fanden beispielsweise einen medianen Zeitraum von 8 Jahren zwischen biochemischem und klinischem Rezidiv, der mediane gesamte Beobachtungszeitraum dieser Studie lag demgegenüber bei nur 6,8 Jahren (Pound et al., 1999). Von Boorjian et. al. wird hingegen angeführt, dass nur bei

einem geringen Anteil der Patienten mit biochemischem Rezidiv im Verlauf Metastasen folgen, jedoch definieren auch sie fortgeschrittenes Alter und höheren Gleason-Score als besondere Risikofaktoren (Boorjian et al., 2011). Die prinzipielle Relevanz des Ereignisses „biochemisches Rezidiv“ wird durch die Beobachtung in Abbildung 18 deutlich, in der ein Rezidiv mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben assoziiert war. Der Einfluss einer Hormonblockade auf das Morbidität und Mortalität wurde bereits diskutiert und erscheint durch das verkürzte Gesamtüberleben unter Hormonablation in Abbildung 17 weiter denkbar. Eine Zunahme des tumorabhängigen gegenüber dem nicht-tumorabhängigen Versterbens nach biochemischem Rezidiv ist erst zu einem späteren als dem in dieser Arbeit erreichten Beobachtungszeitraum zu erwarten (Brockman et al., 2015).

4.5. Effekte der besonderen Technik der TURPC

Die Besonderheit der TURPC liegt in ihrem Zugangsweg, der unter spezieller Schonung peripherer Strukturen die bereits diskutierte geringere Invasivität samt besserem Erhalt von Potenz und Kontinenz in Aussicht stellt. In gleicher Weise stellt sich jedoch die Frage, ob durch den transurethralen Zugangsweg mit seiner schrittweisen Entfernung des Karzinoms die gleiche Radikalität wie die der offenen Operation zu erreichen ist. Als erster Gedanke ist die gegenüber der offenen Operation eingeschränkte Übersicht der Endoskopie zu nennen. Der Operateur muss sich in zweidimensionaler Sicht orientieren und diesen Überblick bei der sich während der Resektion ändernden Anatomie beibehalten. Besonders anspruchsvoll darf der Resektionsschritt von Prostatakapsel und Samenblasen angesehen werden, bei dem gleichzeitig Radikalität zu gewährleisten ist und kritische benachbarte Strukturen wie Blase und Rektum zu schonen sind. Eine sichere Radikalität hierbei kann durch das seltenere Erzielen einer R0-Situation der transurethral versorgten Gruppe (RRP 78 %, TURPC 69 %) in Frage gestellt werden, wobei dieser Unterschied ohne Signifikanz war und Yossepowitch et al. einen negativen Einfluss der R1-Situation auf das Gesamtüberleben verneinen (Yossepowitch et al., 2014). Weiter in Zweifel gezogen wird die sichere Tumorentfernung mittels TURPC

durch die häufige PSA-Persistenz nach Operation und das frühere und häufigere biochemische Rezidiv (RRP 20 %, TURPC 33%, $p = 0,02$). Gerade innerhalb von 3 Jahren nach Chirurgie bedeutet das biochemische Rezidiv ein hohes Risiko des tumorabhängigen Versterbens (Freedland et al., 2005).

Einen zweiten Aspekt stellt die Eröffnung des Tumors im Zuge der Resektion dar, ein Umstand der in der etablierten Karzinomchirurgie üblicherweise vermieden wird. Es muss zumindest diskutiert werden, ob es hierbei über eröffnete Gefäße zur Ausschwemmung von Karzinomgewebe in den Blutkreislauf kommen kann. Per Definition würde es sich dabei um iatrogen bedingte Fernmetastasen handeln. Capitanio et al. haben Daten zum Langzeitverlauf von Patienten mit inzidentellem Karzinom im Rahmen einer TUR-P und anschließender radikaler retropubischer Prostatektomie erhoben. Sie zeigten hierbei schlechtere onkologische Verlaufsdaten als die offen prostatektomierten Patienten der vorliegenden Arbeit (Capitanio et al., 2008). Aussagekräftige Studien mit direktem Vergleich fehlen leider und sind vom ethischen Standpunkt her kaum durchführbar. Die Tatsache, dass Metastasen im Sinne eines klinischen Rezidivs in der transurethralen Gruppe nicht signifikant häufiger zu finden waren, könnte sich durch den bereits diskutierten, eventuell zu kurzen, Beobachtungszeitraum erklären.

Zuletzt ist zu bedenken, dass die Begründer der TURPC in ihrer Anleitung zwar die Möglichkeit einer laparoskopischen Lymphadenektomie vorsehen, diese aber in der TURPC-Gruppe dieser Studie an nur sehr wenigen Patienten durchgeführt wurde. Dies mag darauf zurückgehen, dass sich nicht viele Patienten nach den Kriterien der TURPC für eine Lymphadenektomie qualifizierten, bedeutet andererseits, dass die Beurteilbarkeit von weiteren Parameter wie der OP-Zeit, Narkoseform und Komplikationen eingeschränkt ist. Zusätzlich konnten Perry-Keene et al. zeigen, dass sich im pelvinen Gewebe häufig Mikrometastasen finden lassen - somit findet sich in den nicht entfernten Lymphknoten eine weitere mögliche Ursache der häufigen PSA-Persistenz und - Rezidive (Perry-Keene et al., 2014).

4.6. Effekte der TURPC auf therapiebedingte Beeinträchtigungen und Komplikationen

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt im Vergleich des onkologischen Langzeitverlaufs der transurethralen Prostataresektion mit der radikal offen-retropubischen Prostatektomie. Da sich jedoch in der Betrachtung des Gesamtüberlebens deutliche Unterschiede zeigten, sollte eine Ursachensuche auch den operativen Verlauf und seinen möglichen Einfluss auf das Gesamtüberleben mit einbeziehen.

4.6.1. Liegedauer, Nachresektionen und OP-Dauer

Der im Schnitt 8 Tage längere Verbleib der transurethral operierten Patienten im Krankenhaus war ein drastischer Unterschied zwischen den Gruppen. Er war den häufigen Zweiteingriffen mit konsekutiver Re-Hospitalisierung geschuldet, die in der transurethralen Resektion zur Tumorfreiheit benötigt wurden. Verlängerte stationäre Aufenthalte erhöhen die Gefahr allgemeiner Komplikationen, die in keinem direkten Zusammenhang zur Operationsmethode stehen müssen (Schwenk et al., 2009). Beispiele hierfür sind kardiopulmonale Ereignisse, nosokomiale Infektionen oder Thromboembolien. Deren gesteigerte Wahrscheinlichkeit stellt eine Limitation dieser OP-Methode und einen der Ansätze zur Erklärung des früheren Versterbens dar. Aus den wiederholten Krankenhausaufenthalten und operativen Eingriffen resultiert außerdem eine stärkere psychische Belastung des Patienten. Für die negativen Auswirkungen einer Hospitalisierung auf die seelische Verfassung von Patienten wurde bereits der Begriff der „veranstalteten Depressivität“ geprägt. Der Effekt wird dadurch erklärt, dass sich der Patient durch Strukturen und Abläufe im Krankenhaus weniger als Individuum und weniger als selbstbestimmter Erwachsener fühlt (Rohde, 1974). Dass die wiederkehrenden Eingriffe der TURPC mit wiederholten prä-, intra- und postoperativen Manipulationen im Intimbereich verbunden sind ist besonders zu bedenken. Außerdem ist sich der Patient in der Zeit bis zum letzten Eingriff auch einer andauernden Tumorpräsenz im eigenen Körper bewusst. Dies kann eine anhaltende seelische Belastung darstellen.

