

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
Direktor: Universitäts- Prof. Dr. P. Fornara

**Zytokinmuster bei Patienten mit radikaler Prostatektomie  
-Vergleich zwischen laparoskopischer und offener Operationstechnik**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades / Doktor med.  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Götze

geboren am 09. August 1983 in Lichtenstein

Gutachter: Prof. Dr. med. P. Fornara  
Prof. Dr. med. U. Rebmann  
Prof. Dr. med. J.-U. Stolzenburg

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 01.02.2011

Datum der Verteidigung: 27.10.2011

## **Meinen Großeltern: Anni und Erich Kunz**

## **Referat**

Diese Untersuchungen dienen der Beschreibung der Minimalinvasivität der IRPVE (laparoskopischen radikalen Prostatektomie) im Vergleich zur oRPVE (offenen radikalen Prostatektomie) bei Betrachtung systemischer immunologischer Reaktionen anhand von Akute Phase Proteinen und Zytokinen. Die 196 Patienten wurden ohne Randomisierung in eine 96 Patienten umfassende laparoskopisch operierte und 83 Patienten umfassende offen operierte Gruppe eingeteilt. Um den Verlauf der Entzündungsreaktion zu betrachten, wurde zu zuvor determinierten Zeitpunkten, Blut entnommen und die darin enthaltene Konzentration an CRP, SAA, IL-6 und IL-10 mittels Laboranalyse bestimmt. Eine Auswertung beider Gruppen erfolgte über eine Mittelwertanalyse/Mittelwertvergleich sowie Signifikanztestung mittels T-Test. Hinsichtlich beeinflussender und nicht beeinflussender Faktoren waren die Untersuchungsgruppen äquivalent. Die Verlaufsanalyse der immunologischen Parameter zeigte einen postoperativen Anstieg von CRP, SAA und IL-6 in beiden Operationsgruppen. Im Verlauf von IL-10 zeigte sich keine Änderung, weshalb IL-10 als ungeeigneter Parameter zur Detektion der systemischen Reaktion in dieser Betrachtung eingestuft wurde. Innerhalb der Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Ausschüttung der Mediatoren. Damit konnte kein Vorteil der IRPVE gegenüber der oRPVE hinsichtlich der Entzündungsreaktion festgestellt werden. Die Minimalinvasivität der IRPVE konnte nicht bestätigt werden und die Vorteile der Laparoskopie gegenüber der offenen Operation in der Prostatachirurgie sind zu prüfen.

Götze, Franziska: Zytokinmuster bei Patienten mit radikaler Prostatektomie -Vergleich zwischen laparoskopischer und offener Operationstechnik, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie, Diss., 76 Seiten, 2011

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

APP	Akute Phase Proteine
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DD	Differenzialdiagnose
DRU	Digital-rektale Tastuntersuchung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
h	Stunde
HDR	high dose rate
HRPCA	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
HWI	Harnwegsinfekt
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KI	Kontraindikationen
LDR	low dose rate
IRPVE	laparoskopische radikale Prostatektomie
min	Minuten
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NW	Nebenwirkungen
oRPVE	offene radikale Prostatektomie
OP	Operation
p.o.	postoperativ
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RPVE	Radikale Prostatektomie
SAA	Serum- Amyloid - A
TGF	Zytokine transformierender Wachstumsfaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
TRUS	transrektaler Ultraschall

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Allgemeine Einführung .....	1
1.2	Prostatakarzinom .....	2
1.2.1	Klinische Manifestation.....	5
1.2.2	Diagnostik.....	6
1.2.3	Therapieoptionen.....	9
1.3	Radikale Prostatektomie .....	13
1.3.1	Extraperitoneale laparoskopische RPVE.....	13
1.3.2	Retropubisch offene RPVE .....	15
1.4	Systemische Inflammation .....	15
1.4.1	C-reaktives Protein .....	17
1.4.2	Serum Amyloid A.....	17
1.4.3	Interleukin-6 .....	18
1.4.4	Interleukin-10 .....	18
2	Material und Methoden .....	20
2.1	Rekrutierung .....	20
2.2	Einschlusskriterien .....	20
2.3	Ausschlusskriterien.....	21
2.4	Datenerfassung .....	23
2.4.1	Klinische Daten/Tumorformel.....	23
2.4.2	Immunologische Daten.....	23
2.5	Bestimmungsmethodik .....	24
2.6	Untersuchungsdesign.....	25
2.7	Statistische Verfahren.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Auswertung der klinischen Daten .....	28
3.1.1	Alter .....	28
3.1.2	Gesamt-PSA-Wert.....	28
3.1.3	Prostatagröße .....	29
3.1.4	Operationsdauer.....	30
3.2	Auswertung der Tumorformel.....	31
3.2.1	TNM-Klassifikation .....	31
3.2.2	Histopathologisches Grading.....	32

3.2.3	Gleason-Score.....	33
3.2.4	N-Stadium.....	35
3.3	Auswertung der immunologischen Daten .....	35
3.3.1	IL-6 .....	35
3.3.2	IL-10 .....	37
3.3.3	CRP .....	38
3.3.4	SAA .....	39
3.3.5	Gesamt-PSA-Wert.....	41
3.3.6	T-Stadien .....	44
3.3.7	Prostatavolumen .....	48
4	Diskussion .....	52
4.1	Vergleichbarkeit .....	52
4.2	Perioperative Mortalität und Outcome .....	53
4.3	Immunologische Parameter .....	55
4.4	Aktuelle Datenlage .....	57
4.5	Ausblick.....	59
5	Zusammenfassung .....	61
6	Thesen.....	63
7	Anhang .....	64
7.1	Blutentnahmeprotokoll .....	64
7.2	IL-6 Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten .....	65
7.3	IL-6 Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten.....	65
7.4	IL-10 Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten .....	66
7.5	IL-10 Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten.....	66
7.6	CRP-Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten.....	67
7.7	CRP Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten .....	67
7.8	SAA-Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten .....	68
7.9	SAA Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten.....	68
8	Literaturverzeichnis .....	69
9	Abbildungsverzeichnis .....	75
10	Tabellenverzeichnis .....	76

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeine Einführung**

In der operativen Medizin sucht man schon seit langem nach Möglichkeiten, die Invasivität und damit die Beeinträchtigung des Organismus zu reduzieren. 1910 führte der Schwede Jacobaeus erstmals eine diagnostische Laparoskopie beim Menschen durch. In den folgenden Jahren wurde die Laparoskopie vor allem von den Gynäkologen genutzt und verfeinert. [ 58 ]

In der Urologie hielt die Laparoskopie 1991 Einzug. Clayman führte die erste laparoskopische Nierenentfernung durch. 1992 folgte die erste RPVE durch Schüssler. In den Folgejahren wechselte sich Begeisterung, Verschmähung und Wiederbelebung im Kreise der Urologen ab. War man 1996 noch der Meinung, dass eine IRPVE nicht machbar sei, so fand Ende der 1990er Jahre ein Umdenken statt. Gaston und Guillonnetau etablierten 1998 die IRPVE als standardmäßigen Eingriff. 2001 etablierte die RPVE die Laparoskopie in der Urologie. Aber auch viele andere Operationen wurden und werden routinemäßig laparoskopisch durchgeführt: Nierenbeckenplastik, Nierentumorenukleation oder –excision mit Nieren(-teil) entfernung und andere Operationen maligner und benigner Erkrankungen. Mehr als die Hälfte aller urologischen Eingriffe wird mittlerweile laparoskopisch operiert. Die aktuellste Neuerung in der Laparoskopie sind roboter-assistierte Operationen. Mit diesem System (Da Vinci) wird dreidimensionale Sicht, 360° Instrumentenfreiheit und höhere Präzision erzielt. [ 58 ]

Mit der Einführung der Minimalinvasivität soll der Organismus weniger in seiner Integrität gestört werden, wodurch die Selbstheilungskräfte schneller mobilisiert werden und eine adjuvante Therapie zeitiger eingeleitet werden kann.

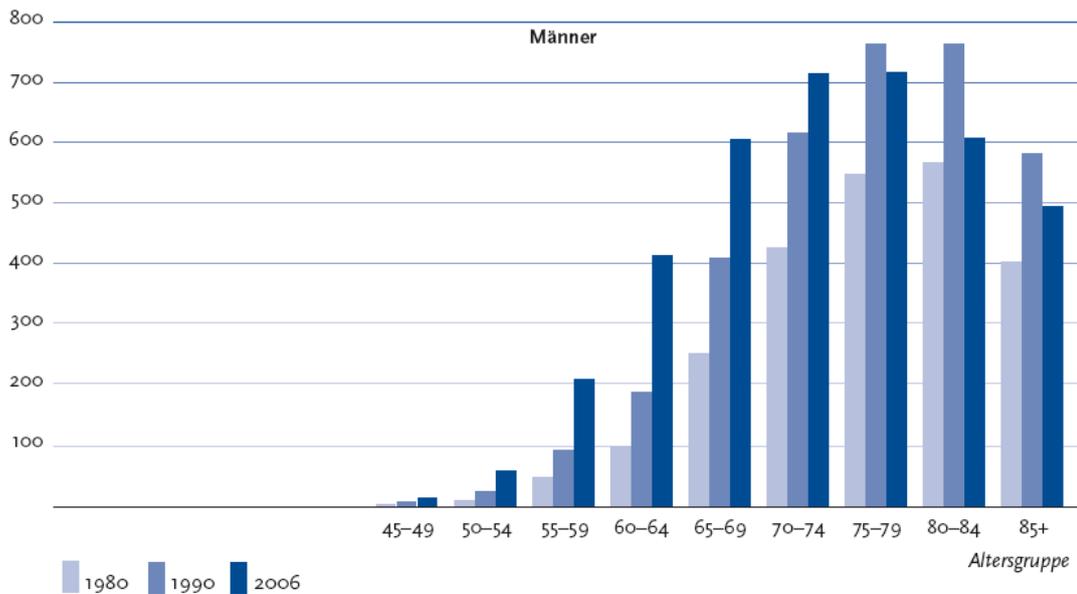
Bisher durchgeführte Studien belegen, dass die laparoskopische Operationstechnik ein besseres Outcome für den Patienten bedeutet. Sie repräsentiert sich durch geringere Blutverluste, bessere kosmetische Resultate, kürzere Krankenhausliegezeiten und geringeren Schmerzmittelverbrauch, sowie vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des onkologischen Outcome. [ 8 , 31 ]

## 1.2 Prostatakarzinom

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um eine Erkrankung, die vor allem im höheren Alter (mittleres Erkrankungsalter 69 Jahre) diagnostiziert wird und unter den malignen Erkrankungen des Mannes mit einer Häufigkeit von 26 % die am häufigsten diagnostizierte Neubildung darstellt. Die Detektionsrate ist seit 1980 dank der Einführung von Früherkennungsmaßnahmen deutlich angestiegen. [ 43 ] Ein kurativer Therapieansatz ist nur in organbegrenztem Stadium möglich. Außerdem profitieren nur die Patienten von einer Therapie, deren Mindestlebenserwartung bei 10-15 Lebensjahren liegt und die keinen latenten/insignifikanten Tumor aufweisen (ein Tumor der zu Lebzeiten keine Beeinträchtigung hervorruft). Deshalb zielt die Früherkennungsuntersuchung auf Patienten mit lokal begrenztem Tumor, Lebenserwartung von 10-15 Jahren und nicht latentem Tumor ab. Die relativen 5-Jahres Überlebensraten liegen in Deutschland zwischen 83% - 94%. [ 19 ]

In der Ätiologie des Prostatakarzinoms spielen viele Faktoren eine Rolle. Vor allem bei jungen Betroffenen wird eine genetische Prädisposition in Betracht gezogen, aber auch hormonelle Faktoren, Infektionskrankheiten, Übergewicht, fett- und kalorienreiche Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen werden als Faktoren diskutiert. Eine unzureichende Aufnahme von Vitamin E, sowie Selen werden als prokanzerogene Faktoren angesehen. Das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken verdoppelt sich, wenn ein Verwandter ersten Grades daran erkrankt ist. Sind mindestens 2 Verwandte ersten Grades betroffen, so liegt das Erkrankungsrisiko 5-11mal so hoch wie in der Normalbevölkerung. Eine erbliche Variante liegt nur dann vor, wenn minimal zwei Verwandte im Alter von  $\leq 55$  Lebensjahren erkrankt oder  $\geq 3$  Angehörige betroffen sind. [ 29 , 59 ] Die Inzidenz nimmt mit zunehmendem Alter zu, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Siehe dazu Abb. 1. [ 43 ]

Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen nimmt das Prostatakarzinom mit 10,4% den dritten Rang ein. Der Verlauf der Erkrankung ist vom Stadium zum Erkrankungszeitpunkt und vom Tumorgrading abhängig.



**Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 1980, 1990, 2006 [ 43 ]**

pro 100.000

Statistik des Deutschen Krebsregisters, Robert-Koch-Institut, Berlin

Das Grading wird durch die Ähnlichkeit oder Abweichung zur normalen Drüsenarchitektur bestimmt. Dabei müssen mindestens 5% der Biopsieprobe von dem Muster betroffen sein, um Berücksichtigung zu finden. Patienten mit histologisch gut differenzierten Karzinomen (G1) haben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 93%, mit dem Grading G2 von 84% und mit dem Grading G3 von 51%. Die 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit G3 Tumoren beträgt 26%, weshalb man bei dieser Gruppe mit der Therapie nicht zuwarten sollte. (Siehe Tabelle 1)

**Tabelle 1: Histopathologisches Grading [ 44 ]**

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gleason 2-4 gut differenziert, leichte Anaplasie
G2	Gleason 5-6 mäßig differenziert, mäßige Anaplasie
G3-4	Gleason 7-10 schlecht differenziert/undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie

Die Prostata als drüsiges Organ wird in mehrere Zonen unterteilt. Der Ursprung des Prostatakarzinoms ist vor allem in der peripheren Zone der Vorsteherdrüse lokalisiert. In

lediglich 10% der Fälle entwickelt sich ein Prostatakarzinom aus der Übergangszone, in der vor allem die BPH lokalisiert ist. Aus der zentralen Zone entspringen nur sehr selten Prostatakarzinome. In 98% der Fälle entstehen die Karzinome aus dem Drüsenepithel, so genannte Adenokarzinome. Es finden sich nur sehr selten Plattenepithelkarzinome oder Übergangsepithelkarzinome. Adenokarzinome treten in der Regel multifokal auf und werden in die 4 folgenden Malignitätsgrade entsprechend der TNM- Klassifikation eingeteilt (siehe Tabelle 2). [ 29 , 59 ]

**Tabelle 2: T- Stadium- Primärtumor [ 44 ]**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Primärtumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	T1a Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger als 5% des Resektionsgewebes
	T1b Inzidenteller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes
	T1c Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Primärtumor begrenzt auf Prostata
	T2a Tumor infiltriert $\leq 50\%$ eines Seitenlappens
	T2b Tumor infiltriert $>50\%$ eines Seitenlappens
	T2c Tumor infiltriert beide Seitenlappen
T3	Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
	T3a Ein- oder/und beidseitige Ausbreitung über die Kapsel hinaus
	T3b Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Primärtumor infiltriert benachbarte Strukturen (wie Blasenhal, Sphincter anus externus, Rektum, Beckenwand, Levator - Muskulatur) oder ist fixiert

Eine nodale Metastasierung erfolgt zunächst in die Fossa obturatoria, weshalb diese Lymphknoten beim Staging als Indikatoren genutzt werden. Die lymphogene Streuung tritt meist vor der hämatogenen Metastasierung auf, welche bevorzugt in das Skelettsystem erfolgt. Eine der TNM- Klassifikation entsprechende Einteilung des lymphogenen Befalls ist in Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 4 beschreibt die Verteilung der Fernmetastasen anhand der TNM- Klassifikation. [ 44 ]

**Tabelle 3: N- Regionäre Lymphknoten [ 44 ]**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für den Befall der regionären Lymphknoten
N1	Regionärer Lymphknotenbefall

**Tabelle 4: M-Fernmetastasen [ 44 ]**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a Extraregionärer Lymphknotenbefall
	M1b Knochenmetastasen
	M1c Andere Manifestation

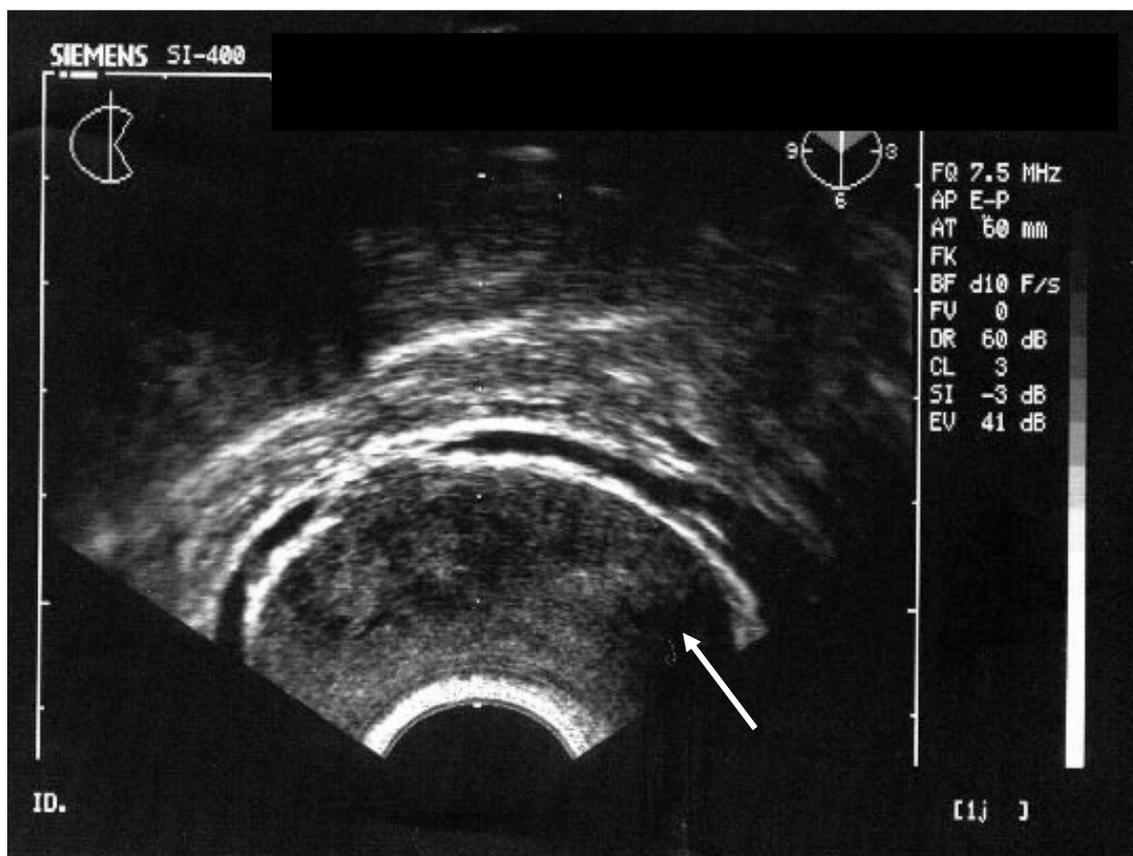
### 1.2.1 Klinische Manifestation

Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkranken, sind nicht selten asymptomatisch. Da der Tumor zumeist in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert ist, kommt es im Gegensatz zur meist zentral lokalisierten BPH zu keiner obstruktiven Komponente und der damit einhergehenden Beschwerdesymptomatik. Hämaturie oder Harnverhalt treten nur selten auf. Viele Patienten werden durch B-Symptomatik auffällig, die sich durch Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Gewichtsverlust von >10% Körpergewicht in den letzten 6 Monaten, Nachtschweiß, Fieber >38°C, Übelkeit und Erbrechen charakterisiert.

Wiederum kommt es bei einigen Patienten auf Grund von Metastasierung zu einer Beschwerdesymptomatik. Diese äußert sich vor allem in Knochenschmerzen. Die häufigste Detektion findet im Rahmen der Screeninguntersuchungen statt. [ 29 , 59 ]

### 1.2.2 Diagnostik

Zur Diagnosesicherung eines Prostatakarzinoms werden verschiedene Verfahren angewendet. Zu Beginn steht immer die Anamnese und klinische Untersuchung. Die digital-rektale Tastuntersuchung (DRU) dient der Grobabschätzung der lokalen Tumorausdehnung. Die nächste Stufe der Diagnostik besteht im Transrektalen Ultraschall (TRUS). Hier stellen sich Karzinome echoarm dar (DD zu Prostatitis und Artefakten schwierig). Siehe dazu Abb. 2.



**Abbildung 2: Darstellung eines echoarmen Areals, bei dem sich nach Biopsie histologisch ein Prostatakarzinom fand (TRUS). (siehe Pfeil)**

Ebenfalls zur Basisdiagnostik zählt die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata spezifisches Antigen). Das ausschließlich in der Prostata gebildete Glykoprotein, eine Serinprotease, dient der Verflüssigung des Samens, der ohne PSA koagulieren würde. 70-90% der Protease sind im Serum an einen Proteaseinhibitor gebunden, die übrigen

10-30% liegen in freier, nicht gebundener Form vor. Sowohl nichtmalignes, hyperplastisches als auch malignes Prostatagewebe sezerniert PSA. [ 54 ]

Der Serum PSA-Wert kann mittels Radio- oder Enzymimmunoassay bestimmt werden. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,04 ng/ml. Eine Erhöhung des Wertes kommt unter anderem bei BPH und Prostatakarzinom vor, wobei die Erhöhung beim Karzinom wesentlich deutlicher ausgeprägt ist und sich vor allem auf die gebundene Form der Protease bezieht. Aus diesem Grund ist ein Vergleich zwischen freier und gebundener Form zur Detektierung von Karzinomen von großer diagnostischer Bedeutung. Hier gilt der Quotient aus freiem PSA zum gesamten PSA < 20% als valider Parameter. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Alter, Drüsengröße und Gesamt- PSA-Konzentration wurden altersabhängige cut- off Werte für das Serum- PSA festgelegt. [ 40 ]

**Tabelle 5: Altersabhängige cut- off Werte des Serum- PSA [ 40 ]**

(Oesterling et al.)

Alter (Lebensjahr)	PSA-Obergrenze (ng/ml)
< 50	< 2,5
50-59	< 3,5
60-69	< 4,5
> 70	< 6,5

Generell gilt ein Gesamt-PSA größer 4 ng/ml als malignomverdächtig. Mit einer Sensitivität von ca. 75% und einer Spezifität von ca. 40% werden Karzinome identifiziert. Ein Gesamt-PSA größer 10 ng/ml schließt eine benigne Ursache nahezu aus. Bei höheren Werten muss eine Organüberschreitung in Betracht gezogen werden. [ 40 , 54 ]

Um die Spezifität des PSA-Wertes zu verbessern, kann man die Anstiegsgeschwindigkeit bezogen auf ein Lebensjahr bestimmen. Alle PSA Erhöhungen >0,75 ng/ml gelten als malignomverdächtig. Eine Korrelation zwischen Serum- PSA und Tumorgröße/~stadium ist gegeben, wobei im Einzelfall nicht vom PSA-Wert auf das Tumorstadium geschlossen werden kann. Wie eine Studie von Loeb et al. mit 681 Patienten und Serien- PSA-Wert Bestimmungen über 5 Jahre zeigte, besteht ein Zusammenhang zwischen PSA-Wert Anstiegsgeschwindigkeit/~höhe und Grading/Aggressivität des Karzinoms. [ 36 ]

Eine weitere Bedeutung des Wertes liegt in der Verlaufskontrolle. Mit einer Halbwertszeit von 2-3 Tagen sollte der Gesamt-PSA bei kurativer Therapie nach 4-8 Wochen unter die Nachweisgrenze fallen. Bei Tumorbestrahlung kommt es ebenfalls zu einem Abfall des PSA, dieser fällt allerdings deutlich langsamer aus. Bei antiandrogener Therapie kann der PSA sehr schnell absinken, was aber nicht mit der Tumorreduktion korrelieren muss, da auch die benignen Anteile durch Androgenentzug an der Bildung der Protease gehindert werden. Die Bestimmung dient der Prognose des Krankheitsverlaufs der betroffenen Patienten. Bei Werten  $>0,1$  ng/ml muss an einen Resttumor oder Metastasen gedacht werden. Kommt es nach kurativer Therapie zu einem erneuten Anstieg des Serum- PSA - Wertes, sollte ein Lokal- bzw. systemisches Rezidiv in Betracht gezogen werden. Dabei kann anhand der Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes, dem Zeitraum zwischen Primärtherapie und der primären Histopathologie auf die Art des Rezidivs geschlossen werden. Schneller Anstieg nach kurzem Intervall und primär schlecht differenziertem Grading weisen auf einen systemischen Progress hin. [ 8, 24 ]

Da die Tumore sehr langsam wachsen und oft asymptomatisch sind, werden ab dem 50. Lebensjahr Routinekontrollen empfohlen. In aktuellen Empfehlungen wird darüber diskutiert, das Screeningalter auf Patienten im Alter von 40 Lebensjahren mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren herunter zu setzen. PSA-Werte  $< 2$  ng/ml sollten in einem Abstand von 2 Jahren kontrolliert werden, anderenfalls sollte eine erneute Kontrolle innerhalb von einem Jahr erfolgen. In diesem Zusammenhang hat die 1988 stattgehabte Einführung des PSA-Wertes als Screening-Parameter maßgeblich zur Früherkennung von Karzinompatienten beigetragen. [ 51 , 54 ]

Die sonographiegestützte systematische Mehrfachbiopsie aus geometrisch definierten Arealen in der peripheren Zone der Prostata dient der histologischen Beweisführung des entnommenen Gewebes. Sie soll bei Patienten mit folgenden Kriterien Anwendung finden. PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml bei erstmaliger Konsultation, karzinomverdächtiges Ergebnis bei DRU und auffälligem PSA-Wert Anstieg bei gleicher Bestimmungsmethodik. Bei der Stanzbiopsie sollen unter Antibiotikaschutz 10-12 Gewebezyylinder entnommen werden. In einigen Zentren werden so genannte Saturationsbiopsien mit einer hohen Anzahl an Gewebeentnahmen durchgeführt. Als generelle Empfehlung gilt, die Übergangszone in der ersten Biopsieserie auszusparen. Eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten wird bei High Grade PIN, Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP) und suspektem PSA-Wert bzw. ansteigendem PSA-Wert-Verlauf empfohlen. [ 8 , 24 ]

Hinsichtlich der Prognose bzw. Behandlungsempfehlung kann ein CT zur Erkennung von Metastasen angefertigt werden. Auch die Durchführung einer Skelettszintigraphie ist bei symptomatischen Patienten mit Knochenschmerzen und/oder PSA-Werten  $\geq 20\text{ng/ml}$  indiziert. [ 27 ]

### 1.2.3 Therapieoptionen

Die Therapie richtet sich nach dem Alter, den Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, dem bioptisch gesicherten histologischen Grading und dem PSA-Wert. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die möglichen Therapieverfahren.

**Tabelle 6: Überblick über die Therapieoptionen des Prostatakarzinoms**

Active Surveillance
Adjuvante Therapie
Hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie
Hormontherapie
Kryochirurgische Ablation
Neoadjuvante Therapie
Palliative Versorgung
Radikale Prostatektomie
Strahlentherapie
Transperineale Brachytherapie
Watchful Waiting

Alle Tumore im Stadium T1a, Gleason-Score  $\leq 6$ , PSA  $< 0,15\text{ ng/ml}$  bedürfen zunächst keiner Therapie, sondern einer gezielten Nachbeobachtung mittels regelmäßiger PSA-Wert Kontrollen und im Verlauf erneut durchgeführten Biopsien. Diese Therapiemöglichkeit wird als **Active Surveillance** bezeichnet und sollte auch bei Patienten im Stadium T1c-T2a und einer Lebenserwartung  $< 10$  Jahre ab Diagnose und solchen, bei denen in weniger als 3 Zylindern Veränderungen der Drüsenzellen vorlagen, angewendet werden. [ 32 ]

Damit wird ein besseres Gleichgewicht zwischen den zu erwartenden Nebenwirkungen unter Therapie und äquivalentem Outcome ohne Therapie bzw. später durchgeführter kurativer Therapie erzielt. Roemeling veröffentlichte 2006 Daten von 1014 Patienten mit Prostata-Ca in oben genanntem Stadium. 46,4% der Männer wurden einer RPVE unterzogen, 31,1% bestrahlt und nur 293 der eigentlich empfohlenen „Active Surveillance“ Therapie zugeführt. Dies liegt vor allem daran, dass sowohl Betroffene als auch behandelnde Ärzte dem abwartenden Verhalten mit Skepsis gegenüber stehen. [ 47 ]

**Watchful Waiting** wird bei Karzinompatienten in höherem Lebensalter und bei Multimorbidität angewendet. Der Start der Therapie soll hierbei erst bei symptomatischen Patienten begonnen werden, da Begleiterkrankungen als limitierender Faktor anzusehen sind.

Die **radikale Prostatektomie** wird bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen im Stadium T1b, T1c, T2a, T2b, T2c und Tumoren im Stadium T3 N0 M0 mit kurativer Zielsetzung empfohlen. Dabei kann zwischen folgenden Operationsmethoden unterschieden werden: oRPVE, IRPVE bzw. roboter- assistierte RPVE. [ 13 , 30 ] Ebenfalls angeraten wird das operative Vorgehen bei allen Patienten unter 60 Lebensjahren bei bioptisch gesichertem Karzinom. Patienten mit einem Karzinom des klinischen Stadiums T3 sollten im Vorfeld über die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsprogresses sowie über die Möglichkeit eines positiven, nicht tumorfreien Absetzungsrandes und den daraus resultierenden Therapieoptionen aufgeklärt werden.

Die **Hormontherapie** als primäres Behandlungskonzept beim Prostatakarzinom wird als dauerhafter Hormonentzug im Sinne einer chirurgischen Orchiektomie oder medikamentöser Kastration mittels GnRH-Analoga bzw. GnRH-Antagonisten durchgeführt. Alternativ können auch intermittierende Androgenblockaden erfolgen. Zur totalen Androgenblockade wird eine Kombinationstherapie mit Antiandrogenen angewendet. Bei maximaler Androgenblockade zusätzlich Gabe von 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern.



- high-risk Prostatakarzinom, Bestrahlung mit steigender Dosis >75Gy und zusätzlicher neoadjuvanter und adjuvanter antiandrogener Therapie

Bei Patienten mit PSA <10 ng/ml, bioptisch gesichertem Gleason-Score ≤6, T1c-T2a, N0, M0, Drüsengröße <40 ml, ohne nachweisbare Kontraindikation wie obstruktive Miktionsbeschwerden oder entzündliche Veränderung des Rektums, findet die Transperineale Brachytherapie Anwendung. Ebenso eingesetzt wird dieses Therapiekonzept bei intermediate und high-risk Patienten, in Studien auch bei low-risk Prostatakarzinomkranken in Kombination mit Strahlentherapie. Das Einbringen der I-125- bzw. P-103 –Seeds geschieht unter Ultraschallkontrolle. Dabei handelt es sich um eine LDR-Technik. Die Installation der Strahlenquelle mittels Hohlnadeln wird bei der HDR-Brachytherapie durchgeführt. Dies findet bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko zusätzlich zur perkutanen RTx Anwendung. Die Einstrahlung höherer Dosen wird dadurch ermöglicht. Als eine häufige Nebenwirkung dieser Therapieform ist die Harninkontinenz (bis zu 20%) zu erwähnen. [ 5 , 48 ]

Die **Neoadjuvante Therapie** etablierte sich bereits vor einigen Jahrzehnten und stellt sich in der präoperativen Therapie als Monotherapie durch LHRH- Agonisten oder in Kombination mit Androgenblockade dar. [ 3, 4, 28 ] Bisher konnte kein Langzeitvorteil bei kombinierter neoadjuvanter Hormontherapie und chirurgischer Versorgung gegenüber alleiniger RPVE gesichert werden. Dies soll in aktuell laufenden Studien herausgefunden werden. Generell wird eine neoadjuvante Therapie nicht mehr empfohlen.

Die Einleitung der **adjuvanten Therapie** erfolgt nach Beurteilung biologischer und pathologischer Faktoren. Positive Schnittländer postoperativ, Metastasen (auch Mikrometastasen), PSA-Wert Anstieg im Verlauf oder auftretende B-Symptomatik gelten als Indikatoren für eine adjuvante Hormontherapie in Abhängigkeit vom pT- Stadium. Dabei muss auf NW der Therapie geachtet werden. Die adjuvante Hormontherapie hat sich in mehreren Studien positiv auf die Progressrate ausgewirkt. Es gibt noch keine Studien zu den Langzeitergebnissen hinsichtlich der Überlebensdauer. [ 4 ] Das HRPCA ist definiert als ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms, welches unter Hormontherapie PSA-Wert Anstiege um 5 ng/dl aufweist. Hier sollte zunächst eine sekundäre Hormontherapie erfolgen, da trotz niedrigen Androgenspiegels ein aktiver Androgenrezeptorstatus vorliegen kann. [ 49 , 52] Eine Anwendung der Chemotherapeutika erfolgt dabei vor allem bei HRPCA, welche unter Testosteronspiegel im Kastrationsbereich konsekutive PSA

Anstiege aufweisen, bei asymptomatischen, ausgedehnten Metastasen oder auch bei symptomatischen Metastasen. [ 42 , 56 , 61 ]

Als weitere Therapieoptionen sind die **kryochirurgische Ablation** sowie die **hochintensive fokussierte Ultraschalltherapie** zu nennen. [ 24 ]

Die **Palliative Versorgung** im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung zur Schmerzbekämpfung, psychologischen Betreuung und sozialen Unterstützung verbleibt als Behandlungskonzept für Patienten meist im metastasierten Stadium, bei denen alle Therapieoptionen im Hinblick auf eine kurative Behandlung ausgeschöpft wurden oder bei Verweigerung weiterer Therapien. [ 48 ]

### **1.3 Radikale Prostatektomie**

Unter einer RPVE versteht man die Entfernung der gesamten Vorsteherdrüse mit den Samenblasen und anschließender Anastomose zwischen membranöser Harnröhre und dem Blasen Hals. Eine Lymphadenektomie ist bei PSA-Werten  $> 10$  ng/ml oder bei schlechten präoperativen prognostischen Ausgangswerten erforderlich. [ 43 ]

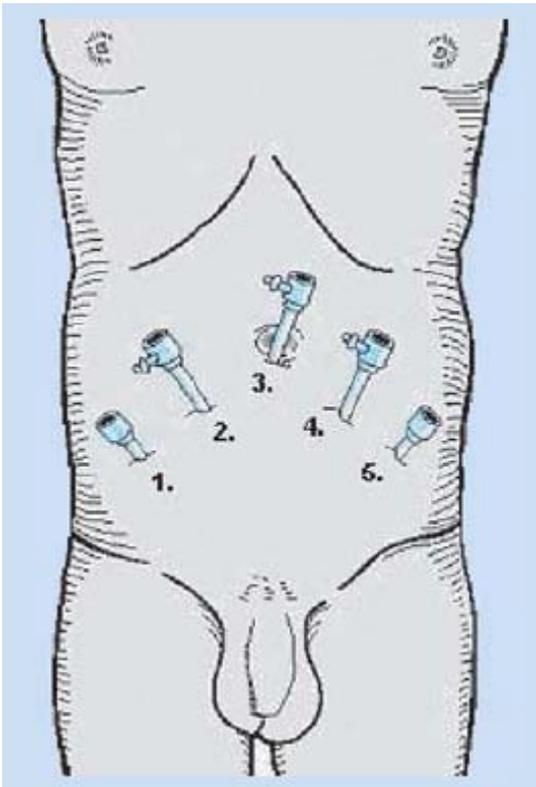
Häufigste Komplikationen mit unterschiedlichen Inzidenzen sind Harninkontinenz, Impotenz, Harnröhrenstrikturen oder Harnröhrenleckagen sowie Rektumverletzungen. Die RPVE kann in retropubisch offener, laparoskopischer und perinealer Technik sowie roboter-assistiert durchgeführt werden. Man kann einseitig oder beidseitig nerverhaltend vorgehen, in Abhängigkeit von Tumorstadium und Gleason-Score.

Bei adipösen Patienten, bei Patienten ohne Vernarbungen durch Voroperationen im Operationsgebiet und großer Prostata hat die Laparoskopie durch den extraperitonealen Zugang Vorteile. [ 37 ]

#### **1.3.1 Extraperitoneale laparoskopische RPVE**

Bei der laparoskopischen Technik werden zunächst die Trokare gesetzt. Der Kamera Port wird infraumbilical, subfascial in  $0^\circ$  Rückenlage des Patienten platziert. Nach Einbringen des Ports wird  $CO_2$  insuffliert. Die weiteren Arbeits- und Haltetrokare werden im  $90^\circ$  Winkel zur Bauchdecke, mit genügend Abstand zueinander und geringem Abstand zu dem zu operierenden Organ (15-20 cm) unter Sicht in die Bauchdecke eingebracht (siehe Abb.3). Bei Operationen im kleinen Becken wird eine Kopftieflagerung, die so genannte

Trendelenburglagerung empfohlen. Bei der IRPVE der eigenen Untersuchung wurde grundsätzlich extraperitoneal vorgegangen. Nach Einbringung der Trokare erfolgt bei hohem PSA-Wert ( $>10\text{ng/ml}$ ) stets eine pelvine Lymphadenektomie. Im nächsten Schritt wird die endopelvine Faszie dargestellt. In Abhängigkeit der Nerverhaltung wird bei der nicht nerverhaltenden Operation die beidseitige Inzision der Faszie durchgeführt. Im Folgeschritt wird die Ligierung des Plexus Santorini vorgenommen. Danach wird der Blasen Hals dargestellt, die Blase eröffnet, direkt am Blasen Hals die Samenbläschen sowie die Ductus deferentes unter Schonung des Blasenbodens nach distal frei präpariert und ligiert. Es wird fortgefahren mit der Durchtrennung der Denonvillier'schen Faszie sowie der Prostatapedikeldarstellung und Durchtrennung eben dieser. Daraufhin erfolgt die Darstellung der membranösen Harnröhre und Durchtrennung dieser von ventral. Die Anastomose zwischen Harnblase und Harnröhre wird durch mindestens 6 Einzelknopfnähte hergestellt. Im Anschluss erfolgt die Bergung des Präparates durch den Organbergebeutel. [ 18 , 37 ]



**Abbildung 3: Platzierung der Trokare für Eingriffe im kleinen Becken [ 37 ]**

Trokare 1, 2, 4 und 5 sind Arbeitstrokare (5-12mm), Trokar 3 für die Kamera (12mm)

Standardisierte Lagerung und Trokarplatzierung für laparoskopische Eingriffe in der Urologie