Die Zweiteingriffe, bei 10 % der Patienten sogar Dritteingriffe oder mehr, waren mit wiederholten Narkosen verbunden. Jede Narkose hat ein von der Eingriffsart unabhängiges Risiko, von Blutdruckabfall und allergischer Reaktion bis hin zu Atemstillstand und Reanimation (Bause et al., 2011). Es ist daher bei der TURPC mit einer generellen Risikosummierung durch Mehrfacheingriffe zu rechnen, zumal Patienten über 70 Jahre ein erhöhtes Risiko anästhesiebedingter Komplikationen haben (Sentürk et al., 2007). Ein Anhalt für eine gesteigerte anästhesiebedingte Sterblichkeit der transurethralen Gruppe zeigte sich in dieser Studie allerdings nicht.

Im Verhältnis zu diesen Mehrfacheingriffen ist erstaunlich, dass selbst deren zusammen gerechnete OP-Zeiten in einer durchschnittlich 51 Minuten schnelleren OP-Dauer der transurethral erfolgten Eingriffe resultiert. Die TURPC konnte in 80 % der Fälle innerhalb von 3 Stunden abgeschlossen werden, die RRP in nur 44 % ($p < 0,0001$). In einer Studie zur OP-Zeit der roboterassistierten Prostatektomie konnten Abel et al. eine Risikoerhöhung eines thromboembolischen Ereignisses bei OP-Zeiten über 3 Stunden feststellen (Abel et al., 2014). Zu Bedenken bleibt, dass nur eine geringe Zahl der transurethralen Patienten in den gewerteten OP-Zeiten, im Unterschied zur offen operierten Gruppe, lymphadenektomiert wurde. Die Operationsdauer ist bei Eingriffen unterschiedlicher Ausdehnung folglich kaum vergleichbar.

4.6.2. Narkoseart

Da sich ein Großteil der transurethralen Operationen in Regionalanästhesie durchführen ließ, eröffnet diese Methode die radikale Prostatektomie besonders auch jenen Patienten, die aufgrund unterschiedlicher gesundheitlicher Einschränkungen eine Intubationsnarkose nicht tolerieren würden. Diese Festlegung auf das regionale Verfahren würde aber auch den Verzicht auf eine Lymphadenektomie bedeuten, deren Indikation jedoch narkoseunabhängigen Kriterien folgt. Eine Erweiterung des operationsfähigen Patientenguts ist daher nur bedingt zu erwarten. Uneingeschränkt bestehen bleibt das geringere Risiko anästhesiologischer Komplikationen durch den häufigeren Einsatz der Spinalanästhesie bei der TURPC (Genzwürker und Hinkelbein, 2014).

4.6.3. Transfusionsbedarf und Komplikationen

Dass die Gruppe der transurethralen Operation kaum Transfusionsbedarf hatte, aber den höheren geschätzten Blutverlust, erscheint widersprüchlich. Eine Erklärung stellt die Schwierigkeit dar, aus der großen Menge an Spülflüssigkeit während eines transurethralen Eingriffs den verbundenen Blutverlust zu schätzen, was eine ausgeprägte Fehleranfälligkeit beinhaltet. Eine exaktere Methode wäre die Hämatokritbestimmung aus der Spülflüssigkeit gewesen, die jedoch im klinischen Alltag in ihrem Aufwand einer einfachen postoperativen Hb-Wert-Bestimmung gegenüber nicht zu rechtfertigen ist (Braun et al., 2010). Sie ist außerdem nur möglich, wenn die Spülflüssigkeit gesammelt und nicht verworfen wird, was in modernen Uroendologischen Operationseinheiten selten der Fall ist. Der postoperative Hb-Wert-Abfall, der in der RRP-Gruppe signifikant höher war, scheint der verlässlichere Parameter mit der höheren klinischen Relevanz zu sein. Die generellen Risiken einer Bluttransfusion, wie Transfusionsreaktion und Infektion, sind zu bedenken, wobei gerade die perioperative Gabe von Blutprodukten bei uroonkologischen Operationen mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ist (Gerok, 2007, Soubra et al., 2015).

Geringfügige Abweichungen vom geplanten postoperativen Verlauf (bis \leq Clavien 2) traten in beiden Gruppen im Vergleich zur Literatur seltener auf. Da insgesamt nur 10 Patienten der transurethralen Gruppe lymphadenektomiert wurden, ist eine Vergleichbarkeit der Lymphozelenhäufigkeit und Clavienklassifikation nur bedingt gegeben. Lymphozelen traten in der offen behandelten Gruppe nicht häufiger als in der Literatur angegeben auf und machten den Großteil der Komplikationen Clavien \leq 3 dieser Gruppe aus. Die Harnröhrenstrikturen der transurethralen Gruppe bedingten die meisten Zweiteingriffe in dieser. Ihr Auftreten war zwar mit dem einer konventionellen Adenomresektion vergleichbar, die Erhöhung des Morbiditätsrisikos durch wiederholte Hospitalisierung und Anästhesie bleibt aber bestehen (Hofmann, 2009). Schwere Komplikationen (\geq Clavien 4), die öfters in der RRP-Gruppe vorkamen, sind in anderen Quellen nicht häufiger genannt (Steffens et al., 2013).

4.7. Limitationen der vorliegenden Arbeit

Jede retrospektive Studie kann nur so gut wie die vorausgegangene Dokumentation sein - etwaige Fehler lassen sich nur schwer entdecken und korrigieren. Um diese Problematik so gering wie möglich zu halten, wurden zum Aufbau der Datenbank nicht nur die Entlassbriefe verwendet, sondern auch die originalen Bögen der vorstationären, chirurgischen, postoperativen, anästhesiologischen, pathologischen und pflegerischen Dokumentation in digitaler oder Papierform gesichtet.

Als die Studie weiter limitierend kommen folgende Faktoren in Betracht: Eingangs besteht die Möglichkeit, dass die Patienten mit unterschiedlich schweren Vorerkrankungen in die Studie gingen und hieraus das unterschiedliche Gesamtüberleben bedingten. Die Vorerkrankungen wurden zwar nicht gesondert erfasst, die erhobenen Daten der ASA-Klassifikation stellen jedoch eine gutes Instrument der Risikostratifizierung vor Prostatektomie dar (Froehner et al., 2014). Auch besteht der Widerspruch, dass das Prostatavolumen in der präoperativen Untersuchung vergleichbar war, das Gewicht des Prostatektomiepräparats hingegen in der transurethralen Gruppe geringer. Erklären lässt sich dies zum einen durch die bereits diskutierte mögliche „Verdampfung“ des Gewebes durch elektrischen Strom, zum anderen durch eine eingeschränkte Genauigkeit des transrektalen Ultraschalls. In jedem Falle gilt ein Einfluss des Prostatavolumens auf das (biochemische) rezidivfreie Überleben als unsicher (Mandel et al., 2015, Cho et al., 2011). Limitierend ist zusätzlich eine zu strenge Definition des PSA-Rezidivs mit $PSA \geq 0,2$ ng/ml bzw. jeglicher Wiederanstieg bei $PSA\text{-Nadir} > 0,2$ ng/ml denkbar. Amling et. al. zeigten nämlich in ihrer Arbeit bei einem Rezidiv-Grenzwert von 0,2 ng/ml in 62 % der Patienten keinen weiteren Anstieg innerhalb von 5 Jahren und empfahlen $PSA > 0,4$ ng/ml als sichere Grenze eines Progresses (Amling et al., 2001). Dass die gewählte Toleranzgrenze andererseits einen wichtigen Scheidepunkt im postoperativen Verlauf der eingeschlossenen Patienten widerspiegelt, zeigt das kürzere Gesamtüberleben der Patienten, die das Merkmal „biochemisches Rezidiv“ hatten. Für das frühere Versterben in der TURPC-Gruppe sind, wie

bereits diskutiert, verschiedene Ursachen denkbar. Da die karzinomunabhängigen Todesursachen nicht erhoben worden, können weitere Auslöser folglich nur abgeleitet, nicht aber bewiesen werden. Eine genauere Klärung, warum die Patienten des transurethralen Kollektivs früher verstarben, kann daher als Aufgabe künftiger Untersuchungen gesehen werden.