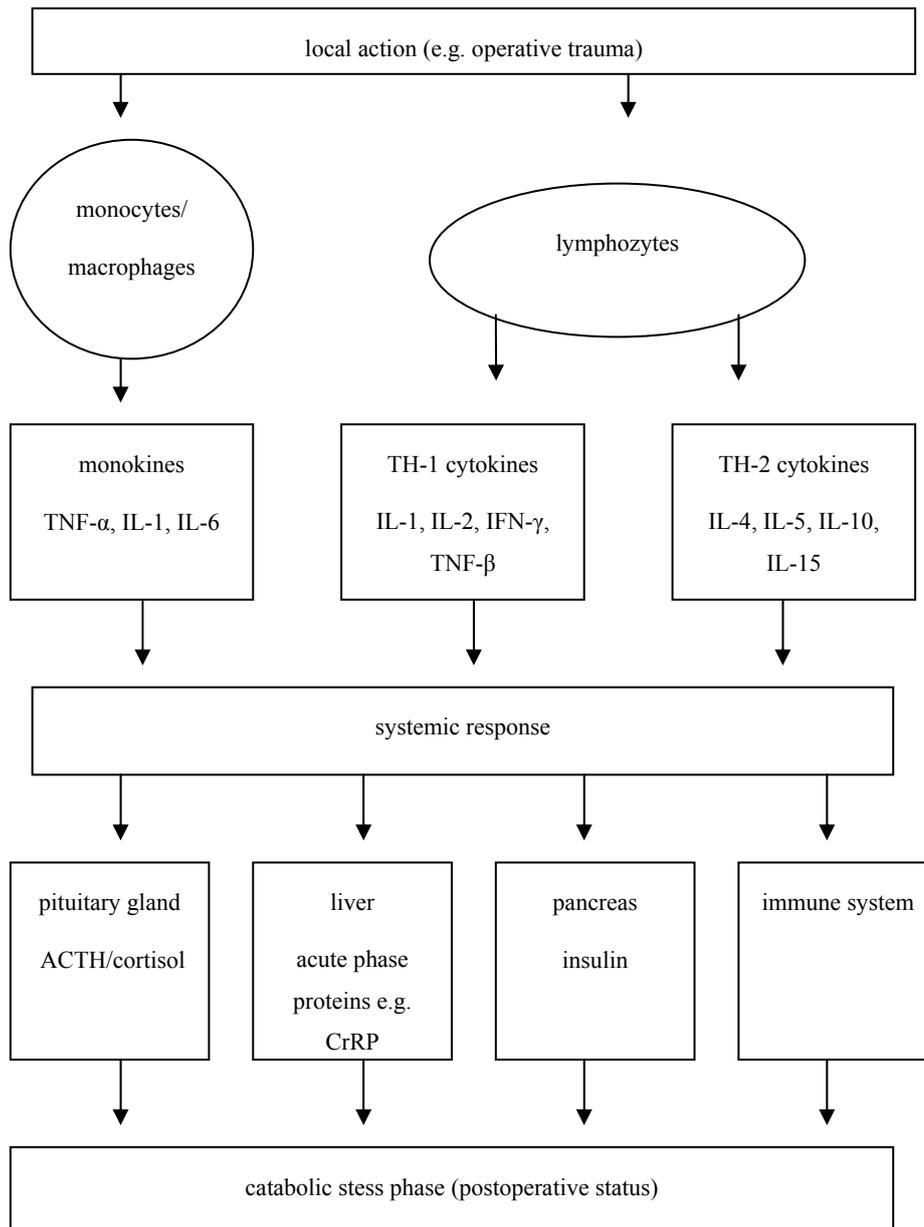
### **1.3.2 Retropubisch offene RPVE**

Technik nach Walsh

Nach der Durchführung der Durchtrennung der Faszie des Musculus abdominis externus wird auch bei dieser Operationstechnik entsprechend der prognostischen Faktoren zunächst eine pelvine Lymphadenektomie vorgenommen. Daraufhin erfolgt die beidseitige Inzision der endopelvinen Faszie. Im nun folgenden Schritt wird der Plexus Santorini dargestellt und umstochen. Danach wird die Präparation des Apex der Prostata mit Darstellung der Harnröhre und anschließend aufsteigender Entwicklung der Drüse durch Abpräparation vom Rektum durchgeführt. Es schließt sich die Durchtrennung der Harnröhre an. Im Folgeschritt werden die Samenbläschen und die Ampulle des Ductus deferentis dargestellt und nach distal abgesetzt. 5-6 Anastomosennähte dienen der Reanastomosierung zwischen Harnblase und Harnröhre. [ 18 ]

## **1.4 Systemische Inflammation**

Eine systemische Inflammation ist eine Abwehrreaktion des Organismus auf Reize mit dem Ziel, das auslösende Agens und seine Folgen zu beseitigen. Operationen, Infektionen, Verbrennungen, Gewebeeinfarke, Krebs sowie Verletzungen mit physikalischen oder chemischen Noxen stellen adäquate Auslöser für eine Entzündung dar. Entzündungsreaktionen werden von verschiedenen Faktoren gesteuert. Dazu gehören unter anderem Zytokine, APP (Akute Phase Proteine), das Komplementsystem, Chemokine und Proteasen. Die Inflammation kann lokal begrenzt bleiben oder sich systemisch ausbreiten. Rührt die Reaktion von einem stattgehabten Unfalltrauma her, so wirkt sich die Ausschüttung der Mediatoren positiv auf die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen aus. Die durch eine elektive OP hervorgerufene immunologische Reaktion soll im Vergleich dazu so gering wie möglich gehalten werden. [ 6 , 17 ]



**Abbildung 4: Gleichgewicht zwischen lokaler und systemischer Reaktion [ 17 ]**

Fornara et al., Eur Urol 37 (2000)

Zytokine dienen als Immunmodulatoren und beeinflussen die Funktion und Gen-Expression ihrer Zielzellen, in dem sie sich an Oberflächenmoleküle ihrer Zielzellen binden. Damit beeinflussen sie sowohl die spezifische Immunantwort als auch die unspezifische Entzündungsantwort. Des Weiteren induzieren sie die Akute Phase Antwort. Durch Zytokine kommt es zur Entstehung von Fieber. Sie wirken modulatorisch auf Chemotaxis, Hämatopoese und Tumorprogression und –regression. Die traditionelle Einteilung der Zytokine erfolgt in 4 Gruppen: Interleukine, Interferone, TNF und

hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Darüber hinaus zählen weitere Botenstoffe in die Gruppe der Zytokine, diese können aber nicht in die oben genannten Gruppen eingeordnet werden. [ 6 ]

APP stellen eine Gruppe heterogener, multifunktionseller bioaktiver Proteine dar, die im Serum als Antwort auf entzündliche oder anderweitige Gewebeverletzungen ansteigen. Zytokine steuern ihre Produktion. Durch diese Proteine wird die unspezifische Immunantwort durch gewebeprotective Substanzen und entzündliche Effektoren unterstützt. Zu den Akute Phase Proteinen zählt u.a. CRP, SAA, Haptoglobin, Protease-Inhibitoren, Gerinnungsproteine und metallbindende Proteine. [ 6 ]

#### **1.4.1 C-reaktives Protein**

Hierbei handelt es sich um ein APP, das in der Leber synthetisiert und zur Gruppe der Pentraxine gezählt wird. Die Erstbeschreibung erfolgte 1930 durch Tillet und Francis im Serum von Pneumoniepatienten. Die Produktion dieses APP wird durch IL-6 veranlasst, welches wiederum durch IL-1 und TNF  $\alpha$  reguliert und die Serumkonzentration hauptsächlich durch die de novo Synthese bestimmt. Der Referenzbereich liegt zwischen 0,068-8,2 mg/l, die Halbwertszeit liegt bei 19h. Ein Konzentrationsanstieg im Serum ist auf Entzündungsreaktionen zurückzuführen und korreliert mit dem Anstieg anderer Entzündungsparameter wie Fibrinogen und dem von-Willebrand-Faktor. CRP seinerseits aktiviert die Bildung des Tissue factors und die Komplementaktivierung. Dies wird als Ursache der erhöhten CRP Konzentration bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gesehen. Die Bedeutung des CRP liegt damit sowohl in der klinischen Diagnostik als auch in der Verlaufsbeurteilung von Entzündungsreaktionen. Aber auch zur Bestimmung von Autoimmunerkrankungen, Gewebenekrosen und malignen Tumoren kann CRP als Indikator herangezogen werden. Dabei wird eine moderate Erhöhung des APP beobachtet. Bei einem akuten Ereignis, wie zum Beispiel einem Trauma, steigt die CRP-Konzentration im Plasma nach 6 h an und erreicht den Maximalwert nach 48h, wobei die Höhe des CRP-Wertes mit der Entzündungsaktivität korreliert. Hier können CRP Anstiege auf das 100fache des Normwertes (5 mg/l) beobachtet werden. [ 38 , 60 ]

#### **1.4.2 Serum Amyloid A**

Unter SAA versteht man ein APP, das in der Leber, aktivierten Makrophagen und Fibroblasten gebildet wird und als Apolipoprotein im Plasma in gebundener Form an HDL, LDL und VLDL vorliegt. Der Anstieg des APP wird durch IL-1, IL-6 und TNF  $\alpha$  im

Rahmen einer Entzündungsreaktion vermittelt. Der Referenzbereich des SAA liegt in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode bei  $< 10\text{mg/l}$ . Die Markerfunktion des SAA bezieht sich vor allem auf Entzündungsreaktionen und Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen sowie zur Amyloidoseabklärung. Vor allem in der Früherkennung von Rejektionskrisen nach Nierentransplantationen liegt die Bedeutung des Apolipoproteins. Bei Entzündungsreaktionen kommt es 8h nach Entzündungsbeginn zu einem Anstieg des SAA. Dabei wird der Referenzbereich 5mal schneller überschritten als beim CRP. In Akutsituationen kann sich die Serumkonzentration bis auf das 2000fache erhöhen. Damit eignet sich das SAA zur Detektion von immunologischen Reaktionen durch die ausgeprägte Reaktion auch in Frühphasen von Akute Phase Antworten. Durch die im Vergleich zum CRP wesentlich schnellere Abbaurrate (Halbwertszeit 75min) erklärt sich die deutlich präzisere Abbildung des Verlaufs der Entzündungsreaktion. [ 1 , 60 ]

#### **1.4.3 Interleukin-6**

Das zur Gruppe der Zytokine zählende IL-6 gehört zu den Entzündungsmarkern und kann als Verlaufsparemeter bei Trauma, Sepsis, neonataler Sepsis und Herzinsuffizienz herangezogen werden. Es dient als Bindeglied zwischen angeborener und erworbener Immunität. Der Referenzbereich im Plasma liegt bei  $<10\text{ pg/ml}$ . IL-6 wird von Immunzellen (vor allem Makrophagen und Monozyten) sowie nicht-immunologischen Zellen, wie Endothel- und Epithelzellen synthetisiert. Die immunologischen Zellen reagieren bereits 6h nach Entzündungsbeginn mit erhöhter Zytokinproduktion, während die nicht-immunologischen Zellen vor allem nach Gewebehypoxie und Trauma große Mengen an IL-6 ausschütten. Deshalb hat IL-6 in der Frühdiagnostik einer Entzündung (reagiert schneller als CRP) und zur Abschätzung von Organschäden Bedeutung. Eine stark erhöhte Serumkonzentration wird vor allem bei schweren systemischen Infektionen beobachtet. Diese Eigenschaft nutzt man in der Verlaufsbetrachtung septischer Patienten. Die Ausscheidung des Zytokins erfolgt über die Leber und Niere, bei einer Halbwertszeit im Minutenbereich. Eine weitere Eigenschaft des Zytokins ist die Aktivierung der Produktion von APP und Lymphozyten. [ 15 , 43 ]

#### **1.4.4 Interleukin-10**

Das ebenfalls in die Gruppe der Zytokine zählende IL-10 wird von T-Helfer-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Makrophagen synthetisiert und reguliert die Produktion der proinflammatorischen Mediatoren, IL-1, IL-2, IL-6, nach unten und unterdrückt die

Produktion von T-Helferzellen Typ 1. Damit gehört das Interleukin neben TGF- $\beta$  in die Gruppe der Antiinflammatorischen Mediatoren. Es schützt den Körper vor der Selbstzerstörung durch überschießende Entzündungsreaktion. Der Referenzwert liegt bei <9,1 pg/ml. IL-10 ist ein bedeutender Verlaufsparemeter bei bakterieller Sepsis, Rheumatoider Arthritis und Psoriasis. [ 22 , 43 ]

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der stationär aufgenommenen Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der MLU begann im April 2003 und endete im Januar 2007. In diesem Zeitraum wurden 226 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Alle teilnehmenden Patienten wurden über die Vorgehensweise und Inhalte der Untersuchung zur Ermittlung der immunologischen Reaktion des Organismus bei der oRPVE versus IRPVE aufgeklärt. Die Sicherung des bei den Patienten diagnostizierten Prostatakarzinoms erfolgte durch Prostatastanzbiospie. Mittels TNM Klassifikation, histopathologischem Grading und Gleason-Score konnte eine stadiengerechte Einteilung der Karzinompatienten vorgenommen werden. Diese Klassifizierung erfolgte zum Teil im eigenen Haus, teilweise aber auch von externen Urologen/Pathologen, die die Patienten zur weiteren Behandlung überwiesen. Der präoperative PSA-Wert wurde bestimmt. Zur Bestimmung der Konzentration der Entzündungsparameter erfolgte intraoperativ und postoperativ, an 10 festgelegten Zeitpunkten die Entnahme von 2 Serumröhrchen mit jeweils 4,5 ml Blut. Die Analyse wurde im Zentrallabor und Forschungslabor der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Die RPVE des Prostatakarzinoms erfolgte laparoskopisch extraperitoneal oder offen retropubisch, bei streng extraperitonealem Vorgehen. Postoperativ wurde die Größe der Vorsteherdrüse und das pathologische Staging im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg bestimmt.

### **2.2 Einschlusskriterien**

Die Teilnahme an den vorgestellten Untersuchungen erfolgte auf freiwilliger Basis. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die diagnostizierten Tumore dem Stadium pT2 entsprachen, der durch die Biopsie gesicherte Gleason Score bei  $\leq 7$  lag, das histopathologische Grading  $< G3$  betrug. Der intern festgelegte cut-off Wert des Gesamt-PSA lag bei 3,7 ng/ml (alle Patienten, deren PSA-Wert  $\geq 3,7$  ng/ml und Lebensalter  $> 50$ . Lebensjahr galten als malignomverdächtig). Ein cut-off Wert von 3,0 ng/ml galt für alle Patienten, die das 50. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten. Die Höchstgrenze des Gesamt-PSA-Wertes lag bei  $\leq 10$  ng/ml (nur in Ausnahmefällen wurde ein Gesamt-PSA-

Wert bis 40 ng/ml akzeptiert. Dabei wurde auf die gleichmäßige Verteilung in beiden Gruppen geachtet).

Die Zuteilung zu der laparoskopischen beziehungsweise offenen Operationstechnik erfolgte nach Rücksprache mit dem Patienten bzw. bei Multimorbidität nach Entscheidung des Operateurs. Es gab keine Kriterien, nach denen die Patienten den jeweiligen Gruppen zugeordnet wurden.

In der IRPVE Gruppe befanden sich zunächst 120 Patienten. Fünfzehn Patienten wurden wegen präoperativ oder postoperativ ermitteltem Gleason-Score  $>7$ , TNM-Klassifikation  $\geq pT3$ , histopathologischen Grading  $>G3$  ausgeschlossen. Drei Patienten entfielen, da sie die Blutentnahme verweigerten oder eine Blutabnahme wegen schlechter Venenverhältnisse nicht möglich war. Bei zwei Patienten kam es postoperativ zu unklaren Entzündungen, was einen Ausschluss erforderte. Zwei weitere Patienten entfielen auf Grund von diagnostizierter Colitis ulcerosa/chronischer Darmliden. Wiederum zwei Patienten wurden aus der Untersuchung herausgenommen, da intraoperativ von der laparoskopischen Operationstechnik hin zur offenen Operationstechnik gewechselt werden musste. So verblieben in der laparoskopischen Gruppe Ergebnisse von 96 verwertbaren Teilnehmern.

Aus der oRPVE Gruppe, die zunächst aus 106 Patienten bestand, mussten zwanzig Patienten wegen histopathologisch nachgewiesenen höheren Tumorstadiums ausgeschlossen werden. Drei weitere Patienten entfielen auf Grund von verweigerter Blutentnahme, multipler Karzinome und ergebnisbeeinflussender Autoimmunkrankheit. 83 Patienten bildeten die offen operierte Gruppe.

Daraus ergab sich eine Untersuchungspopulation von insgesamt 179 Patienten.

### **2.3 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterium galt das Vorliegen von Multimorbidität oder wenn der Patient mindestens 3 Karzinomerkrankungen in der Vorgeschichte aufwies. Wenn es sich bei dem Ergebnis der präoperativen Prostatastanzbiopsie um einen Tumor im Stadium T3 handelte, kam es zum Ausschluss. Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus oder nachweisbarer Metastasierung wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden alle Patienten, die eine schwere Entzündung nach stattgehabter Prostatabiopsie, Prostatitis oder Nitrit positivem HWI aufwiesen zu einem späteren, entzündungsfreien Zeitpunkt behandelt. Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, wie maligner Hypertonie wurden nicht laparoskopisch operiert.

**Tabelle 8: Untersuchungspopulation**

	<b>226 Patienten Untersuchungspopulation</b>	
120 Patienten IRPVE		106 Patienten oRPVE
Anzahl	Ausschlussgrund	Anzahl
2	Konversion	
15	Tumorstadium	20
3	Blutentnahme verweigert/ nicht möglich	1
2	Unklare Entzündung	
2	Chron. Darmerkrankung	
	Autoimmunerkrankung	1
	Multiple Karzinome	1
96 Patienten IRPVE		83 Patienten oRPVE
	<b>179 Patienten Untersuchungspopulation</b>	

## **2.4 Datenerfassung**

Die Erfassung der Daten erfolgte auf der Grundlage der Patientenakten und mittels eines festgelegten Blutentnahmeprotokolls. (siehe Anlage 7.1)

### **2.4.1 Klinische Daten/Tumorformel**

Alle klinischen Daten wurden aus den Patientenakten bezogen. Dort waren alle Angaben bezüglich des Patientenalters, vorhandener relevanter Vorerkrankungen, Operationen etc. vermerkt.

Aus den Patientenakten konnten ebenfalls alle Daten, die sich auf das Tumorstadium beziehen, entnommen werden. Dies betrifft die TNM-Klassifikation, den Gleason-Score und das histopathologische Grading. Die daraus resultierenden Datensätze beziehen sich sowohl auf das präoperative Staging mittels Prostatastanzbiopsie als auch auf den postoperativen histologischen Befund. Dazu zählt auch die Messung der Drüsengröße inklusive Samenbläschen in Gramm. Die vom Pathologischen Institut der MLU erstellten Daten bezüglich des Lymphknotenstatus, der entnommenen Wächterlymphknoten und der Zustand der Absetzungsränder wurden ebenfalls in den Akten aufgeführt. Bei vier Patienten wurde kein histopathologisches Grading übermittelt. Dabei entfielen drei Patienten auf die laparoskopisch operierte Gruppe und ein Patient auf die offen operierte Gruppe.

Aus dem Operationsprotokoll, das in den Patientenakten hinterlegt war, konnte die OP-Dauer entnommen werden.

### **2.4.2 Immunologische Daten**

Zur intra- und postoperativen Bestimmung der Entzündungsparameter wurde ein Zeitprotokoll mit Entnahmezeiten entwickelt. Dabei wurde zunächst festgelegt, dass zwei Serumröhrchen mit jeweils 4,5 ml Blut zu 10 festgelegten Zeitpunkten von den Schwestern der urologischen Stationen entnommen und zur weiteren Verarbeitung ins Labor geschickt werden sollen.

T1 und T2 waren intraoperative Blutentnahmen. T1 wurde während des Hautschnitts bei oRPVE beziehungsweise während Trokarplatzierung bei IRPVE entnommen. T2 wurde nach der Schaffung der Anastomose zwischen Harnröhre und Harnblase entnommen.

Alle weiteren Blutentnahmen T3-T10 fanden postoperativ statt. Siehe dazu Tabelle 9.

**Tabelle 9: Blutentnahmeprotokoll**

<b>Blutentnahme</b>	<b>Zeitpunkt</b>
T1	nach Trokarplatzierung/Hautschnitt
T2	nach Anastomose
T3	6h p.o.
T4	12h p.o.
T5	24h p.o.
T6	36h p.o.
T7	48h p.o.
T8	72h p.o.
T9	96h p.o.
T10	120h p.o.

## **2.5 Bestimmungsmethodik**

Nachdem die Serumröhrchen zu den definierten Zeitpunkten auf Station entnommen waren, wurden diese ins Labor verbracht.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte frühestens nach 30min, damit von einer absoluten Gerinnung ausgegangen werden konnte. Im Anschluss daran wurden die Proben bei 3500U/min zentrifugiert. Die obere Phase wurde abgenommen. Die gewonnene Menge wurde aliquotiert und bei -180°C eingefroren. Das Zeitfenster dieser Arbeitsschritte betrug maximal 8h. Die Proben wurden dabei stets nach allgemein anerkannten und standardisierten Richtlinien vorsichtig behandelt, da es sich bei den zu ermittelten Parametern um instabile Moleküle handelt.

### Bestimmung der Interleukinkonzentration

Zur Bestimmung der Interleukinkonzentration wurde die aliquotierte Menge der gewonnenen Probe (jeweils 100 µg Serum) im Forschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der MLU Halle Wittenberg maximal ein Mal aufgetaut und mittels sequentiellm Immun- Assay im IMMULITE/IMMULITE 1000 entsprechend der

Herstellerunterweisung ermittelt [ Diagnostic Products, Corporation DPC Biermann GmbH, 61231 Bad Nauheim, Germany ]. Das enzymmarkierte immunometrische Festphasen – Chemilumineszenz - Assay (ELISA) kann mit Hilfe einer enzymvermittelten Reaktion die Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörpern aufzeigen. Dabei trägt eine mit Anti-IL-6- bzw. Anti-IL-10- Antikörpern (monoklonale Maus- Ak) versehene Polystyrolkugel den 1. Antikörper. Zur Ausbildung eines Sandwich-Komplexes wird ein 2. Antikörper (IL-6: polyklonal, Schaf; IL-10: monoklonal, Maus) hinzu gegeben. Der angegebene Messbereich für die untersuchten Interleukine endet bei 1000 pg/ml.

Referenzwert beim gesunden Erwachsenen: - für IL-6 <6 pg/ml  
- für IL-10 <10 pg/ml.

In den Herstellerangaben wird darauf verwiesen, dass durch im Humanserum enthaltene heterophile AK Interferenzerscheinungen und damit Ergebnisverfälschungen auftreten können.

#### Bestimmung der APP

Die Bestimmung von SAA und CRP erfolgte durch turbidimetry im Zentrallabor der MLU Halle-Wittenberg [ Behringwerke, Marburg, Deutschland ]. Dies geschieht durch Messung des Streulichtes, welches in Abhängigkeit der SAA-Konzentration im Serum ausgesendet wird. Grundprinzip ist die Bildung von Aggregaten zwischen den mit Antikörpern gegen humanes SAA beladene Polystyrol - Partikeln und dem im Serum enthaltenen SAA. An diesen Verbindungen wird dann das eingestrahlte Licht gebrochen.

Referenzwert beim gesunden Erwachsenen: - für CRP <5 mg/l.  
- für SAA <6,5 mg/l.

## **2.6 Untersuchungsdesign**

Zunächst wurde die IRPVE mit der oRPVE hinsichtlich der Strukturgleichheit der klinischen Daten betrachtet. Hierfür wurden Median-/Mittelwertvergleiche zwischen den beiden Gruppen bezogen auf das Alter, den Gesamt-PSA-Wert, die Drüsengröße und die OP-Dauer durchgeführt. Der Vergleich des erfassten Status der Lymphknoten bzw. der Absetzungsrän der erfolgte durch Prozentverteilung zwischen den beiden ermittelten Gruppen.

Da es sich um eine nicht randomisierte Untersuchung handelte, wurden die Patienten ohne zuvor definiertes Vergabeschema in die Therapiegruppen eingeordnet. Die Zuteilung auf die Untersuchungsgruppen erfolgte nach Rücksprache mit dem Patienten ohne Selektion hinsichtlich prognostischer Merkmale. Auf Grund der Anzahl der untersuchten Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die Faktoren, die einen prognostischen Einfluss nehmen, in beiden Gruppen gleich verteilt sind. In den Faktoren, die keinerlei prognostische Bedeutung aufweisen, können sich die Patienten unterscheiden. Damit wird eine Vergleichbarkeit/ Austauschbarkeit des Patientenkollektives angenommen.

Das Hauptzielkriterium lag im Nachweis der vorhandenen oder nicht vorhandenen geringeren Ausprägung der Entzündungsreaktion des Organismus anhand von IL6, IL10, CRP und SAA bei minimalinvasiver Operationstechnik. Um dies festzustellen, wurde der Verlauf der immunologischen Parameter über definierte Zeitpunkte betrachtet und zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Außerdem erfolgte eine Betrachtung und Diskussion der T-stadienabhängigen Ausprägung der Entzündungsreaktion. Um dies zu ermöglichen erfolgte eine Zuteilung der Patienten der beiden Operationstechniken in zwei Untergruppen. Die erste Untergruppe setzte sich aus Patienten, die ein T-Stadium  $\leq T2b$  aufwiesen, zusammen. Die zweite Untergruppe bestand aus Patienten, die ein TNM-Stadium  $>T2b$  aufwiesen. Danach wurde der Verlauf der Entzündungsreaktion in den nun definierten vier Gruppen betrachtet und verglichen. Neben der stadienabhängigen Ausprägung der Entzündungsreaktion wurde die immunologische Reaktion unter Einbeziehung des Gesamt-PSA-Wertes analysiert. Zur Durchführung dieser Betrachtung wurden die Patienten der offenen bzw. laparoskopischen Technik erneut in Untergruppen eingeteilt. Die jeweiligen Untergruppen ergaben sich aus der Medianwertanalyse des PSA bezogen auf die gesamte Untersuchungsgruppe. Lag der Gesamt-PSA-Wert bei  $\leq 6,9$  ng/ml wurden die Patienten der ersten Untergruppe zugeordnet, lag der Gesamt-PSA-Wert bei  $>6,9$  ng/ml entfielen die Patienten auf die zweite Untergruppe. Eine weitere Untergruppenbeurteilung erfolgte anhand des Verlaufs der Entzündung bei Miteinbeziehung der Prostatagröße in g. Dafür wurde das Patientenkollektiv sowohl in der laparoskopisch als auch in der offen operierten Gruppe in eine Untergruppe mit Prostatagröße  $\leq 49$ g und eine Untergruppe  $>49$ g gegliedert. Die Betrachtung der 4 Untergruppen soll die Abhängigkeit der Entzündungsreaktion von der Größe der Drüse widerlegen bzw. bestätigen.

## 2.7 Statistische Verfahren

Die Berechnung der Ergebnisse der statistischen Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm „Statistical Package for Social Science“ (SPSS, Version 11) erstellt. Bei der Darstellung von Mittel-/Medianwerten, Standardabweichungen, Minimum, Maximum, Perzentile und für die Errechnung von Häufigkeits- und Prozentverteilungen wurden Verfahren der deskriptiven Statistik genutzt. Die Signifikanztestung erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben bzw. Einfaktorielle ANOVA. Dabei wurde ein Signifikanzniveau  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angenommen. Grafiken wurden über die Ausgabefunktion Grafik mit entsprechenden Grafikmöglichkeiten erstellt. Mit Hilfe von Microsoft Excel erfolgte die Erstellung der Tabellenausgaben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Auswertung der klinischen Daten

#### 3.1.1 Alter

Zunächst wurde die Altersverteilung in den beiden Gruppen betrachtet. In der IRPVE lag der Mittelwert des Alters bei 63,35 Jahren mit einer Standardabweichung von 5,48 Jahren. Der Mittelwert in der oRPVE lag bei 63,55 Jahren mit 5,67 Jahren Standardabweichung. Der jüngste Patient war in der laparoskopisch operierten Gruppe 46 Jahre und 49 Jahre in der anderen Gruppe. Das Alter des ältesten Patienten in der oRPVE betrug 75 Jahre, in der IRPVE 76 Jahre. Damit ergab sich eine Spannweite in der IRPVE von 30 Jahren, in der offen operierten Gruppe von 26 Jahren.

**Tabelle 10: Altersvergleich**

Alter in Jahren	IRPVE (N=96)	oRPVE (N=83)
Bis 50	2	1
51-55	5	8
56-60	21	13
61-65	34	31
66-70	27	17
71-75	6	13
76-80	1	-
Mittelwert	63,35 (5,48) Jahre	63,55 (5,67) Jahre
Minimum	46	49
Maximum	76	75

#### 3.1.2 Gesamt-PSA-Wert

Bei der Betrachtung des Gesamt-PSA-Wertes ergab sich für die IRPVE ein Medianwert von 6,8 ng/ml mit 5,9 ng/ml Standardabweichung. 7,0 ng/ml wurde als Medianwert in der Vergleichsgruppe ermittelt. Hier betrug die Standardabweichung 6,6 ng/ml. Der niedrigste präoperative PSA-Wert fand sich in der IRPVE mit 3,3 ng/ml. Der geringste PSA-Wert in der oRPVE betrug 3,6 ng/ml. Die Spannweite lag bei 33,7 ng/ml in der laparoskopisch

operierten Gruppe. Demnach lag der maximale Gesamt-PSA-Wert bei 37,0 ng/ml. In der Vergleichsgruppe ergab sich eine Spannweite von 31,7 ng/ml mit einem maximalen PSA-Wert von 35,3 ng/ml.

In der oRPVE lag bei 23 Patienten der Gesamt-PSA-Wert über 10 ng/ml. In der laparoskopisch operierten Gruppe fand sich ein Gesamt-PSA-Wert größer 10 ng/ml bei 18 Patienten. 1 Patient der laparoskopisch operierten Technik lag unter dem klinik-internen cut-off- Wert des Gesamt- PSA im Serum. Hier fand sich ein PSA-Wert von 3,3 ng/ml. Der Patient war 68 Jahre und man muss davon ausgehen, dass die klinische Symptomatik zur weiterführenden Diagnostik nach Karzinomsicherung zur Operation geführt hat.

**Tabelle 11: Vergleich der Gesamt- PSA-Werte**

<b>Gesamt -PSA in ng/ml</b>	<b>Laparoskopisch operiert (N=93)</b>	<b>Offen operiert (N=75)</b>
3,1-6	38	29
6,1-8	25	13
8,1-10	12	10
>10,0	18	23
<b>Median</b>	<b>6,8 (5,9) ng/ml</b>	<b>7,0 (6,6) ng/ml</b>
<b>Minimum</b>	<b>3,3</b>	<b>3,6</b>
<b>Maximum</b>	<b>37</b>	<b>35</b>

### **3.1.3 Prostatagröße**

Das Volumen der Prostata inklusive Samenbläschen betrug in der IRPVE bei 48g ( $\pm 14,09$ g). Dieser Medianwert lag in der oRPVE bei 50g ( $\pm 21,82$ g).

Das kleinste Gewicht in der oRPVE lag bei 22g, die größte Drüse hatte eine Masse von 135g. In der Vergleichsgruppe betrug das Minimum 21g und das Maximum 93 g. Daraus resultierte eine Spannweite von 113g in der offen operierten Gruppe und 72g in der laparoskopisch operierten Gruppe.

**Tabelle 12: Vergleich der Prostatagröße**

Prostatavolumen in g	IRPVE (N=91)	oRPVE (N=67)
20-39	17	19
40-59	50	30
60-79	21	11
80-99	3	4
100-119	.	2
120-139	.	1
Median	48 (14,09) g	50 (21,82) g
Minimum	21	22
Maximum	93	135

### 3.1.4 Operationsdauer

Um die Operationsdauer zu vergleichen, wurden die Medianwerte ermittelt. In der IRPVE lag die durchschnittliche OP-Dauer bei 175 min ( $\pm 35,4$  min). 122 min ( $\pm 27,2$  min) dauerte eine OP in der oRPVE. Die insgesamt längere OP Zeit resultierte aus der durchgeführten Lymphadenektomie. In der laparoskopischen Technik wurden einige Lehroperationen durchgeführt und bisher nicht laparoskopisch aktive Operateure in die Technik eingeführt. Durch diese Lernkurven war die längere OP-Dauer der IRPVE zu erklären.

**Tabelle 13: Vergleich der Operationsdauer**

OP-Dauer in Minuten	IRPVE (N=93)	oRPVE (N=73)
50-100	.	15
101-150	23	44
151-200	49	13
201-250	21	1
Median	175,0 (35,4) min	122 (27,2) min
Minimum	112	68
Maximum	249	210

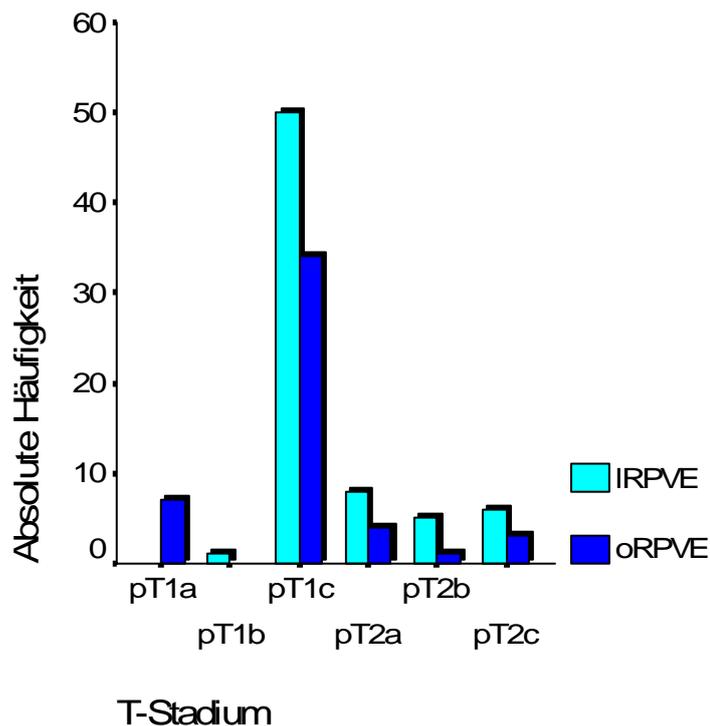
## 3.2 Auswertung der Tumorformel

### 3.2.1 TNM-Klassifikation

Bei der Betrachtung der TNM-Klassifikation nach UICC 2002 [ 44 ] ergab sich in der IRPVE ein durch 10-fach-Biopsie ermitteltes medianes T-Stadium pT 1c und ein postoperatives Stadium pT 2c. Die Stadienverteilung in der oRPVE war ähnlich. Das T-Stadium lag präoperativ bei pT 1c und postoperativ bei pT 2c. Postoperativ lagen in der offen operierten Gruppe 12 Patienten über der Grenze für den Studieneinschluss (Tumorstadium pT3 a/b). In der IRPVE war dies bei 5 Patienten der Fall. Die Fehlzahlen im präoperativen Staging kamen vor allem durch extern gestanzte Patienten zustande.

**Tabelle 14: Vergleich der T-Stadien zwischen oRPVE und IRPVE**

TNM-Klassifikation	IRPVE bioptisch (N=70)	IRPVE histologisch (N=95)	oRPVE bioptisch (N=49)	oRPVE histologisch (N=82)
pT1a			7	
pT1b	1			
pT1c	50		34	
pT2a	8	10	4	14
pT2b	5	6	1	7
pT2c	6	74	3	49
pT3a	.	3		7
pT3b	.	2		5
Median	pT 1c	pT2c	pT1c	pT2c



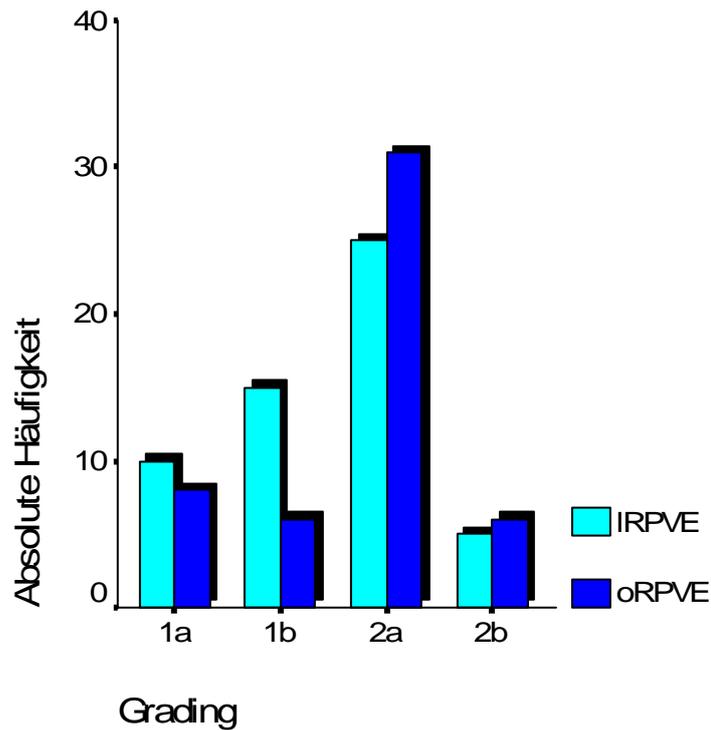
**Abbildung 5: T-Stadium bezogener präoperativer Vergleich zwischen beiden Gruppen**

### 3.2.2 Histopathologisches Grading

Die Betrachtung des histopathologischen Grading ergab in der oRPVE ein medianes Stadium G2a. Die IRPVE wies prä- und postoperativ ebenfalls ein Stadium G2a im Median auf.

**Tabelle 15: Vergleich des Grading zwischen oRPVE und IRPVE**

Grading	IRPVE bioptisch (N=55)	IRPVE histologisch (N=59)	oRPVE bioptisch (N=51)	oRPVE histologisch (N=51)
G1a	10	.	8	
G1b	15	2	6	2
G2a	25	34	31	29
G2b	5	23	6	20
Median	G2a	G2a	G2a	G2a



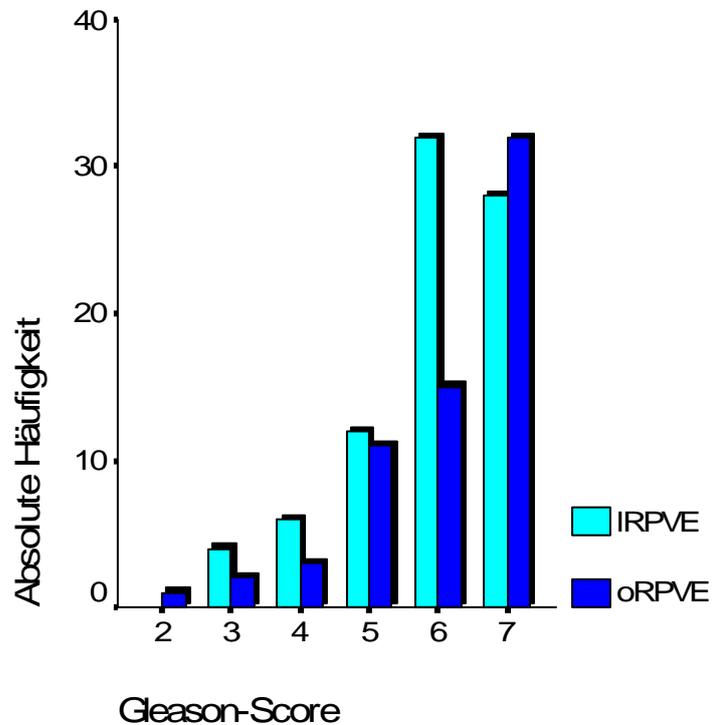
**Abbildung 6: Präoperativer Vergleich des histopathologischen Grading zwischen beiden Gruppen**

### 3.2.3 Gleason-Score

Es wurde der Gleason-Score in beiden Operationsgruppen prä - und postoperativ verglichen. In der IRPVE lag der mediane Wert des Gleason-Score präoperativ bei 6, postoperativ lag er bei 7. In der Vergleichsgruppe war der bioptisch gesicherte Gleason-Score im Median bei 6,5 und postoperativ bei 7,00 ( $\pm 0,9$ ). 6 Patienten der laparoskopischen Operationstechnik lagen postoperativ über der Einschlussgrenze für die beschriebene Untersuchung. Dies traf für 11 Patienten der offenen Technik zu.