4.8. Schlussfolgerung

Die beiden in dieser Arbeit untersuchten Operationsmethoden stehen dem älteren Patienten im Hinblick auf mögliche Begleiterkrankungen gleichermaßen offen. Die Frage, ob aus Sicht der Tumorchirurgie die transurethrale Prostatektomie eine Alternative zur konventionellen Methode darstellt, lässt sich bejahen: Die Patienten verstarben genauso selten am Prostatakarzinom wie in der offen-retropubisch operierten Vergleichsgruppe. Da aber moderne Onkologie eine facettenreichere Bewertung als das reine tumorspezifische Überleben bedeutet, muss diese Aussage relativiert werden. Der häufigere Einsatz hormonablativer Therapie, die lange Hospitalisierungsdauer und die häufigen Zweiteingriffe lassen sich in einer patientenorientierten onkologischen Behandlung nur schwerlich rechtfertigen. Ein großes Problem bleibt zudem das kürzere Gesamtüberleben der transurethral operierten Patienten, dessen Ursache in dieser Arbeit zwar nicht geklärt, aber einige Erklärungsmodelle aufgezeigt werden konnten. Darüber hinaus widerspricht das häufigere biochemische Rezidiv der transurethral behandelten Patienten einer sicheren und vollständigen Tumorentfernung mittels TURPC.

Zusammenfassend stellt sich also die transurethrale Prostatektomie am untersuchten Kollektiv im Hinblick auf den onkologischen Langzeitverlauf als nachteiligere Variante dar. Da sie der offen-retropubischen Prostatektomie in Teilaspekten überlegen war, sollte Ziel zukünftiger Studien die genauere Identifikation der Patientengruppe sein, die verlässlicher von der transurethralen radikalen Prostatektomie profitiert. Es sollte insbesondere aus den durch diese Arbeit gewonnenen Erkenntnissen eine genauere präinterventionelle Risikostratifizierung in Hinblick auf sowohl tumorspezifische Merkmale als auch

allgemeine Begleiterkrankungen der Patienten stattfinden und hierzu eventuell Ausschlusskriterien formuliert werden. Die Studien sollten ergänzend weitere Aspekte, wie den besonderen Patientenwunsch und eine genaue Todesursachenklärung, berücksichtigen.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist weiterhin die häufigste maligne Tumorerkrankung und dritthäufigste krebsbedingte Todesursache des Mannes. Durch ein medianes Erkrankungsalter von 68 Jahren ist es außerdem ein Karzinom des alten Patienten. Auch wenn sich die Behandlungsmöglichkeiten bei zunehmendem Alter, beispielsweise durch Begleiterkrankungen, verringern, besteht ein ungeminderter Therapiebedarf: Ein unbehandeltes Prostatakarzinom zählt zu den Haupttodesursachen des älteren Patienten. In der vorliegenden Arbeit wird die Stellung der radikalen transurethralen Prostatektomie als Alternative zur offen retropubischen Prostatektomie untersucht. Hierzu wurden die perioperativen Daten von Patienten gesammelt, die zwischen 2002 und 2008 an der Universitätsklinik für Urologie Tübingen offen retropubisch und an der Reuter-Klinik Urologie Stuttgart transurethral prostatektomiert worden waren. Im Anschluss wurden die Patienten kontaktiert und zum onkologischen Verlauf ihrer Erkrankung befragt, die Zeitspanne nach OP sollte nicht unter 4 Jahren betragen. Insgesamt erhielten 360 Patienten Eingang in die Studie, die in ein offen und ein transurethral versorgtes Kollektiv getrennt wurden. Durch Bildung einer wissenschaftlichen Kontrollgruppe der 70-72jährigen Patienten konnte der Störeinfluss einer ungleichen Altersverteilung ausgeschlossen werden. Die Auswertung zeigte, dass die Kollektive im Hinblick auf ihren präoperativen Gesundheitszustand und ihre Tumorlast vergleichbar waren. Im perioperativen Verlauf war der transurethrale Eingriff zwar schneller als die offen-retropubische Operation, jedoch mit einer längeren Hospitalisierungsdauer und häufigeren Mehrfacheingriffen zum Erreichen der Tumorfreiheit verbunden. Die Nachbeobachtung, in der 281 Patienten erreicht werden konnten, zeigte ein häufigeres biochemisches Rezidiv und einen signifikant häufigeren Gebrauch antihormoneller Therapie in der transurethral behandelten Gruppe. Auffallend war auch, dass zwar in beiden Gruppen kaum ein Patient an einem Prostatakarzinom verstarb, das Gesamtüberleben der transurethral therapierten Patienten jedoch hochsignifikant kürzer war.

In einer abschließenden Beurteilung lässt sich sagen, dass die transurethrale Prostatektomie aus rein chirurgischer Sicht durchaus mit der konventionellen offen-retropubischen Variante vergleichbar scheint. Da sie aber auch Mehrfacheingriffe, einen häufigeren Einsatz hormonablativer Therapie und ein hochsignifikant kürzere Gesamtüberleben mit sich bringt, muss sie kritisch gesehen werden. Ihr Einsatz sollte einem genau definierten Patientenkollektiv vorbehalten sein.

6. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anatomische Einteilung der Prostata in Zonen nach Mc Neal.....	2
Abbildung 2a-b: Operationssitus der extendierten pelvinen Lymphadenektomie	11
Abbildung 3: Die Prostata und benachbarte kritische Strukturen.....	14
Abbildung 4: Transurethrale Elektroresektion der Prostata.....	19
Abbildung 5: ASA-Status des Kollektivs.....	37
Abbildung 6: Komplikationen nach Clavien des Kollektivs	39
Abbildung 7: Gleason Score des Prostatapräparats des Kollektivs	41
Abbildung 8: Hormonablative Therapie des Kollektivs	42
Abbildung 9: Zeit bis zum biochemischen Rezidiv des Kollektivs	43
Abbildung 10: Zeit bis zum klinischen Rezidiv des Kollektivs.....	44
Abbildung 11: Gesamtüberleben des Kollektivs.....	45
Abbildung 12: Tumorabhängiges Überleben des Kollektivs.....	46
Abbildung 13: Zeit bis zum biochemischen Rezidiv des Kernkollektivs	48
Abbildung 14: Zeit bis zum klinischen Rezidiv des Kernkollektivs.....	49
Abbildung 15: Gesamtüberleben des Kernkollektivs.....	49
Abbildung 16: Tumorabhängiges Überleben des Kernkollektivs	50

Abbildung 17: Gesamtüberleben des Kernkollektivs in Abhängigkeit einer postoperativen hormonablativen Therapie (HAT)	51
Abbildung 18: Gesamtüberleben des Kernkollektivs in Abhängigkeit eines biochemischen Rezidivs	51

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms	7
Tabelle 2: D'amico-Klassifikation	7
Tabelle 3: Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists	25
Tabelle 4: Clavien-Dindo-Klassifikation.....	27
Tabelle 5: Strukturelle Merkmale des Kollektivs.....	35
Tabelle 6: Präoperative onkologische Merkmale des Kollektivs.....	36
Tabelle 7: Daten zum Operationsverlauf des Kollektivs	38
Tabelle 8: Komplikationen der Operation im Kollektiv	38
Tabelle 9: Postoperatives Tumorstadium des Kollektivs	40
Tabelle 10: Postoperatives Prostatagewicht des Kollektivs	40
Tabelle 11: Postoperative Radiatio und Chemotherapie des Kollektivs	42
Tabelle 12: Biochemisches und klinisches Rezidiv des Kollektivs	44
Tabelle 13: Gesamtüberleben und tumorabhängiges Überleben.....	45

8. Literaturverzeichnis

- ABDOLLAH, F., SAMMON, J. D., REZNOR, G., SOOD, A., SCHMID, M., KLETT, D. E., SUN, M., AIZER, A. A., CHOUEIRI, T. K., HU, J. C., KIM, S. P., KIBEL, A. S., NGUYEN, P. L., MENON, M. & TRINH, Q. D. 2015. Medical androgen deprivation therapy and increased non-cancer mortality in non-metastatic prostate cancer patients aged ≥ 66 years. *Eur J Surg Oncol*, 41, 1529-39.
- ABDOLLAH, F., SUN, M., SCHMITGES, J., THURET, R., BIANCHI, M., SHARIAT, S. F., BRIGANTI, A., JELDRES, C., PERROTTE, P., MONTORSI, F. & KARAKIEWICZ, P. I. 2012. Survival benefit of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: estimations of the number needed to treat according to tumor and patient characteristics. *J Urol*, 188, 73-83.
- ABDOLLAH, F., SUN, M., SCHMITGES, J., TIAN, Z., JELDRES, C., BRIGANTI, A., SHARIAT, S. F., PERROTTE, P., MONTORSI, F. & KARAKIEWICZ, P. I. 2011. Cancer-specific and other-cause mortality after radical prostatectomy versus observation in patients with prostate cancer: competing-risks analysis of a large North American population-based cohort. *Eur Urol*, 60, 920-30.
- ABEL, E. J., WONG, K., SADO, M., LEVERSON, G. E., PATEL, S. R., DOWNS, T. M. & JARRARD, D. F. 2014. Surgical operative time increases the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in robotic prostatectomy. *Jsls*, 18, 282-7.
- AKRE, O., GARMO, H., ADOLFSSON, J., LAMBE, M., BRATT, O. & STATTIN, P. 2011. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol*, 60, 554-63.
- ALBAUGH, J. A. 2010. Addressing and managing erectile dysfunction after prostatectomy for prostate cancer. *Urol Nurs*, 30, 167-177, 166.
- ALBERS, P. & ADDALI, M. 2014. Standardoperationen in der Urologie, Stuttgart ; New York, Thieme.
- ALBERTSEN, P. C., MOORE, D. F., SHIH, W., LIN, Y., LI, H. & LU-YAO, G. L. 2011. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 29, 1335-41.
- ALESSANDRO, S., ALESSANDRO, G., SUSANNA, C., MICHELE, I., FRANCESCA, D. Q., ANDREA, F., VON HELAND, M., VINCENZO, G. & STEFANO, S. 2016. Laparoscopic versus open radical prostatectomy in high prostate volume cases: impact on oncological and functional results. *Int Braz J Urol*, 42, 223-33.
- ALIVIZATOS, G. & SKOLARIKOS, A. 2005. Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review. *ScientificWorldJournal*, 5, 747-58.
- AMEND, B., HENNENLOTTER, J., KUEHS, U., LAIBLE, I., ANASTASIADIS, A., SCHILLING, D., STENZL, A. & SIEVERT, K. D. 2013. Prostatic

- peripheral nerve distribution may impact the functional outcome of nerve-sparing prostatectomy. *World J Urol*, 31, 377-82.
- AMINI, A., KAVANAGH, B. D. & RUSTHOVEN, C. G. 2016. Improved survival with the addition of radiotherapy to androgen deprivation: questions answered and a review of current controversies in radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Ann Transl Med*, 4, 14.
- AMLING, C. L., BERGSTRALH, E. J., BLUTE, M. L., SLEZAK, J. M. & ZINCKE, H. 2001. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 165, 1146-51.
- AUMÜLLER, G., AUST, G., DOLL, A., ENGELE, J., KIRSCH, J., MENSE, S., WURZINGER, L., WESKER, K., VOLL, M., VANSELOW, H., BAUM, K. & LACKNER, C. 2007. *Anatomie. Anatomie : 208 Tabellen*, Stuttgart, Thieme.
- BARTROW, K. 2015. *Untersuchen und Befunden in der Physiotherapie Untersuchungstechniken und Diagnoseinstrumente. Physiotherapie Basics*, SpringerLink : Bücher. 2. Aufl. 2015 ed. Berlin, Heidelberg: Springer.
- BAUSE, H., KOCHS, E., SCHOLZ, J., ESCH, J. S. & STANDL, T. 2011. *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, Thieme.
- BAXTER, N. N., TEPPER, J. E., DURHAM, S. B., ROTHENBERGER, D. A. & VIRNIG, B. A. 2005. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*, 128, 819-24.
- BENNINGHOFF, A., DRENCKHAHN, D. & AKERT, K. 2004. *Anatomie*, München, Urban und Schwarzenberg.
- BILL-AXELSON, A., HOLMBERG, L., GARMO, H., RIDER, J. R., TAARI, K., BUSCH, C., NORDLING, S., HAGGMAN, M., ANDERSSON, S. O., SPANGBERG, A., ANDREN, O., PALMGREN, J., STEINECK, G., ADAMI, H. O. & JOHANSSON, J. E. 2014. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 370, 932-42.
- BILL-AXELSON, A., HOLMBERG, L., RUUTU, M., HAGGMAN, M., ANDERSSON, S. O., BRATELL, S., SPANGBERG, A., BUSCH, C., NORDLING, S., GARMO, H., PALMGREN, J., ADAMI, H. O., NORLEN, B. J. & JOHANSSON, J. E. 2005. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 352, 1977-84.
- BJORKLUND, J., FOLKVALJON, Y., COLE, A., CARLSSON, S., ROBINSON, D., LOEB, S., STATTIN, P. & AKRE, O. 2016. Postoperative mortality 90 days after robot-assisted laparoscopic prostatectomy and retropubic radical prostatectomy: a nationwide population-based study. *BJU Int*.
- BÖHMER, D., WIRTH, M., MILLER, K., BUDACH, V., HEIDENREICH, A. & WIEGEL, T. 2016. Radiotherapy and hormone treatment in prostate cancer—the use of combined percutaneous radiotherapy and hormonal ablation to manage in situ and locally spread tumors. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 235–41.
- BOLLA, M., COLLETTE, L., BLANK, L., WARDE, P., DUBOIS, J. B., MIRIMANOFF, R.-O., STORME, G., BERNIER, J., KUTEN, A., STERNBERG, C., MATTELAER, J., TORECILLA, J. L., PFEFFER, J. R.,