**Tabelle 16: Vergleich des Gleason-Score zwischen oRPVE und IRPVE**

Gleason-Score	IRPVE bioptisch (N=82)	IRPVE histologisch (N=95)	oRPVE bioptisch (N=64)	oRPVE histologisch (N=81)
2	.	.	1	.
3	4	.	2	.
4	6	2	3	1
5	12	8	11	9
6	32	9	15	6
7	28	70	32	54
8	.	5	.	9
9	.	1	.	2
Median	6 (1,1)	7 (0,87)	6,5 (1,19)	7 (0,9)



**Abbildung 7: Gleason-Score bezogener präoperativer Vergleich zwischen beiden Gruppen**

### 3.2.4 N-Stadium

Des Weiteren wurde postoperativ ein Lymphknoten - Staging durchgeführt. 90,4% der Lymphknoten in der oRPVE waren frei von Tumorgewebe, während 2,4% infiltriert waren. Bei PSA-Wert orientierter Betrachtung mit Differenzierung zwischen Gesamt-PSA  $\leq 6,9$  ng/ml bzw.  $>6,9$  ng/ml fielen keine Unterschiede auf. Beide Untergruppen wiesen eine äquivalente Verteilung von infiltrierten Lymphknoten auf. In der laparoskopisch operierten Gruppe konnte keine Infiltration nachgewiesen werden. Hier waren 93,8% der untersuchten Lymphknoten tumorfrei. Fehlende Angaben beziehen sich auf nicht entnommene Lymphknoten.

**Tabelle 17: Vergleich des Lymphknoten-Status**

Lymphknoten-Status	IRPVE (N=90) Betrachtung im Gesamten und PSA-Wert orientiert			oRPVE (N=77) Betrachtung im Gesamten und PSA-Wert orientiert		
	Gesamt	$\leq 6,9$ ng/ml	$>6,9$ ng/ml	gesamt	$\leq 6,9$ ng/ml	$>6,9$ ng/ml
frei von Tumorgewebe	93,8 %	92%	95,3%	90,4 %	94,6%	89,5%
metastasiert				2,4 %	2,7%	2,6%

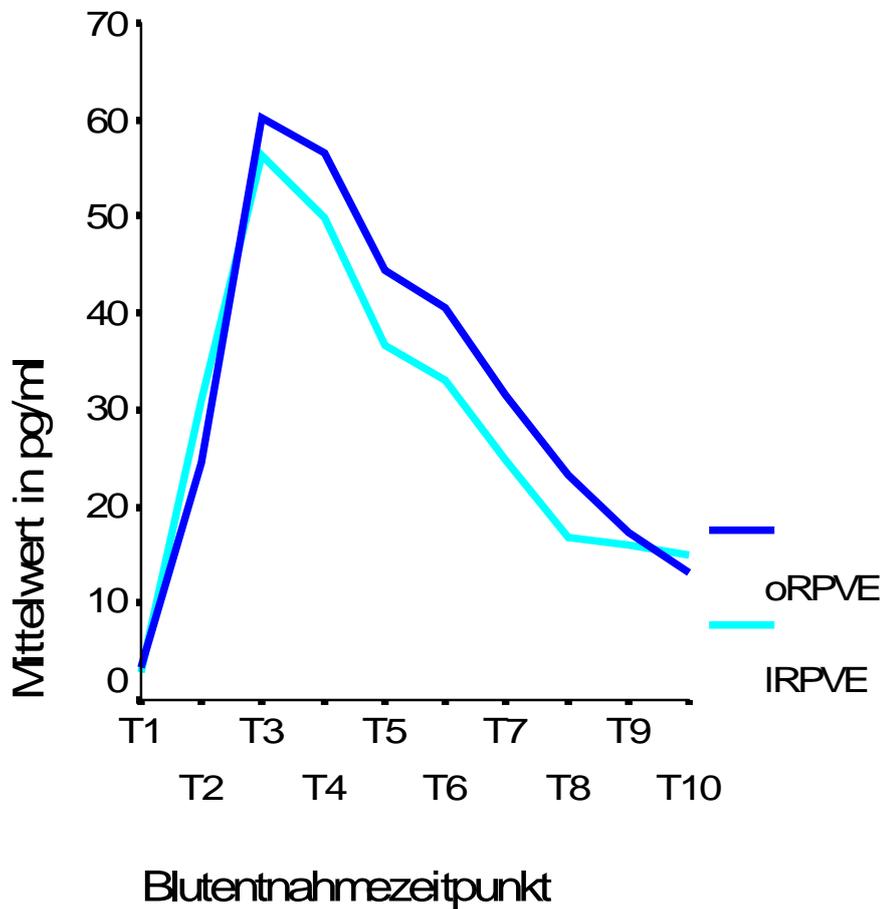
### 3.3 Auswertung der immunologischen Daten

Bei der Betrachtung der immunologischen Daten wurde der Verlauf des jeweiligen Parameters über 10 definierte Zeitpunkte (1-10) dargestellt und zwischen beiden Operationstechniken verglichen.

#### 3.3.1 IL-6

Zum Zeitpunkt T1 lag das Zytokin in beiden Gruppen in annähernd gleicher Konzentration vor (oRPVE: 3,4 pg/ml ( $\pm 2,9$ ) versus IRPVE: 2,8 pg/ml ( $\pm 1,5$ )). In beiden Gruppen kam es zum Zeitpunkt T3, das heißt 6h postoperativ zu einer mittleren maximalen Ausschüttung des genannten Entzündungsparameters. (IRPVE 56,3 pg/ml ( $\pm 27,5$ ) versus oRPVE 60,1 pg/ml ( $\pm 29,3$ )). In beiden Gruppen fiel das IL-6 im Verlauf wieder ab. Zum Zeitpunkt T10 lag der Entzündungswert in der oRPVE bei 13,3 pg/ml ( $\pm 9,7$ ). In der

Vergleichsgruppe bei 15,0 pg/ml ( $\pm 16,1$ ). Eine detaillierte Ansicht der Werte ist Anhang 7.2 bzw. 7.3 zu entnehmen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zu keinem Zeitpunkt, wie in unten stehender Tabelle (Tabelle 18) ersichtlich.



**Abbildung 8: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen beiden Gruppen**

**Tabelle 18: Gegenüberstellung der IL-6 MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz**

IL-6	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
MW/IRPVE	2,8	30,9	56,3	49,9	36,7	33,0	24,8	16,7	15,9	15,0
MW/oRPVE	3,4	24,5	60,1	56,6	44,5	40,6	31,5	22,3	17,4	13,3
p	0,08	0,06	0,42	0,16	0,06	0,05	0,07	0,09	0,67	0,52

### 3.3.2 IL-10

Das IL-10 betrug in der oRPVE zur ersten Messung präoperativ 2,9 pg/ml ( $\pm 1,6$ ). In der Vergleichsgruppe lag der ermittelte Wert bei 3,8 pg/ml ( $\pm 5,1$ ). Im weiteren Verlauf kam es in den Vergleichsgruppen zu einem Anstieg des Zytokins. Der gemittelte Maximalwert in der IRPVE wurde zum Zeitpunkt T3 mit 6,6 pg/ml ( $\pm 8,2$ ) ermittelt. In der oRPVE zeigte sich zum Zeitpunkt T4 die mittlere maximale Ausschüttung von IL-10 (9,8 pg/ml( $\pm 11,9$ )). Bei den nachfolgenden Messungen nahm die Ausschüttung des Zytokins ab. Zwischen den Vergleichsgruppen war im Verlauf der Betrachtung kein Unterschied hinsichtlich der immunologischen Reaktion anhand von IL-10 zu verzeichnen. Siehe dazu Anhang 7.4 bzw. 7.5. Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ). (Siehe Tabelle 19)

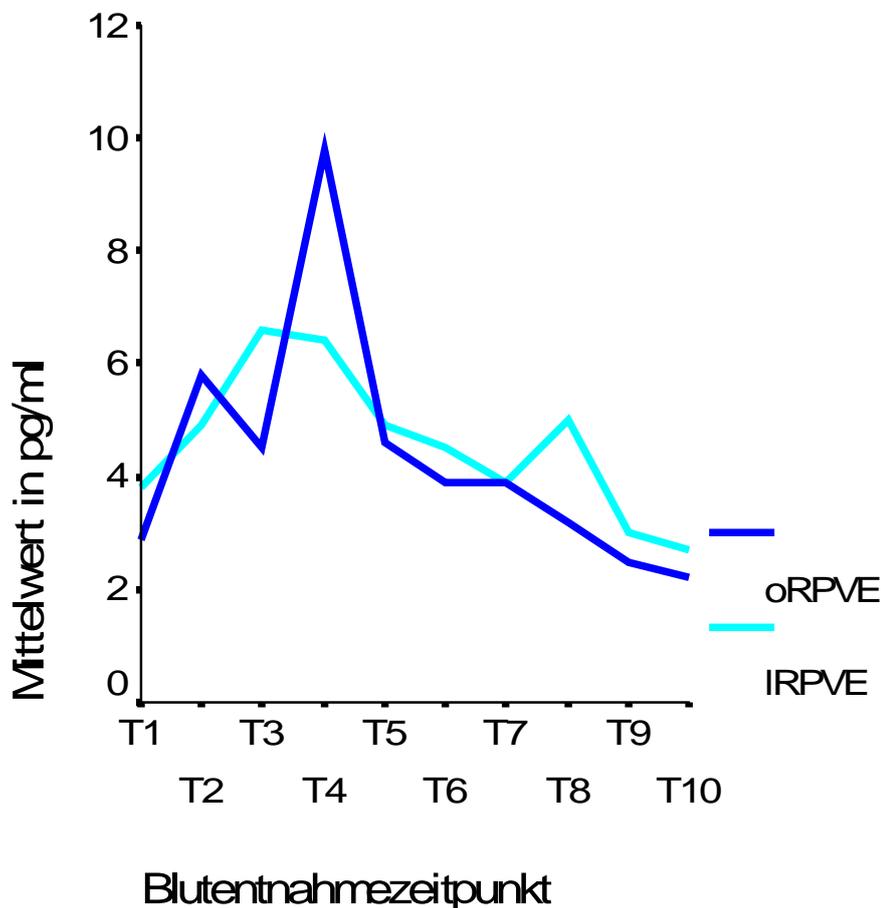


Abbildung 9: Vergleich des IL-10-Verlaufes zwischen beiden Gruppen

**Tabelle 19: Gegenüberstellung der IL-10 MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz**

<b>IL-10</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>	<b>T9</b>	<b>T10</b>
<b>MW/IRPVE</b>	3,8	4,9	6,6	6,4	4,9	4,5	3,9	5,0	3,0	2,7
<b>MW/oRPVE</b>	2,9	5,8	4,5	9,8	4,6	3,9	3,9	3,2	2,5	2,2
<b>p</b>	0,18	0,56	0,07	0,06	0,73	0,45	0,87	0,15	0,25	0,11

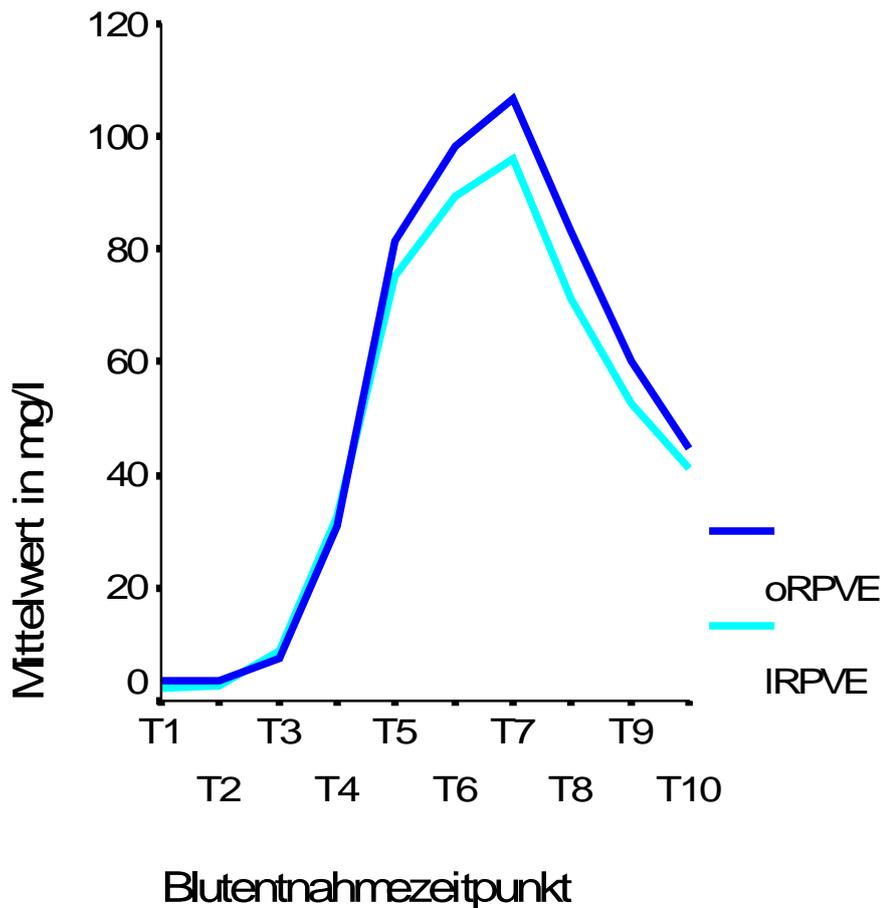
Auf die Darstellung von IL-10 wurde im Folgenden verzichtet, da sich das Interleukin als ungeeigneter Parameter zur Detektion der inflammatorischen Reaktion erwiesen hat.

### **3.3.3 CRP**

Beim C-reaktiven Protein kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg des Entzündungsparameters. (Siehe dazu 7.6 und 7.7 des Anhangs). Zum Zeitpunkt T1 lag der Serum- Spiegel in der oRPVE im Mittel bei 3,5 mg/l ( $\pm 4,9$ ). In der Vergleichsgruppe zeigte sich eine mittlere Konzentration von 2,3 mg/l ( $\pm 2,9$ ). Der Anstieg der Ausschüttung des Akute -Phase-Proteins begann zum Zeitpunkt T3 und hatte 48h postoperativ (Zeitpunkt T7), den Höhepunkt erreicht. Zu diesem Zeitpunkt lag das CRP der oRPVE im maximalen Mittel bei 106,9 mg/l ( $\pm 43,6$ ) versus 95,9 mg/l ( $\pm 35,2$ ) der IRPVE. Danach fielen die Werte in beiden Gruppen wieder ab. Zum Zeitpunkt T10 lag der konnten in der oRPVE gemittelt 44,9 mg/l ( $\pm 34,5$ ) und in der IRPVE 41,4 mg/l ( $\pm 35,4$ ) gemessen werden. Entsprechend den Werten aus unten stehender Tabelle (Tabelle 20) konnte mittels statistischer Tests kein zu keinem der Zeitpunkte ein Signifikanzniveau erreicht werden ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 20: Gegenüberstellung der CRP MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz**

<b>CRP</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>	<b>T9</b>	<b>T10</b>
<b>MW/IRPVE</b>	2,3	3,5	9,0	32,9	75,3	89,4	95,9	71,3	52,5	41,4
<b>MW/oRPVE</b>	3,5	3,6	7,7	30,8	81,6	98,3	106	83,8	60,3	44,9
<b>p</b>	0,05	0,07	0,18	0,35	0,20	0,16	0,08	0,05	0,20	0,59



**Abbildung 10: Vergleich des CRP -Verlaufes zwischen beiden Gruppen**

### 3.3.4 SAA

Der Serum- Spiegel des betrachteten Akute- Phase- Proteins lag zu Beginn der Messung in der IRPVE bei 5,5 mg/l ( $\pm 13,2$ ) versus 5,4 mg/l ( $\pm 11,6$ ). Beide Gruppen wiesen eine vermehrte Freisetzung des Proteins im Verlauf auf. Der höchste Serum -Spiegel wurde in beiden Vergleichsgruppen 48h postoperativ zum Zeitpunkt T7 gemessen. Bei dieser Messung ergab sich ein in der IRPVE gemessener Spiegel von 462,0 mg/l ( $\pm 233,2$ ). In der Vergleichsgruppe zeigte sich ein gemittelter Wert von 521,9 mg/l ( $\pm 269,0$ ). Im weiteren Verlauf war eine Rückläufigkeit der Ausschüttung zu verzeichnen. Am Ende der Messung lag der Spiegel in der oRPVE bei 196,7 mg/l ( $\pm 244,3$ ) versus 180,0 mg/l ( $\pm 225,0$ ) in der IRPVE. Insgesamt zeigte sich eine leicht höhere Freisetzung in der offenen Operationstechnik. Ein signifikanter Unterschied wurde zu keinem Zeitpunkt erreicht ( $p > 0,05$ ) (siehe Tabelle 21 und Anhang 7.8/7.9).