- CUTAJAR, C. L., ZURLO, A. & PIERART, M. 2002. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet*, 360, 103-108.
- BOORJIAN, S. A., THOMPSON, R. H., TOLLEFSON, M. K., RANGEL, L. J., BERGSTRALH, E. J., BLUTE, M. L. & KARNES, R. J. 2011. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 59, 893-9.
- BRAUN, R., JAHN, U.-R. & WITTENBERG-RUMP, G. 2010. Facharztprüfung Anästhesie : 1000 kommentierte Prüfungsfragen; 9 Tabellen, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- BRIGANTI, A., BLUTE, M. L., EASTHAM, J. H., GRAEFEN, M., HEIDENREICH, A., KARNES, J. R., MONTORSI, F. & STUDER, U. E. 2009. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol*, 55, 1251-65.
- BROCKMAN, J. A., ALANEE, S., VICKERS, A. J., SCARDINO, P. T., WOOD, D. P., KIBEL, A. S., LIN, D. W., BIANCO, F. J., JR., RABAH, D. M., KLEIN, E. A., CIEZKI, J. P., GAO, T., KATTAN, M. W. & STEPHENSON, A. J. 2015. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 67, 1160-7.
- BRUNER, D. W., MOORE, D., PARLANTI, A., DORGAN, J. & ENGSTROM, P. 2003. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 107, 797-803.
- CAPITANIO, U., SCATTONI, V., FRESCHI, M., BRIGANTI, A., SALONIA, A., GALLINA, A., COLOMBO, R., KARAKIEWICZ, P. I., RIGATTI, P. & MONTORSI, F. 2008. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol*, 54, 118-25.
- CATALONA, W. J., CARVALHAL, G. F., MAGER, D. E. & SMITH, D. S. 1999. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 162, 433-8.
- CHO, I. C., KWON, W. A., KIM, J. E., JOUNG, J. Y., SEO, H. K., CHUNG, J., PARK, W. S. & LEE, K. H. 2011. Prostate volume has prognostic value only in pathologic T2 radical prostatectomy specimens. *J Korean Med Sci*, 26, 807-13.
- COELHO, R. F., ROCCO, B., PATEL, M. B., ORVIETO, M. A., CHAUHAN, S., FICARRA, V., MELEGARI, S., PALMER, K. J. & PATEL, V. R. 2010. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol*, 24, 2003-15.
- D'AMICO, A. V., WHITTINGTON, R., MALKOWICZ, S. B., SCHULTZ, D., BLANK, K., BRODERICK, G. A., TOMASZEWSKI, J. E., RENSHAW, A. A., KAPLAN, I., BEARD, C. J. & WEIN, A. 1998. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280, 969-74.

- DENHAM, J. W., STEIGLER, A., LAMB, D. S., JOSEPH, D., MAMEGHAN, H., TURNER, S., MATTHEWS, J., FRANKLIN, I., ATKINSON, C., NORTH, J., POULSEN, M., CHRISTIE, D., SPRY, N. A., TAI, K. H., WYNNE, C., DUCHESNE, G., KOVACEV, O. & D'ESTE, C. 2005. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 6, 841-50.
- DINDO, D., DEMARTINES, N. & CLAVIEN, P. A. 2004. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240, 205-13.
- EPSTEIN, J. I. & SAUVAGEOT, J. 1997. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol*, 157, 241-3.
- FICARRA, V., NOVARA, G., ARTIBANI, W., CESTARI, A., GALFANO, A., GRAEFEN, M., GUAZZONI, G., GUILLONNEAU, B., MENON, M., MONTORSI, F., PATEL, V., RASSWEILER, J. & VAN POPPEL, H. 2009. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 55, 1037-63.
- FREEDLAND, S. J., HUMPHREYS, E. B., MANGOLD, L. A., EISENBERGER, M., DOREY, F. J., WALSH, P. C. & PARTIN, A. W. 2005. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 294, 433-9.
- FROEHNER, M., KELLNER, A. E., KOCH, R., BARETTON, G. B., HAKENBERG, O. W. & WIRTH, M. P. 2014. A combined index to classify prognostic comorbidity in candidates for radical prostatectomy. *BMC Urol*, 14, 28.
- GANDAGLIA, G., SUN, M., POPA, I., SCHIFFMANN, J., TRUDEAU, V., SHARIAT, S. F., TRINH, Q. D., GRAEFEN, M., WIDMER, H., SAAD, F., BRIGANTI, A., MONTORSI, F. & KARAKIEWICZ, P. I. 2015. Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study. *Clin Genitourin Cancer*, 13, e123-30.
- GANTEN, D., RUIZ-TORRES, A. & RUCKPAUL, K. 2013. *Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen*, Springer Berlin Heidelberg.
- GEMEINSAMES KREBSREGISTER DER LÄNDER 2012. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2007-2008 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht -, GEMEINSAMES KREBSREGISTER DER LÄNDER BERLIN, BRANDENBURG, MECKLENBURG-VORPOMMERN, SACHSEN-ANHALT UND DER FREISTAATEN SACHSEN UND THÜRINGEN.
- GENZWÜRKER, H. & HINKELBEIN, J. 2014. *Fallbuch Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, Thieme.
- GEROK, W. 2007. *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt*, Schattauer.
- HAMMES, C. 2015. *BASICS Urologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer.

- HAUTMANN, R. & GSCHWEND, J. E. 2014. Urologie : mit ... 138 Tab.; [mit Fallquiz], Berlin ; Heidelberg, Springer.
- HISASUE, S., HASHIMOTO, K., KOBAYASHI, K., TAKEUCHI, M., KYODA, Y., SATO, S., MASUMORI, N. & TSUKAMOTO, T. 2010. Baseline erectile function alters the cavernous nerve quantity and distribution around the prostate. *J Urol*, 184, 2062-7.
- HJERTBERG, H. 1996. The use of ethanol as a marker to detect and quantify the absorption of irrigation fluid during transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 178, 1-64.
- HOFMANN, R. 2009. Endoskopische Urologie : Atlas und Lehrbuch; [inklusive DVD mit OP-Videos], Berlin ; Heidelberg [u.a.], Springer.
- HÖFNER, K., STIEF, C. & JONAS, U. 2013. Benigne Prostatahyperplasie: Leitfaden für die Praxis, Springer Berlin Heidelberg.
- HOOGENDAM, A., BUNTINX, F. & DE VET, H. C. 1999. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*, 16, 621-6.
- HOUTERMAN, S., JANSSEN-HEIJNEN, M. L., HENDRIKX, A. J., VAN DEN BERG, H. A. & COEBERGH, J. W. 2006. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. *Crit Rev Oncol Hematol*, 58, 60-7.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 2012. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [Accessed 16.12.2015 2015].
- JAHN, J. L., GIOVANNUCCI, E. L. & STAMPFER, M. J. 2015. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer*, 137, 2795-802.
- JOHANSSON, J. E., HOLMBERG, L., JOHANSSON, S., BERGSTROM, R. & ADAMI, H. O. 1997. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *Jama*, 277, 467-71.
- JOHNS, L. E. & HOULSTON, R. S. 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*, 91, 789-94.
- KAPLAN, E. & MEIER, P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- KASTENDIECK, H., BRESSEL, M., HENKE, A. & HÜSSELMANN, H. 1980. Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen beim operablen Prostatakarzinom: Analyse von 165 radikalen Prostatektomien. *Dtsch med Wochenschr*, 105, 1348-1354.
- KETCHANDJI, M., KUO, Y. F., SHAHINIAN, V. B. & GOODWIN, J. S. 2009. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer. *J Am Geriatr Soc*, 57, 24-30.
- KEULER, F. U., LEITENBERGER, A. & ALTWEIN, J. E. 1990. Ist die Verschiebung der Altersbegrenzung der radikalen Prostatektomie gerechtfertigt? *Aktuel Urol*, 21, 245-250.

- KLOTZ, L. 2005. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*, 23, 8165-9.
- KLOTZ, L., VESPRINI, D., SETHUKAVALAN, P., JETHAVA, V., ZHANG, L., JAIN, S., YAMAMOTO, T., MAMEDOV, A. & LOBLAW, A. 2015. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 33, 272-7.
- KOCHS, E. & ADAMS, H. A. 2009. *Anästhesiologie : 316 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- KONERT, J., DIETRICH, H. G., DIETRICH, H., ENGEL, R. M., FORNARA, P., HAUSMANN, H., KONERT, J., MOLL, F., RATHERT, P. & REUTER, M. A. 2013. *Illustrierte Geschichte der Urologie*, Springer Berlin Heidelberg.
- KOO, K. C., PARK, S. U., RHA, K. H., HONG, S. J., YANG, S. C., HONG, C. H. & CHUNG, B. H. 2015. Transurethral resection of the prostate for patients with Gleason score 6 prostate cancer and symptomatic prostatic enlargement: a risk-adaptive strategy for the era of active surveillance. *Jpn J Clin Oncol*, 45, 785-90.
- KOO, K. C., TULIAO, P., YOON, Y. E., CHUNG, B. H., HONG, S. J., YANG, S. C. & RHA, K. H. 2014. Robot-assisted radical prostatectomy in the Korean population: a 5-year propensity-score matched comparative analysis versus open radical prostatectomy. *Int J Urol*, 21, 781-5.
- KUNTZ, R. M., LEHRICH, K. & AHYAI, S. 2002. Transurethrale Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP): eine sichere und effektive endourologische Alternative zur offenen Adenomenukleation. *Aktuel Urol*, 33, 357-363.
- KUPELIAN, P. A., POTTERS, L., KHUNTIA, D., CIEZKI, J. P., REDDY, C. A., REUTHER, A. M., CARLSON, T. P. & KLEIN, E. A. 2004. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58, 25-33.
- LOU, D. Y. & FONG, L. 2016. Neoadjuvant therapy for localized prostate cancer: Examining mechanism of action and efficacy within the tumor. *Urol Oncol*, 34, 182-92.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2009. *Taschenlehrbuch Histologie : 10 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- MANDEL, P., WEINHOLD, P., MICHL, U., HULAND, H., GRAEFEN, M. & TILKI, D. 2015. Impact of prostate volume on oncologic, perioperative, and functional outcomes after radical prostatectomy. *Prostate*, 75, 1436-46.
- MANSKI, D. 2015. *Urologielehrbuch.de*, Stadtbergen, D. Manski.
- MAZO, E. B., CHEPUROV, A. K. & ZORIA, O. V. 2005. [Subtotal transurethral prostatectomy in the treatment of patients with prostatic cancer]. *Urologia*, 6-10.
- MEEKS, J. J. & EASTHAM, J. A. 2013. Radical prostatectomy: positive surgical margins matter. *Urol Oncol*, 31, 974-9.
- MORGANS, A. K., FAN, K. H., KOYAMA, T., ALBERTSEN, P. C., GOODMAN, M., HAMILTON, A. S., HOFFMAN, R. M., STANFORD, J. L., STROUP, A. M., RESNICK, M. J., BAROCAS, D. A. & PENSON, D. F. 2015.

- Influence of age on incident diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy. *J Urol*, 193, 1226-31.
- MOTTET. 2015. Guidelines on Prostate Cancer [Online]. European Association of Urology. Available: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf> [Accessed 16.12.2015 2015].
- MOTTET N, B. J., BRIERS E, VAN DEN BERGH RCN, BOLLA M, VAN CASTEREN NJ, CORNFORD P, CULINE S, JONIAU S, LAM T, MASON MD, MATVEEV V, VAN DER POEL H, VAN DER KWAST TH, ROUVIÈRE O, WIEGEL T 2015. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*.
- NANDIPATI, K. C., RAINA, R., AGARWAL, A. & ZIPPE, C. D. 2006. Erectile dysfunction following radical retropubic prostatectomy: epidemiology, pathophysiology and pharmacological management. *Drugs Aging*, 23, 101-17.
- NILSSON, S., NORLEN, B. J. & WIDMARK, A. 2004. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol*, 43, 316-81.
- PARKER, C., NILSSON, S., HEINRICH, D., HELLE, S. I., O'SULLIVAN, J. M., FOSSA, S. D., CHODACKI, A., WIECHNO, P., LOGUE, J., SEKE, M., WIDMARK, A., JOHANNESSEN, D. C., HOSKIN, P., BOTTOMLEY, D., JAMES, N. D., SOLBERG, A., SYNDIKUS, I., KLIMENT, J., WEDEL, S., BOEHMER, S., DALL'OGGIO, M., FRANZEN, L., COLEMAN, R., VOGELZANG, N. J., O'BRYAN-TEAR, C. G., STAUDACHER, K., GARCIA-VARGAS, J., SHAN, M., BRULAND, O. S. & SARTOR, O. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 369, 213-23.
- PAUL, R., VAN RANDENBORGH, H., KUBLER, H., ALSCHIBAJA, M. & HARTUNG, R. 2004. [Significance of neoadjuvant therapy before radical prostatectomy]. *Urologe A*, 43, 680-8.
- PERRY-KEENE, J., FERGUSON, P., SAMARATUNGA, H., NACEY, J. N. & DELAHUNT, B. 2014. Total submission of pelvic lymphadenectomy tissues removed during radical prostatectomy for prostate cancer increases lymph node yield and detection of micrometastases. *Histopathology*, 64, 399-404.
- PLOUSSARD, G., AGAMY, M. A., ALENDA, O., ALLORY, Y., MOURACADE, P., VORDOS, D., HOZNEK, A., ABBOU, C. C., DE LA TAILLE, A. & SALOMON, L. 2011. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int*, 107, 1748-54.
- PÖTZSCH O, R. S. F. 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt.
- POUND, C. R., PARTIN, A. W., EISENBERGER, M. A., CHAN, D. W., PEARSON, J. D. & WALSH, P. C. 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 281, 1591-7.
- PRESTON, M. A., BREAU, R. H., LANTZ, A. G., MORASH, C., GERRIDZEN, R. G., DOUCETTE, S., MALLICK, R., EASTHAM, J. A. & CAGIANNOS, I. 2015. The association between nerve sparing and a positive surgical margin during radical prostatectomy. *Urol Oncol*, 33, 18.e1-6.