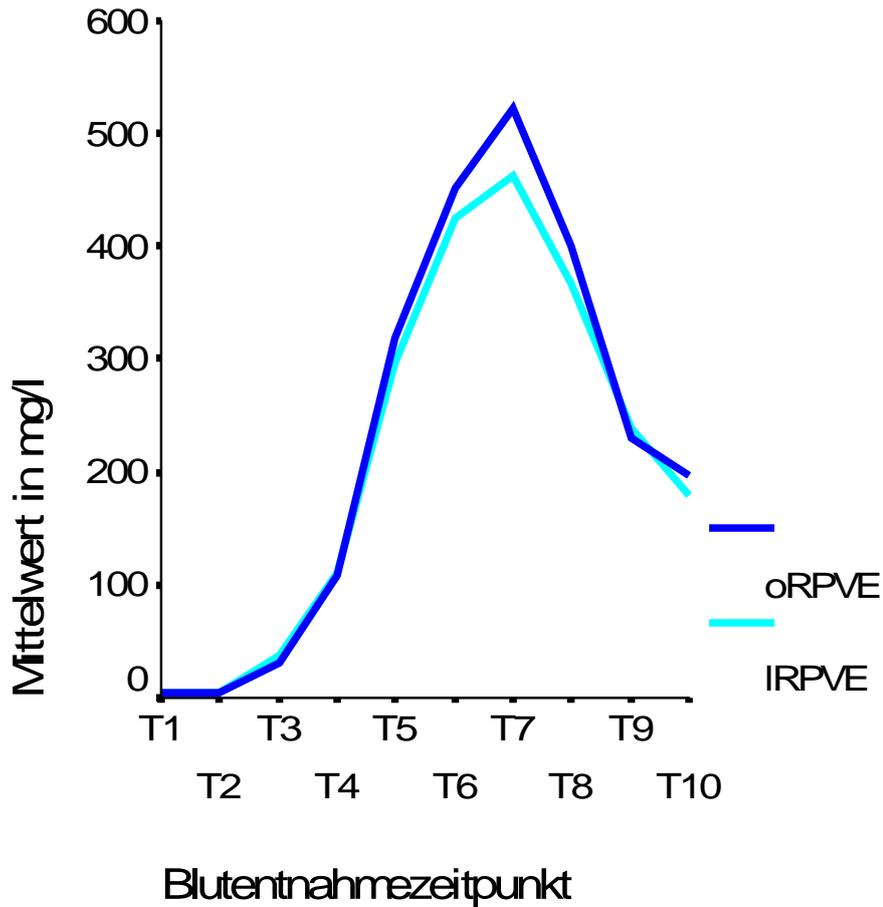


Abbildung 11: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen beiden Gruppen

Tabelle 21: Gegenüberstellung der SAA MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz

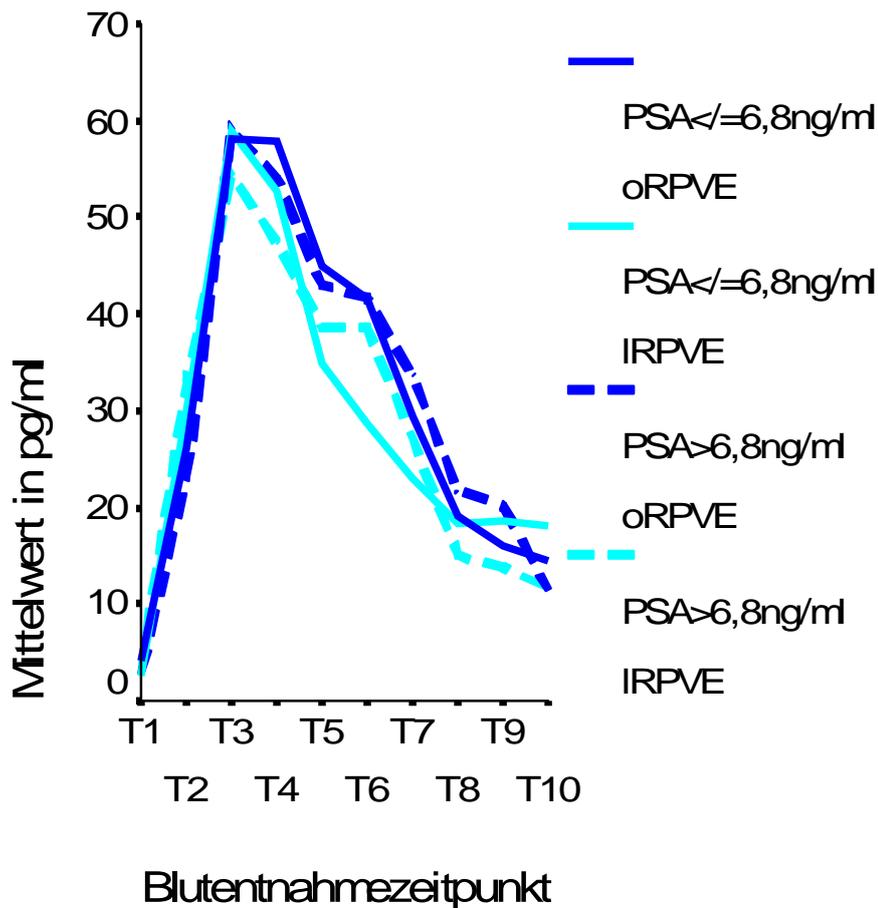
SAA	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
MW/IRPVE	5,5	5,5	37,0	110	296	425	462	367	240	180
MW/oRPVE	5,4	5,3	31,5	108	318	452	521	401	230	196,7
p	0,98	0,90	0,68	0,84	0,29	0,43	0,15	0,48	0,81	0,71

### 3.3.5 Gesamt-PSA-Wert

Beim Gesamt-PSA-Wert bezogenen Vergleich wurden die betrachteten Gruppen jeweils in zwei Untergruppen unterteilt. Die Unterteilung erfolgte anhand des innerhalb der Operationsgruppen ermittelten Medianwertes des Gesamt-PSA-Wertes. Alle Patienten mit einem präoperativen Gesamt-PSA-Wert  $\leq 6,9$  ng/ml bildeten die erste Untergruppe. Die Patienten, deren PSA-Wert  $>6,9$  ng/ml betrug, stellten die zweite Untergruppe dar. Somit ergaben sich 4 Vergleichsgruppen.

#### IL-6

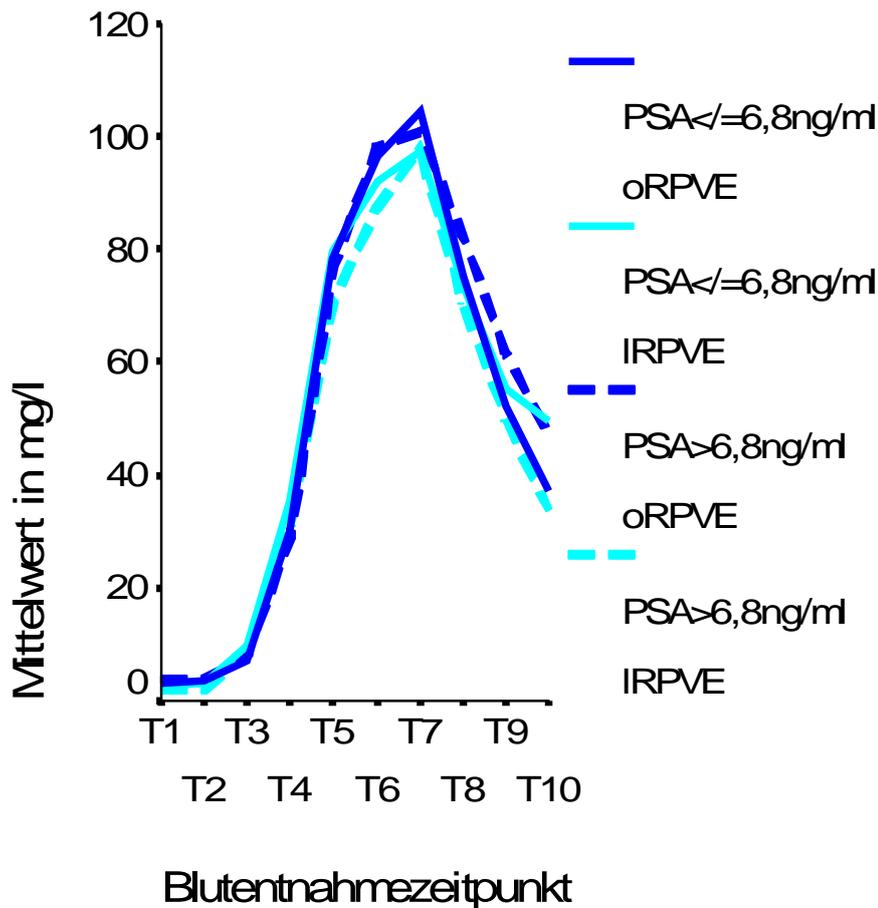
Vergleicht man den Verlauf des Entzündungsparameters IL-6 in den ermittelten Untergruppen so ergab sich, wie oben beschrieben, eine mittlere maximale Ausschüttung zum Zeitpunkt T3 mit nachfolgendem Rückgang. Dieser Verlauf war in allen Untergruppen ersichtlich. Innerhalb der Gesamt-PSA-Wert orientierten Untergruppen wurde kein signifikanter Unterschied ( $p>0,05$ ) bei der Betrachtung der Zytokinausschüttung festgestellt. Die gemittelte maximale Ausschüttung in der IRPVE, Gesamt-PSA-Wert  $\leq 6,9$  ng/ml lag bei 58,8 pg/ml ( $\pm 24,9$ ). Ebenfalls laparoskopisch operiert aber mit einem Gesamt -PSA-Wert  $>6,9$  ng/ml, ergab sich eine mittlere maximale Ausschüttung von 54,3 pg/ml ( $\pm 31,2$ ). In den oRPVE zeigte der maximale Mittelwert eine Konzentration von 58,1 pg/ml ( $\pm 32,0$ ) (Gesamt -PSA-Wert  $\leq 6,9$  ng/ml) bzw. 59,0 pg/ml ( $\pm 25,5$ ) (Gesamt -PSA-Wert  $>6,9$  ng/ml) an.



**Abbildung 12: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen Gesamt -PSA-Wert orientierten Gruppen**

### CRP

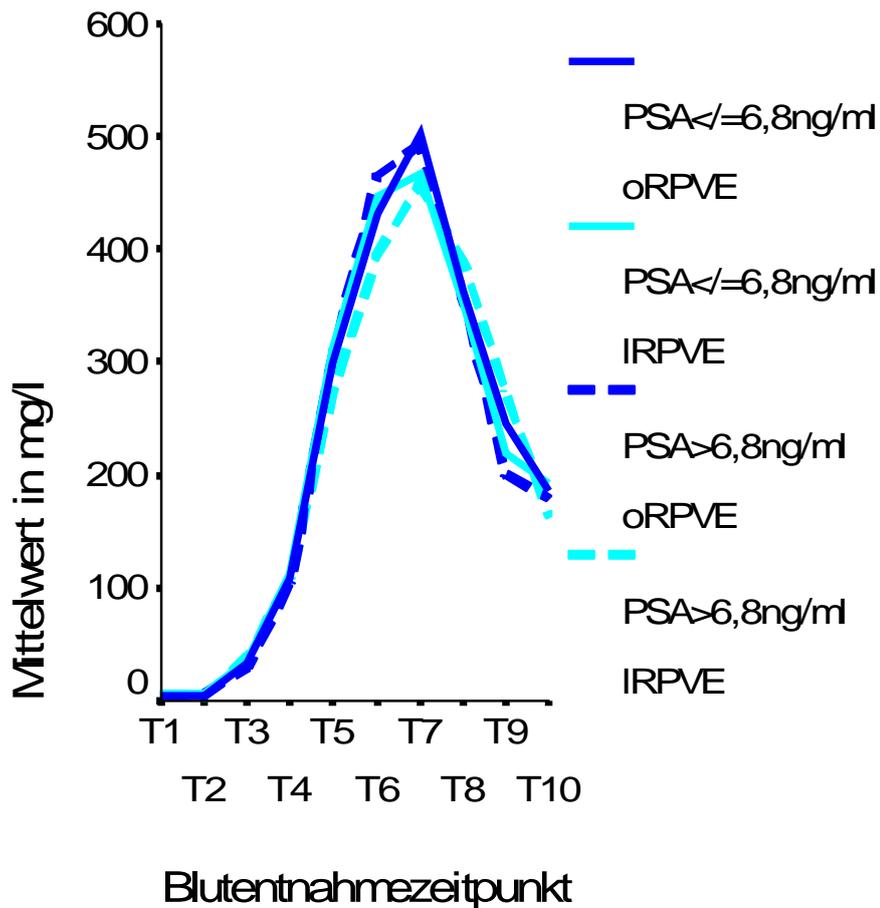
Der Anstieg des Akute- Phase-Proteins begann zum Zeitpunkt T3 und erreichte zum Zeitpunkt T7, 48h nach der Operation, den Höhepunkt. Der maximale Mittelwert lag in der Untergruppe Gesamt -PSA-Wert >6,9 ng/ml bei 97,6 mg/l ( $\pm 34,5$ ) in der IRPVE versus 100,9 mg/l ( $\pm 46,2$ ) der oRPVE. Die Population mit niedrigerem PSA -Wert zeigte ebenfalls zum Zeitpunkt T7 den gemittelten Höchstwert (oRPVE: 104,4 mg/l ( $\pm 39,5$ ) versus IRPVE 97,2 mg/l ( $\pm 34,4$ )) Danach fielen in allen Gruppen die Serum -Werte des CRP ab. Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 13: Vergleich des CRP-Verlaufes zwischen Gesamt-PSA-Wert orientierten Gruppen**

### SAA

Bei der Betrachtung der Ausschüttung des SAA innerhalb der Untergruppen zeigte sich ein Anstieg der Entzündungsreaktion ab Zeitpunkt T3 mit einem Maximum zum Zeitpunkt T7. Der höchste Wert wurde in der oRPVE, Gesamt-PSA-Wert  $\leq 6,9$  ng/ml mit 503,2 mg/l ( $\pm 319,4$ ) gemessen. Offen operiert, Gesamt-PSA-Wert,  $> 6,9$  ng/ml zeigte einen gemittelten Maximalwert von 493,2 mg/l ( $\pm 212,0$ ). Laparoskopisch operiert, Gesamt-PSA-Wert  $\leq 6,9$  ng/ml wies eine Konzentration von 467,7 mg/l ( $\pm 253,8$ ) auf. In der IRPVE, Gesamt-PSA-Wert  $> 6,9$  ng/ml zeigten sich zum Zeitpunkt T7 457,7 mg/l ( $\pm 210,7$ ). Die Ausschüttung des Akute-Phase-Proteins war ab dem Zeitpunkt T8 rückläufig. Insgesamt zeigte sich eine diskret höhere Ausschüttung innerhalb der offen operierten Gruppe. Signifikanz konnte nicht erwiesen werden ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 14: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen Gesamt-PSA-Wert orientierten Gruppen**

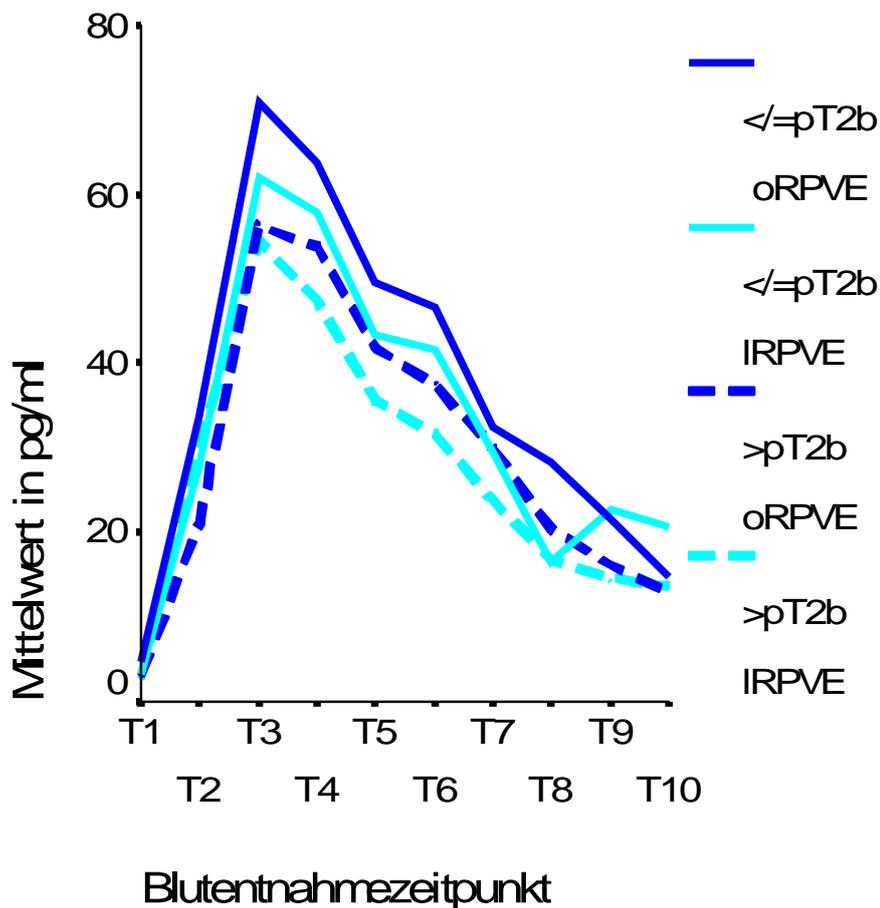
### 3.3.6 T-Stadien

Es erfolgte die Unterteilung der oRPVE bzw. IRPVE anhand des postoperativ pathologisch gesicherten Tumorstadiums, der T-Klassifikation. Daraus ergaben sich folgende, zu betrachtende Gruppen:

- oRPVE, T-Stadium  $\leq$ pT2b
- oRPVE, T-Stadium  $>$ pT2b
- IRPVE, T-Stadium  $\leq$ pT2b
- IRPVE, T-Stadium  $>$ pT2b.

## IL-6

Bei IL-6 kam es, wie bereits beschrieben zu einer vermehrten Freisetzung ab Zeitpunkt T2. Die maximale Bildung von IL-6 in allen Untergruppen wurde zum Zeitpunkt T3 nachgewiesen. Bei der oRPVE, T-Stadium  $\leq$ pT2b lag der Wert bei 70,9 pg/ml ( $\pm$ 27,4). In der ebenfalls oRPVE, T-Stadium  $>$ pT2b zeigte sich ein Höchstwert von 56,3 pg/ml ( $\pm$ 29,2). Die Werte der IRPVE wiesen nur geringe Unterschiede auf. IRPVE, T-Stadium  $\leq$ pT2b lag bei 61,9 pg/ml ( $\pm$ 27,2). Vergleichsweise dazu 54,5 pg/ml ( $\pm$ 27,5) in der IRPVE, T-Stadium  $>$ pT2b. In allen Untergruppen kam es im weiteren Verlauf zu einer Verringerung der Freisetzung des Entzündungsparameters. Zum Ende der Betrachtung erreichten die Werte gering höher dem Ausgangsniveau. Signifikante Unterschiede fanden sich zu keinem Zeitpunkt der Betrachtung ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 15: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen T-Stadien orientierten Gruppen**

## CRP

Der Verlauf des Akute-Phase-Proteins unter Einbeziehung der Untergruppe, T-Stadien, beschrieb einen ähnlichen Kurvenverlauf, wie der Verlauf ohne Betrachtung einer Begleitvariablen. Vor Beginn des Eingriffs konnten Werte zwischen 2 und 4 mg/l in allen betrachteten Gruppen ermittelt werden. 6h postoperativ (T4) wurde der Entzündungsmarker in allen Gruppen vermehrt ausgeschüttet mit einem gemittelten Maximum zum Zeitpunkt T7. oRPVE: T-Stadium >pT2b 104,7 mg/l ( $\pm 42,7$ ), T-Stadium <pT2b 110,4 mg/l ( $\pm 46,8$ ). IRPVE: T-Stadium <pT2b 102,2 mg/l ( $\pm 38,9$ ) versus 94,6 mg/l ( $\pm 34,6$ ) T-Stadium >pT2b. Alle Untergruppen wiesen ab Zeitpunkt T8 eine rückläufige Entzündungsreaktion auf ohne ersichtliche Unterschiede innerhalb der Untergruppen.

Innerhalb der gesamten Betrachtung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ).