- REDDY, S., SHAPIRO, M., MORTON, R., JR. & BRAWLEY, O. W. 2003. Prostate cancer in black and white Americans. *Cancer Metastasis Rev*, 22, 83-6.
- REUTER, H. J. & REUTER, M. 1980. [20 years of prostate surgery. Reduction in the number of complications through application of a new concept in TUR, cryosurgery and surgical procedures]. *Z Urol Nephrol*, 73, 279-90.
- REUTER, M. A. 2013. RE: Persönliche Mitteilung an den Verfasser dieser Arbeit im Rahmen einer Hospitation.
- REUTER, M. A. 2015. Die transurethrale Prostatektomie (TURP) nach 1945 in Deutschland und Europa. In: HALLING, T., MOLL, H. F. & FANGERAU, H. (eds.) *Urologie 1945–1990: Entwicklung und Vernetzung der Medizin in beiden deutschen Staaten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- REUTER, M. A., CORREDERA, M., EPPLE, W., UNGEMACH, G., VERGER, M. L. & DIETZ, K. 2008. [Transurethral resection in prostate cancer, a radical procedure. Experience with 1017 cases]. *Arch Esp Urol*, 61, 13-26.
- REUTER, M. A. & DIETZ, K. 2009. Die radikale transurethrale Resektion der Prostata. Eine alternative Operationsmethode zur Behandlung des Prostatakarzinoms. *Urologe A*, 48, 740-7.
- RIZK, J., OUZZANE, A., FLAMAND, V., FANTONI, J. C., PUECH, P., LEROY, X. & VILLERS, A. 2015. [Long term biochemical recurrence free survival after radical prostatectomy for cancer: comparative analysis according to surgical approach and clinicopathological stage]. *Prog Urol*, 25, 157-68.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2008. Krebs in Deutschland 2003/2004, Häufigkeiten und Trends.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010.
- RODER, M. A. 2013. Radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer at Rigshospitalet 1995-2011 - an analysis of surgical and oncological outcome. *Dan Med J*, 60, B4752.
- RODER, M. A., BRASSO, K., CHRISTENSEN, I. J., JOHANSEN, J., LANGKILDE, N. C., HVARNESS, H., CARLSSON, S., JAKOBSEN, H., BORRE, M. & IVERSEN, P. 2014. Survival after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer: a population-based study. *BJU Int*, 113, 541-7.
- ROHDE, J. 1974. Veranstaltete Depressivität. Über strukturelle Effekte von Hospitalisierung auf die psychische Situation des Menschen. *Internist*, 15, 277-282.
- ROHDE, V., WASEM, J. 2007. Heft 36 - Prostataerkrankungen- aus der Reihe "Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Online]. Robert Koch-Institut Available: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10398 [Accessed 16.12.2015].
- ROSOFF, J. S., SAVAGE, S. J. & PRASAD, S. M. 2013. Salvage radical prostatectomy as management of locally recurrent prostate cancer: outcomes and complications. *World J Urol*, 31, 1347-52.
- RÜBBEN, H. 2014. *Uroonkologie : [eBook inside]*, Berlin ; Heidelberg, Springer.

- SAYLOR, P. J. & SMITH, M. R. 2009. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*, 181, 1998-2006; discussion 2007-8.
- SCHIAVINA, R., BORGHESI, M., DABABNEH, H., PULTRONE, C. V., CHESSA, F., CONCETTI, S., GENTILE, G., VAGNONI, V., ROMAGNOLI, D., DELLA MORA, L., RIZZI, S., MARTORANA, G. & BRUNOCILLA, E. 2014. Survival, Continence and Potency (SCP) recovery after radical retropubic prostatectomy: a long-term combined evaluation of surgical outcomes. *Eur J Surg Oncol*, 40, 1716-23.
- SCHMELZ, H.-U., SPARWASSER, C. & WEIDNER, W. 2014. *Facharztwissen Urologie Differenzierte Diagnostik und Therapie*. SpringerLink : Bücher. 3. Aufl. 2014 ed. Berlin, Heidelberg: Springer.
- SCHÜTTLER, J. & GRAPENGETER, M. 2003. *Der Narkosezwischenfall*, Thieme.
- SCHWENK, W., SPIES, C. & MÜLLER, J. M. 2009. *Fast Track in der operativen Medizin*, Springer Berlin Heidelberg.
- SENTÜRK, M., SCHAPS, K. P. W., KESSLER, O., FETZNER, U., KUHNIGK, H., PAQUET, K. J., HERRMANN, U. P., VAY, S., CHO, E. N. & CHRISTOPH, S. 2007. *Das Zweite - kompakt: Allgemeinmedizin, Anästhesie und Intensivmedizin, Arbeits- und Sozialmedizin, Rechtsmedizin*, Springer Berlin Heidelberg.
- SIDOROVA, S. A., SHKOLNIK, M. I., BOGOMOLOV, O. A. & ZHARINOV, G. M. 2015. [Evaluation of survival of prostate cancer patients after transurethral resection of the prostate]. *Vopr Onkol*, 61, 982-5.
- SIEVERT, K. D., HENNENLOTTER, J., LAIBLE, I., AMEND, B., SCHILLING, D., ANASTASIADIS, A., KUEHS, U., NAGELE, U. & STENZL, A. 2008. The periprostatic autonomic nerves--bundle or layer? *Eur Urol*, 54, 1109-16.
- SIEVERT, K. D., HENNENLOTTER, J., LAIBLE, I. A., AMEND, B., NAGELE, U. & STENZL, A. 2009. The commonly performed nerve sparing total prostatectomy does not acknowledge the actual nerve courses. *J Urol*, 181, 1076-81.
- SIMPKIN, A. J., TILLING, K., MARTIN, R. M., LANE, J. A., HAMDY, F. C., HOLMBERG, L., NEAL, D. E., METCALFE, C. & DONOVAN, J. L. 2015. Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*, 67, 993-1005.
- SMITH, J. A., JR., CHAN, R. C., CHANG, S. S., HERRELL, S. D., CLARK, P. E., BAUMGARTNER, R. & COOKSON, M. S. 2007. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol*, 178, 2385-9; discussion 2389-90.
- SÖKELAND, J., SCHULZE, H., RÜBBEN, H. & ALKEN, C.-E. 2008. *Taschenlehrbuch Urologie : 39 Tabellen*, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- SOUBRA, A., ZABELL, J. R., ADEJORO, O. & KONETY, B. R. 2015. Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies. *Clin Genitourin Cancer*, 13, e173-81.