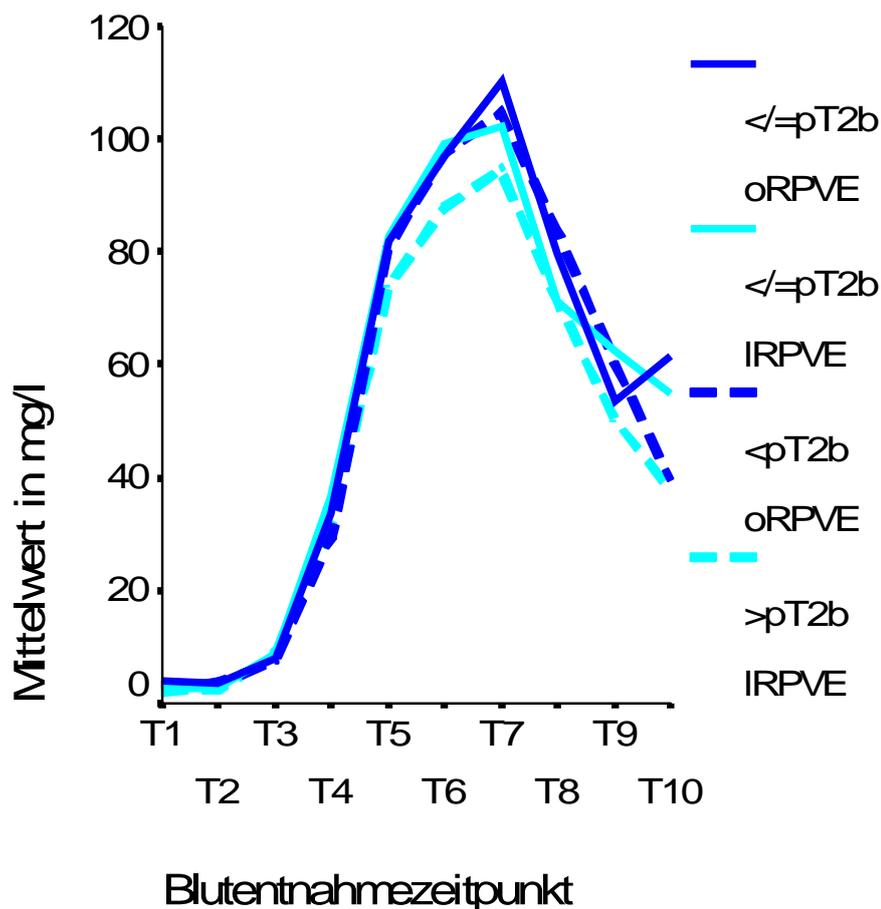
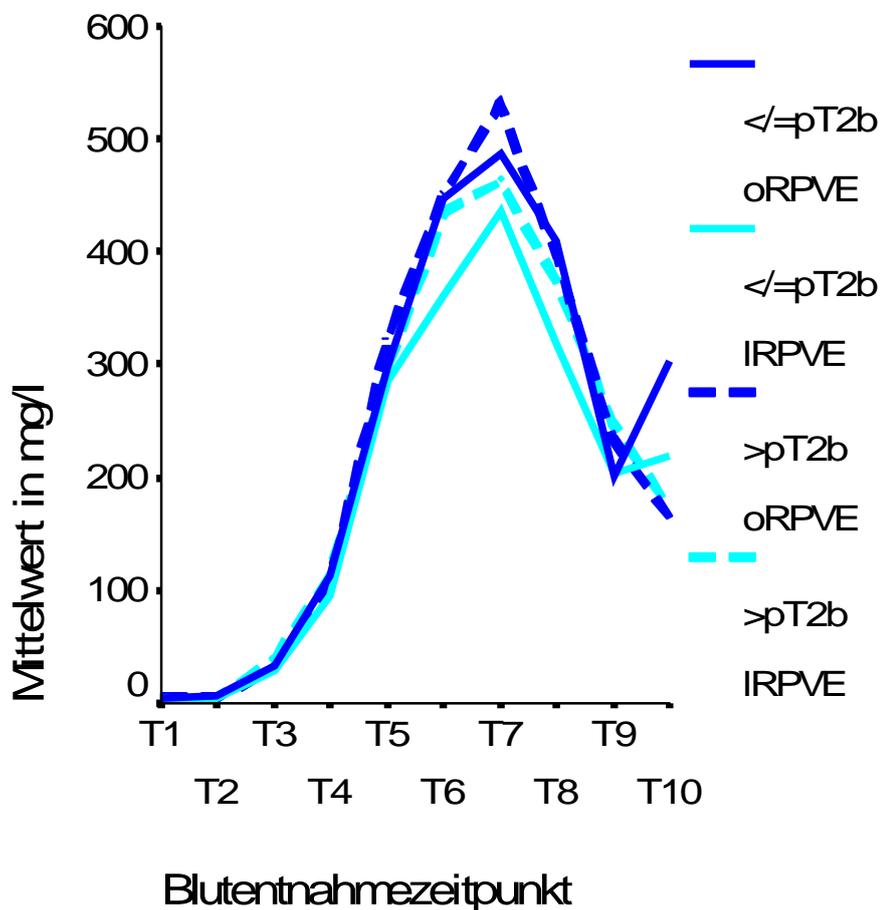


Abbildung 16: Vergleich des CRP-Verlaufes zwischen T-Stadien orientierten Gruppen

## SAA

Der Kurvenverlauf in dieser Gruppe ähnelt den bisher ermittelten Kurven. Auch bei diesem Akute-Phase-Protein kam es postinterventionell zu einer vermehrten Ausschüttung des immunologischen Parameters. Der höchste Serum-Spiegel konnte zum Zeitpunkt T7- 48h postoperativ nachgewiesen werden. Der Anstieg in den oRPVE war jeweils etwas höher, als in den IRPVE, wobei sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Unterscheidung ermitteln lies ( $p > 0,05$ ). Die gemittelten Maximalwerte betragen: oRPVE, T-Stadium  $> pT2b$  531,0 mg/l ( $\pm 239,8$ ); oRPVE, T-Stadium  $\leq pT2b$  486,0 mg/l ( $\pm 248,8$ ). IRPVE, T-Stadium  $\leq pT2b$  436,6 mg/l ( $\pm 247,2$ ); IRPVE, T-Stadium  $> pT2b$  462,6 mg/l ( $\pm 201,2$ ). Die weitere Kurvenbeschreibung entspricht dem bereits aufgeführten.



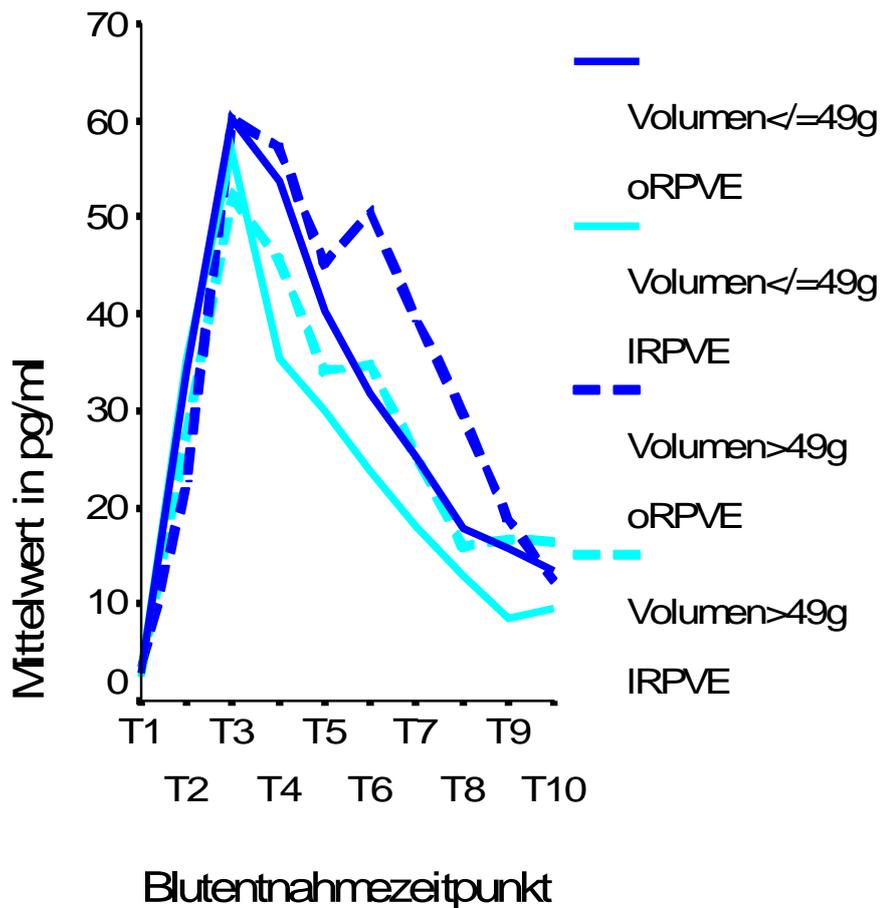
**Abbildung 17: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen T-Stadien orientierten Gruppen**

### 3.3.7 Prostatavolumen

Hier wurde der Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und Entzündungsreaktion untersucht. Dabei wurden die beiden Hauptgruppen in jeweils 2 Untergruppen unterteilt. Die erste Untergruppe setzte sich aus allen Patienten mit einem Drüsenvolumen  $\leq 49$  g zusammen, während das Drüsenvolumen in der zweiten Gruppe  $>49$  g betrug. Es ergaben sich vier Untergruppen.

#### **IL-6**

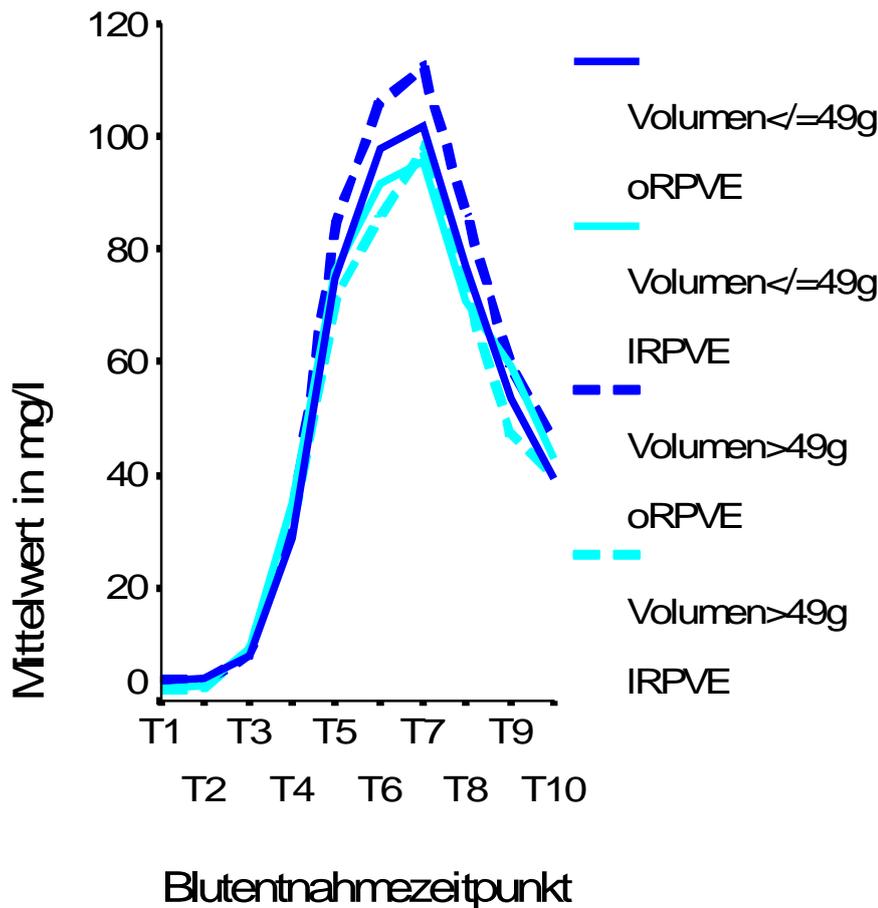
Der Ausgangswert der Betrachtung, präoperativ lag in allen Untergruppen zwischen 2,6 und 3,7 pg/ml. Postinterventionell kam es jeweils zu einer vermehrten Ausschüttung des Zytokins. Die gemittelte Höchstwert wurde zum Zeitpunkt T3 gemessen. In der IRPVE, Drüsengröße  $\leq 49$  g lag der Wert bei 56,9 pg/ml ( $\pm 29,1$ ). Die oRPVE, geringeres Drüsenvolumen wies einen Wert von 60,2 pg/ml ( $\pm 26,9$ ) auf. 52,1 pg/ml ( $\pm 27,9$ ) als mittlerer Maximalwert in der IRPVE, Drüsengröße  $>49$  g. Und 60 pg/ml ( $\pm 27,3$ ) in der oRPVE, hohes Drüsenvolumen. Der weitere Verlauf der Entzündungsreaktion entspricht dem Verlauf ohne Begleitfaktor Betrachtung, damit ergibt sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Untergruppen ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 18: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen Prostata volumen orientierten Gruppen**

### CRP

Dieser Entzündungsparameter wies in allen Untergruppen eine mittlere maximale Serumkonzentration zum Zeitpunkt T7 auf. Dabei kam es nach anfänglich vergleichbaren Werten innerhalb aller Gruppen ab dem Zeitpunkt T2 zu einer vermehrten Ausschüttung. Der gemittelte Maximalwert in der IRPVE, Prostata volumen  $\leq 49$  g lag bei 95,7 mg/l ( $\pm 30,5$ ). IRPVE, höhere Drüsenmasse zeigte sich eine Konzentration von 97,7 mg/l ( $\pm 38,8$ ). Die Ausschüttung in den offen operierten Gruppen fiel insgesamt etwas höher aus. Die Untergruppe mit dem kleineren Volumen erreichte einen mittleren Maximalwert von 101,7 mg/l ( $\pm 46,1$ ), während in der Gruppe mit der höheren Drüsenmasse ein Höchstwert von 112,3 mg/l ( $\pm 45,2$ ) zu verzeichnen war. Der im weiteren Verlauf gesicherte Abfall der Serum-Spiegel ist in allen Gruppen gleichartig. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den erstellten Untergruppen ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 19: Vergleich des CRP-Verlaufes zwischen Prostatavolumen orientierten Gruppen**

### SAA

Der Verlauf des SAA ist auch bei Analyse der Untergruppen mit dem Verlauf des SAA ohne differenzierte Betrachtung vergleichbar. Die größte Ausschüttung des Entzündungsparameters fand in allen Untergruppen zum Zeitpunkt T7, 48h nach der Operation statt. Die gemittelten Maximalwerte waren in den Gruppen IRPVE, Prostatavolumen  $\leq 49$  g mit 510,2 mg/l ( $\pm 239,2$ ) denen der Gruppe oRPVE, Drüsenvolumen  $\leq 49$  g mit 506 mg/l ( $\pm 338,1$ ) und oRPVE, Prostatavolumen  $> 49$  g mit 494,8 mg/l ( $\pm 212,7$ ) vergleichbar. Der mittlere Maximalwert in der IRPVE, Drüsengröße  $> 49$  g lag mit 418,5 mg/l ( $\pm 227,1$ ) etwas niedriger, als in den anderen Gruppen. In der weiteren Betrachtung zeigten sich die Serumwerte rückläufig und lagen zum Ende der Untersuchung in ähnlich hoher Konzentration vor. Ein signifikanter Unterschied wurde zu keinem Zeitpunkt der Betrachtung nachgewiesen ( $p > 0,05$ ).

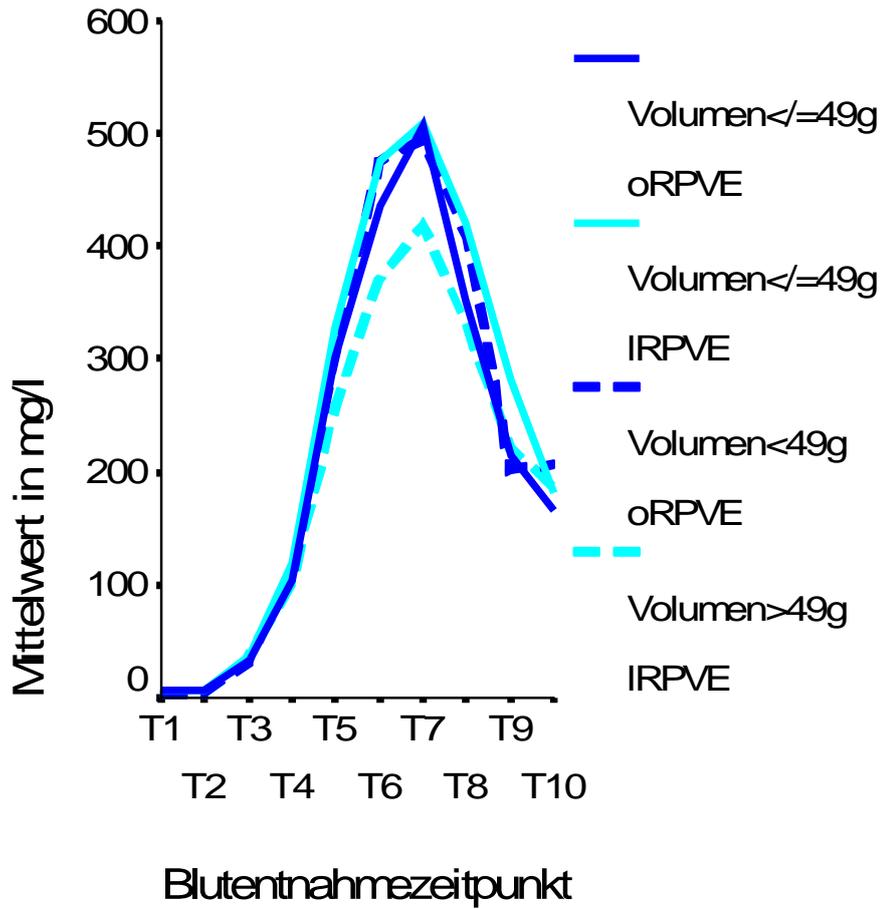


Abbildung 20: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen Prostatavolumen orientierten Gruppen

## 4 Diskussion

Seit 20 Jahren wird die offen radikale perineale bzw. retropubische Prostatektomie angewandt und stetig optimiert. Sie gilt als Gold Standard in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Vor allem die Einführung der nerverhaltenden OP-Methode hat viele Vorteile bezüglich der Lebensqualität für den Patienten gebracht. In den 1990er Jahren etablierte sich die IRPVE als operative Alternative. Der zunächst streng transperitoneale OP-Weg wurde im Verlauf durch die extraperitoneale OP-Technik erweitert und fand hauptsächlich in Deutschland und Frankreich Einzug. Einen weiteren Fortschritt stellte das roboter-assistierte OP-Verfahren dar. Dieses verdrängte vor allem in Nordamerika zunehmend die IRPVE. Bereits viele Studien haben die verschiedenen OP-Techniken hinsichtlich der OP-Dauer, intraoperativer Komplikationen, Katheterisierungsdauer, Hospitalisierungsdauer, onkologischem outcome, sowie der p.o. Lebensqualität verglichen. [ 9, 58 ]

### 4.1 Vergleichbarkeit

Auf Grund der nicht randomisierten, zufälligen Verteilung der Prostatakarzinomerkrankten musste das Design der Untersuchung so gewählt werden, dass die betrachteten Patienten keine Faktoren aufwiesen, die eine maßgebliche Veränderung der immunologischen Parameter hervorriefen. Auf Grund der Anzahl der Patienten und der klinischen Ergebnisse kann von einer Vergleichbarkeit des Kollektivs zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ausgegangen werden. Es gibt verschiedene Faktoren, die sich auf die Freisetzung der betrachteten Entzündungsparameter auswirken. Bewiesene beeinflussende Faktoren sind Multimorbidität, instabile Herzerkrankungen, Prostatitis, entzündliche Darmerkrankungen und weitere Karzinome in der Anamnese. So wurde in einer 2007 veröffentlichten Studie von Brunetti et al. ein Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungsparametern und Myokardinfarkt gefunden. In der von der Gruppe veröffentlichten Studie waren die Serumkonzentrationen von CRP, IL-6 bei Patienten mit Myokardinfarkt erhöht und konnten als prognostischer Marker verwendet werden. Hinsichtlich des akuten koronaren Ereignisses, der instabilen Angina pectoris, war die Studie nicht aussagekräftig. Ein Zusammenhang zwischen Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Raucherstatus und erhöhten APP im Serum wird vermutet und in weiteren Studien diskutiert. [ 7 ] Die Ausschüttung der Zytokine und APP nicht beeinflussende Faktoren sind unter anderem Herzrhythmusstörungen, mäßig gradige BMI-Erhöhungen,

Voroperationen außerhalb des kleinen Beckens und psychische Erkrankungen. Die bei dieser Untersuchung betrachteten Patienten waren hinsichtlich der die Entzündungsreaktion beeinflussenden und nicht beeinflussenden Faktoren äquivalent. [ 38 ] Eine signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Begleitvariablen Prostatagröße, PSA-Wert sowie T-Stadium konnte nicht gefunden werden.