- STATISTISCHES BUNDESAMT. 2015. Durchschnittliche weitere Lebenserwartung nach Altersstufen [Online]. Available: https://http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/Lebenserwartung.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 20.4.2016 2016].
- STEFFENS, J., HOHENFELLNER, R., SCHULZE, H. & LANGEN, P. H. 2013. Komplikationen in der Urologie, Steinkopff.
- STEPHENSON, A. J., KATTAN, M. W., EASTHAM, J. A., DOTAN, Z. A., BIANCO, F. J., JR., LILJA, H. & SCARDINO, P. T. 2006. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 24, 3973-8.
- SUGIHARA, T., YASUNAGA, H., HORIGUCHI, H., MATSUI, H., FUJIMURA, T., NISHIMATSU, H., FUKUHARA, H., KUME, H., CHANGHONG, Y., KATTAN, M. W., FUSHIMI, K. & HOMMA, Y. 2014. Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy: population-based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013. *Cancer Sci*, 105, 1421-6.
- SZOPINSKI, T., NOWICKI, A., ZATURA, F., GOLABEK, T. & CHLOSTA, P. 2014. Novel trends in transrectal ultrasound imaging of prostate gland carcinoma. *J Ultrason*, 14, 306-19.
- TAUBER, R. & JUNG, C. 2015. Urologie in Frage und Antwort : Fragen und Fallgeschichten; [Mündliche Prüfung basiert auf Prüfungsprotokollen], München, Elsevier, Urban & Fischer.
- TEOH, J. Y., CHIU, P. K., CHAN, S. Y., POON, D. M., CHEUNG, H. Y., HOU, S. S. & NG, C. F. 2015. Risk of ischemic stroke after androgen deprivation therapy for prostate cancer in the Chinese population living in Hong Kong. *Jpn J Clin Oncol*, 45, 483-7.
- THOMSEN, F. B., BRASSO, K., KLOTZ, L. H., RODER, M. A., BERG, K. D. & IVERSEN, P. 2014. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 109, 830-5.
- TSAI, H. T., KEATING, N. L., VAN DEN EEDEN, S. K., HAQUE, R., CASSIDY-BUSHROW, A. E., ULCICKAS YOOD, M., SMITH, M. R. & POTOSKY, A. L. 2015. Risk of diabetes among patients receiving primary androgen deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 193, 1956-62.
- TYRRELL, C. J. 1999. Adjuvant and neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 36, 549-58.
- UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN. 2014. Datenaufbereitung [Online]. Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Universitätsklinikum Tübingen. Available: <http://www.medicin.uni-tuebingen.de/Zuweiser/Institute/Klinische+Epidemiologie+und+angewandte+Biometrie/Beratung/Datenaufbereitung.html> [Accessed 28.11.2014 2014].
- VALICENTI, R. K., THOMPSON, I., JR., ALBERTSEN, P., DAVIS, B. J., GOLDENBERG, S. L., WOLF, J. S., SARTOR, O., KLEIN, E., HAHN, C., MICHALSKI, J., ROACH, M., 3RD & FARADAY, M. M. 2013. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86, 822-8.

- WALSH, P. C. 2013. How surgical innovation reduced death and suffering from prostate cancer. *J Craniofac Surg*, 24, 49-50.
- WALSH, P. C. & DONKER, P. J. 1982. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 128, 492-7.
- WILT, T. J., SHAMLIYAN, T. A., TAYLOR, B. C., MACDONALD, R. & KANE, R. L. 2008. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *J Urol*, 180, 820-8; discussion 828-9.
- WINTERMANTEL, E. & HA, S. W. 2009. *Medizintechnik: Life Science Engineering*, Springer Berlin Heidelberg.
- WIRTH, M. & WEISSBAC, L. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V.
- WITTEKIND, C. 2010. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, Weinheim, Wiley-Blackwell.
- WOLFF, R. F., RYDER, S., BOSSI, A., BRIGANTI, A., CROOK, J., HENRY, A., KARNES, J., POTTERS, L., DE REIJKE, T., STONE, N., BURCKHARDT, M., DUFFY, S., WORTHY, G. & KLEIJNEN, J. 2015. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer*, 51, 2345-67.
- XYLINAS, E., DACHE, A. & ROUPRET, M. 2010. Is radical prostatectomy a viable therapeutic option in clinically locally advanced (cT3) prostate cancer? *BJU Int*, 106, 1596-600.
- YOSSEPOWITCH, O., BRIGANTI, A., EASTHAM, J. A., EPSTEIN, J., GRAEFEN, M., MONTIRONI, R. & TOUIJER, K. 2014. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*, 65, 303-13.
- ZWIENER, I., BLETTNER, M. & HOMMEL, G. 2011. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International*, 108, 163-9.

9. Anhang

Anhang 1: Fragebogen der Telefonabfrage

Telefonprotokoll für die Erhebung des Krankheitsverlaufs

ID des Patienten _____ OP-Datum _____ Tübingen / Stuttgart

Bisher erhebbare Historie:

Eigentliches Gespräch:

- I. Aufklärung über die Studie, deren Freiwilligkeit, Angaben zur Person des Befragenden, zum Datenschutz, sowie die Frage nach dem Einverständnis zur Teilnahme.

Dokumentation des Einverständnisses: *Ja* _____ *Nein* _____

Im Falle „*Nein*“: Ende des Gesprächs mit Ausschluss aus Studie.

- II. Im Falle „*Ja*“: Befragung des postoperativen Krankheitsverlaufs:

Wiederanstieg des PSA-Wertes nach erfolgter Operation?

Nein _____ *Ja* _____ Datum: _____

- III. Sind im Verlauf des Krankheitsgeschehens bei Ihnen Metastasen aufgetreten?

Nein _____ *Ja* _____ Datum: _____ Lokalisation: _____

- IV. Haben Sie im Verlauf der Krankheit eine Hormontherapie, eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie erhalten?

Nein _____ *Ja* _____ Datum: _____ (evt. mehrfach)

Im Falle Bestrahlung: Salvage-Radiatio oder Radiatio bei R1-Resektion?

Dank für die Teilnahme

Gesprächsende

10. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Urologie Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl (Ärztlicher Direktor Urologische Klinik Tübingen) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Christian Schwentner (Cherarzt Urologische Klinik Diakonieklinikum Stuttgart), PD Dr. med. Tilman Tödenhöfer (Oberarzt Universitätsklinik für Urologie Tübingen), Dipl. Biologe Jörg Hennenlotter (Leiter Labor Uro-Onkologie Universitätsklinik für Urologie Tübingen), cand. med. Christoph Engmann (Doktorand Universitätsklinik für Urologie Tübingen) und Dr. med. Matthias Reuter (Ärztlicher Leiter Reuter-Klinik Urologie Stuttgart).

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über eine Datenbank von Frau Trilling (Medizinische Informatikerin Tumorzentrum CCC Tübingen - Stuttgart) und eine Datenbank von Dr. med. Matthias Reuter.

Bei der Erstellung der Datenbank und Erhebung der Nachbeobachtung habe ich mit Herrn cand. med. Christoph Engmann im Rahmen eines Forschungsprojektes zu gleichen Teilen zusammengearbeitet.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Anleitung durch Dr. med. Tilman Tödenhöfer, eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Dipl. Biologe Jörg Hennenlotter und PD Dr. med. Tilman Tödenhöfer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den

11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl für die freundliche Überlassung des Themas, des Arbeitsplatzes und der Mittel dieser Dissertation sowie für die Übernahme ihrer Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Schwentner danke ich für seine Betreuung und Beratung in vielen Stationen dieser Arbeit.

Dr. med. Matthias Reuter danke ich für seine Zusammenarbeit, die Überlassung der Akten seiner Patienten und Zurverfügungstellung einer entsprechenden Infrastruktur sowie für die Einführung in seine Operationsmethode.

Herrn PD Dr. med. Tilman Todenhöfer danke ich für die jahrelange Betreuung dieser Arbeit und das regelmäßige Einbringen seines besonderen Fachwissens.

Außerordentlicher und großer Dank gilt Dipl. Biologe Jörg Hennenlotter, der mir trotz vielfältiger anderer Aufgaben durch seine Betreuung, Rat, Hilfestellung und Feedback die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht hat.

Ich möchte mich außerdem bei meinem Forschungspartner Christoph Engmann für über Jahre dauernde Zusammenarbeit und Austausch herzlich bedanken.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. phil. Günter Bielemeier für treue orthographische Dienste aussprechen.

Den Patienten und ihren Angehörigen sei für die Beantwortung meiner Fragen in den vielen freundlichen Telefongesprächen in besonderem Maße gedankt. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Mein innerster Dank gilt meinen Eltern Andrea Maier-Sall und Norbert Schwaiger, die mich über mein Studium und diese Dissertation hinaus ununterbrochen mit Rat, Verständnis und Vertrauen in meinen Lebensweg begleiten. Ihre Unterstützung ist mir unvergesslich und unaufwiegar.