Das Durchschnittsalter in der IRPVE lag bei 63,35 Jahren und in der oRPVE bei 63,55 Jahren. Mit einem Unterschied von 0,2 Jahren waren beide Gruppen nahezu gleich. Der Gesamt-PSA-Wert lag in der oRPVE bei 7,0 ng/ml, in der IRPVE bei 6,8 ng/ml. Auch diesbezüglich stellten sich die beiden untersuchten Gruppen als gut vergleichbar dar. Die Prostata hatte in der oRPVE ein Volumen von 50 g, was dem Volumen der entfernten Drüse in der IRPVE nahe kam (48 g).

Im Hinblick auf die pathologisch-anatomische Klassifizierung waren beide Untersuchungsgruppen ebenfalls ähnlich. 70% der Patienten der jeweiligen RPVE fanden sich präoperativ in einem Stadium pT1c. Postoperativ ergab sich bei 60% der Patienten der oRPVE und 77% der Patienten der IRPVE ein pT2c. Der Gleason-Score war ebenfalls vergleichbar (Gleason 6-7 in beiden Gruppen). Im histopathologischen Grading fand sich in beiden Gruppen ein G 2a Stadium.

## **4.2 Perioperative Mortalität und Outcome**

In vorangegangenen Studien wurde kontrovers über die Resultate der positiven Absetzungsränder bei laparoskopischen bzw. offenen RPVE diskutiert. Es gab Untersuchungen, die auf einen höheren Anteil an tumorinfiltriertem OP-Randgebiet in der IRPVE hinwiesen. So auch eine in Spanien durchgeführte Untersuchung von Dias et al. 2007. [ 12 ] Andere Studien hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass die Rate der positiven Schnittländer in beiden OP-Verfahren vergleichbar war. Die Daten von Artibani et al. zeigten für die oRPVE in 24% der Fälle einen positiven Schnitttrand, im Vergleich zu 30% in der IRPVE. [ 2 , 18 ] Die Daten von Zorn et al. 2006 befassten sich mit dem Einfluss der Prostatagröße auf die perioperative Morbidität, die postoperative Lebensqualität und das onkologische Outcome bei roboter-assistiert laparoskopisch operierten Patienten. In dieser Studie fand man keinen Einfluss der Prostatagröße auf Kontinenzrate und Erektionsfähigkeit. Auch der Blutverlust, der p.o. Schmerzmittelverbrauch, die Katheterverweildauer und die Krankenhausverweildauer waren vergleichbar. Lediglich hinsichtlich der Absetzungsränder zeigte sich ein Vorteil zugunsten größerer

Prostatapräparate. Präparate größer 40g wurden signifikant häufiger im Gesunden reseziert. Eine 2009 veröffentlichte Vergleichsstudie von Levinson et al. mit 802 Patienten, die sich einer IRPVE unterzogen, zeigte einen höheren Blutverlust, längere Krankenhausverweildauer, häufiger auftretende intraoperative Komplikationen bei Patienten mit großem Prostatavolumen im Vergleich zu kleinvolumigen Prostatae. Auch in dieser Studie wurden kleine Prostatae signifikant häufiger R1 reseziert. [ 34 , 62 ] Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen konnten diesen Trend nicht nachweisen.

Die Entfernung der pelvinen LK beidseits wurde in beiden Operationsverfahren ab einem PSA-Wert > 10 ng/ml obligat durchgeführt. In der histologischen Aufarbeitung zeigten sich in der IRPVE 93,8% tumorfreie LK und in der oRPVE 90,4%. Viele klinische Studien wiesen den Befall der Lymphknoten als wichtigsten prognostischen Marker aus. Hull et al. veröffentlichte 2002 eine Studie mit 1000 Patienten, die sich einer RPVE mit Lymphadenektomie unterzogen. Die progressionsfreie Überlebenszeit lag in der Gruppe mit organbegrenztem Karzinom bei 92,2% im Vergleich zu 7,41% progressionsfreiem Überleben bei Patienten mit nodaler Metastasierung. Die Studie von Ordon et al. stellte den Nutzen der Lymphadenektomie heraus. Der Vorteil wurde darin begründet, dass bei Befall der LK frühzeitig mit adjuvanter Therapie begonnen werden konnte. Damit entgegnet man vorhandenen histologisch nicht nachweisbaren Mikrometastasen. Außerdem ermöglichte man eine bessere Risikoeinschätzung für das postoperative Überleben, ggf. unter Nutzung von Nomogrammen. [ 32 , 41 ]

Auf eine Beurteilung des intraoperativen Blutverlustes wurde verzichtet, da die Eröffnung der Harnblase in der IRPVE zu einem frühzeitigen Punkt stattfand und durch die resultierende Einspülung der Harnflüssigkeit die Ergebnisse verfälscht wurden. Aktuelle Ergebnisse dazu beschrieben den signifikant geringeren Blutverlust der IRPVE. Eine von Remzi et al. 2005 zu diesem Thema veröffentlichte Untersuchung teilte sowohl 41 Patienten der IRPVE als auch der oRPVE zu. Der Blutverlust in der IRPVE lag im Durchschnitt bei 189 ml versus 385 ml in der oRPVE. Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der IRPVE. Eine mögliche Erklärung für den geringeren Blutverlust ist der höhere intraabdominelle Druck mit einer Kompression kleiner Blutgefäße, der durch das Einbringen des CO<sub>2</sub> bei der laparoskopischen Technik hervorgerufen wird. [ 2 , 46 ]

Bei den eigenen Untersuchungen wurde eine mittlere Operationszeit von 175 min in der IRPVE gefunden. Im Vergleich hierzu lag die Operationszeit in der oRPVE bei 121 min.

Damit dauerte eine IRPVE im Mittel nahezu die 1,5fache Zeit der oRPVE. Die deutlich längere OP-Dauer der laparoskopischen Technik ist mit den Daten aktueller Studien vergleichbar. Eine von Artibani et al. durchgeführte Studie mit 121 Patienten, wies eine OP-Dauer von 105 min in der oRPVE aus (50 Patienten) und 180 min in der IRPVE mit 71 Patienten. [ 2 ] Betrachtet man die durch die Operation und Hospitalisierung entstehenden Kosten, so müssen verschiedene Einflussgrößen beachtet werden. Dazu gehören neben der Operationstechnik selbst die Anästhesieform, der Schmerzmittelverbrauch, die Katheterverweildauer, die von der Konstitution des Patienten abhängige Kostenaufbau- und Mobilisierungsphase sowie die Vorgaben des jeweiligen Gesundheitssystems und der behandelnden Klinik. Eine Studie um Mouraviev et al. fand signifikant geringere finanzielle Kosten für die oRPVE im Vergleich zur technologisch aufwändigeren IRPVE. [ 39 ]

Die Betrachtung der aktuellen Studienlage hinsichtlich des postoperativen Schmerzmittelverbrauchs ergab kontroverse Mitteilungen. So fanden Remzi et al. einen Unterschied zugunsten der IRPVE bei Betrachtung der Schmerzskala (VAS (visual analog scale) Score), während in anderen Studien keine Unterschiede gefunden wurden. Ein Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienz und erhöhtem Schmerzmittelverbrauch stellten Remzi et al. sowohl für die offene als auch für die laparoskopisch operierten Patienten heraus. [ 46 ]

Eine von Crego et al. 2008 veröffentlichte Studie stellte die IRPVE als eine Alternative zur oRPVE auch an Kliniken, die weniger häufig diese Eingriffe durchführen, dar. Aufgrund des geringeren Blutverlustes, der kürzeren Krankenhausliegezeit und der äquivalenten onkologischen und funktionellen Resultate hat sich die IRPVE, trotz der initial höheren Kosten und schwieriger zu erlernenden Technik, in der Studie als ebenbürtig erwiesen.[ 9 ]

### **4.3 Immunologische Parameter**

Jede Gewebeverletzung, sei es durch eine Operation oder ein anderes Trauma, löst eine regionale Aktivierung von Zellen, wie Monozyten und Makrophagen aus. Dies wiederum führt zur Produktion von immunologischen Botenstoffen, wie Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen. Neben der Freisetzung dieser Stoffe besteht die komplexe Reaktion des Organismus aus endokrinologischen und metabolischen Prozessen. In vorangegangenen Studien wurden verschiedene Parameter, wie CRP, IL-10, zur Beschreibung der Inflammation herangezogen. Jedes Gewebetrauma kann durch die Bestimmung der systemischen Reaktion mittels Akute Phase Proteine bzw. Zytokine objektiviert werden,

wie unter anderem in der Arbeit von Haan et al. beschrieben. Dabei kommt der operationsbedingten Traumatisierung der Haut, der Subkutis und des Muskelgewebes eine größere Bedeutung zu als der eigentlichen Manipulation am betreffenden Organ. Eine postoperative katabole Postaggressionsstoffwechselphase wird nur erreicht, wenn die systemische Reaktion ausgeprägt genug ist. Dies ist auf jedes operative Verfahren anzuwenden. Ziel dieser Arbeit war die Minimalinvasivität der IRPVE im Vergleich zur oRPVE auszuwerten. Dies wurde anhand der Akute Phase Proteine CRP und SAA, sowie der Zytokine IL-6 und IL-10 ermittelt. [ 23 ]

Die Serumkonzentration des IL-6 war intraoperativ in beiden Untersuchungsgruppen nahezu identisch. Der höchste Wert wurde in in beiden Gruppen 12h p.o. erreicht. Der Konzentrationsunterschied war zu keiner Zeit signifikant. IL-10 hat sich in dieser Untersuchung als ungeeigneter Marker für den Nachweis der Invasivität der OP-Verfahren erwiesen, da es zu keiner Widerspiegelung der Gewebetraumatisierung kam. Der Verlauf in beiden Gruppen war nahezu identisch, die Serum-Konzentrationen nahezu konstant. Ähnliche Ergebnisse bestätigte die Arbeitsgruppe von Prof. Paolo Fornara mit der Präsentation verschiedener Entzündungsparameter bei laparoskopischen Eingriffen. Dabei wurden Ergebnisse aus einer tierexperimentellen Untersuchung mit 26 Schweinen und einer Untersuchung mit 145 Patienten gezogen. Sowohl für die tierexperimentell gewonnenen Daten, als auch für die Patientendaten ergaben sich keine signifikant veränderten Verläufe der IL-10 Konzentrationen im Serum. [ 17 ] Bei der Auswertung des CRP ergab sich Ausgangswert zwischen 2,3 und 4,9 mg/l. Zu einer vermehrten Produktion und Nachweisbarkeit kam es ab Zeitpunkt T3; 72h p.o. fiel die Serumkonzentration wieder ab. Auch bei diesem Akute Phase Protein waren die ermittelten Werte der beiden Operationstechniken vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Ähnlich verhält es sich beim SAA. Auch hier kam es zu einem Konzentrationsanstieg des Apolipoproteins. Eine Signifikanz wurde auch bei diesem immunologischen Parameter nicht nachgewiesen.

Das Ausgangsniveau der Serumkonzentrationen der Parameter war vergleichbar. Postinterventionell kam es zu einer vermehrten Bildung/Ausschüttung von CRP, SAA und IL-6 sowohl in der IRPVE als auch in der oRPVE. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied der Parameterkonzentrationen zwischen den beiden betrachteten Operationstechniken gefunden werden. Damit konnte die Minimalinvasivität der IRPVE an Hand der gemessenen Mediatoren nicht objektiviert werden. Dieses Ergebnis deckt sich

mit den dazu publizierten Studien. [ 31 ] Eine von Fornara et al. veröffentlichte Studie, die sich ebenfalls mit der Minimalinvasivität der IRPVE befasste, zeigte in der 32 Patienten umfassenden laparoskopisch operierten Gruppe eine im Vergleich zur retropubisch radikal operierten Gruppe identische systemische Reaktionen auf die vorangegangene Operation bei Auswertung der inflammatorischen Parameter IL-6, IL-10, CRP und SAA. [ 18 ]

Um eine mögliche Korrelation zwischen PSA-Wert, Operationstechnik und Entzündungsreaktion zu ermitteln, erfolgte ein am Medianwert aller Patienten ermittelter PSA-Wert orientierter Vergleich beider Techniken. Dabei wurden in beiden OP-Verfahren jeweils 2 Gruppen gebildet. In der ersten Gruppe fand sich eine Population mit einem PSA-Wert  $\leq 6,9$  ng/ml, in der zweiten Gruppe mit einem Wert  $> 6,9$  ng/ml. Bei allen erfassten immunologischen Parametern waren die Serumwerte zu den definierten Abnahmezeitpunkten der PSA-Wert orientierten Untergruppen der beiden Operationstechniken nahezu identisch. Auch bei dieser Auswertung konnte hinsichtlich der Entzündungsparameter kein wesentlicher Unterschied gefunden werden. Der PSA-Wert hat zufolge keinen Einfluss auf die Entzündungsreaktion. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die in Abhängigkeit von der Prostatagröße orientierte Verlaufsbeobachtung. Hier wurden beide Populationen in Untergruppen mit einer Drüsengröße  $\leq 49$  g bzw.  $> 49$ g aufgeteilt. Der Verlauf der Entzündungsreaktion aller betrachteten Mediatoren war in beiden Untergruppen identisch und spiegelte einzig den oben beschriebenen Verlauf der Entzündungsreaktion wider. Ein Zusammenhang mit der Prostatagröße konnte nicht belegt werden. Die T-Stadien orientierte Betrachtung orientierte sich an der Aufteilung der Operationsgruppen hinsichtlich der postoperativen pathologischen Begutachtung ( $\leq$  pT2b versus  $>$  pT2b). Hier zeigte sich sowohl in der Gruppe der Interleukine als auch bei SAA und CRP keine Korrelation zwischen Tumorstadium und Entzündungsparameterrausschüttung.

#### **4.4 Aktuelle Datenlage**

In Analogie zu vergleichbaren Studien wurde die Mediatorausschüttung bei laparoskopischer und offener Technik betrachtet, um damit einen Rückschluss auf die systemische Reaktion des Körpers und damit auch auf die Invasivität der Technik ziehen zu können. Dies wurde bei verschiedenen Operationsverfahren in unterschiedlichen medizinischen Disziplinen in vorangegangenen Studien bereits durchgeführt. Damit wurden die einzelnen Operationstechniken hinsichtlich ihrer Invasivität dargestellt. [ 2, 18 ]

Die Gruppe um Suter et al. fand 2002 bei einem Vergleich der laparoskopischen und offenen OP-Technik (laparoskopisch operierte Gruppe N=19 versus offen operierte Gruppe N=20) bei der bilateralen Hernienchirurgie einen signifikanten Unterschied im Verlauf der erfassten Entzündungsparameter. Hier wurden für die Mediatoren IL-6 und CRP in der laparoskopisch operierten Gruppe bedeutend geringere Werte ermittelt und damit im Hinblick auf die geringere Traumatisierung der Vorteil der Laparoskopie gegenüber der offenen Chirurgie bewiesen. [ 55 ] Ähnliche Ergebnisse wurden in der 2007 veröffentlichten Studie von Demir et al. gefunden. Die Betrachtung der verschiedenen laparoskopischen OP-Techniken im Vergleich zur offenen Operation bei Hysterektomie erbrachte beweisende Unterschiede hinsichtlich der Traumatisierung. In der offen operierten Gruppe wurden signifikant mehr immunologische Parameter, IL-6 und CRP nachgewiesen. [ 11 ] Vergleichbare Schlussfolgerungen wurden bei der Cholezystektomie getroffen. Eine 2007 veröffentlichte Studie von Schietroma et al., die die laparoskopische und offene Cholezystektomie bei 86 Patienten hinsichtlich der immunologischen Reaktion verglich, konnten nachweislich Vorteile in der laparoskopisch operierten Gruppe bei Betrachtung der Entzündungsparameter im Verlauf aufgezeigt werden. Neben dem CRP fand sich die PMS-Elastase als guter und sensibler Marker zur Beurteilung der Stressreaktion des Körpers. [ 50 ]

Diese Ergebnisse decken sich mit der Studienlage bezüglich der IRPVE nicht. Bisher veröffentlichte Studien konnten keinen immunologisch objektivierbaren Vorteil hinsichtlich geringerer Traumatisierung nachweisen. Damit stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit der Literatur überein. Von Jurczok et al. 2007 veröffentlichte Daten über 403 Patienten die offen bzw. IRPVE wurden und verglich die immunologische Reaktion postoperativ anhand der Parameter IL-6, IL-10, CRP und SAA. [ 31 ] In dieser Studie fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Entzündungsreaktion in beiden Operationsgruppen. Beide Gruppen waren bezüglich Invasivität und Trauma vergleichbar. [ 31 ] Eine 2008 veröffentlichte Studie von Fracalanza et al., zur roboter-assistierten RPVE im Vergleich mit der oRPVE mittels Beurteilung der immunologischen Reaktion anhand der Parameter IL-6, CPR, Lactat und IL-1 alpha, wies höhere Entzündungswerte für IL-6, CRP und Lactat in der oRPVE auf; IL-1 alpha zeigte keinen Unterschied. Damit stellte diese Studie einen Vorteil der roboter-assistierten Technik im Vergleich zur offenen Operation dar. [ 19 ]

Im Hinblick auf die Minimalinvasivität der Laparoskopie ist festzustellen, dass das streng extraperitoneale Vorgehen mehr Vorteile beinhaltet als das transperitoneale Vorgehen. Im Zuge dieser Betrachtungsweise ist dieses OP-Verfahren der RPVE der offenen OP-Technik nicht oder nur kaum überlegen. Dies liegt möglicherweise an der im Vergleich zur anderen OP geringen Traumatisierung von Geweben, vor allem der Muskulatur. Eine Arbeit von Fornara et al. berichtete über eine vergleichbare Ausschüttung von Akute Phase Proteinen und Zytokinen bei bilateraler laparoskopischer Nephrektomie im Vergleich zu unilateraler laparoskopischer Nephrektomie. Im Vergleich zur offenen Operation an der Niere war die Ausschüttung in der laparoskopischen Technik signifikant geringer. [ 16 ] Andere Studien, bei denen in der offenen OP-Technik große Bauchschnitte nötig sind, wiesen einen deutlichen Vorteil bezüglich inflammatorischer Reaktion des Organismus bei laparoskopischer OP-Weise auf. Eine 2002 veröffentlichte Studie von Zacks et al. zeigte die klare Überlegenheit der laparoskopischen Cholezystektomie gegenüber der offenen Cholezystektomie hinsichtlich der Komplikationsrate (sowohl intra- als auch postoperativ), der Mortalitätsrate, der Krankenhausverweildauer und der entstandenen Kosten. [ 62 ] Ähnliche Ergebnisse bestätigte die Arbeitsgruppe um Prof. Paolo Fornara in der bereits erwähnten, 2001 veröffentlichten Arbeit im Hinblick auf die Behandlung von benignen Nierenerkrankungen. Das postoperative outcome war in der laparoskopisch operierten Gruppe signifikant besser. Die Krankenhausliegezeit war kürzer, der Schmerzmittelverbrauch geringer. [ 16 ]

#### **4.5 Ausblick**

Wie die CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) Datei zeigte, ist seit der Einführung des PSA Wertes zur Frühdiagnose eines Prostatakarzinoms Ende der 80er Jahre eine wesentlich häufigere Detektion von low risk Tumoren im Vergleich zu den Jahren davor aufgetreten. 2000 wurde diesbezüglich ein stabiles Niveau erreicht. [ 9 ] Trotz der Früherkennung der Karzinome konnte die tumorspezifische Mortalität nicht gesenkt werden. Es fanden vermehrt Karzinome Beachtung, die klinisch asymptomatisch waren und allein durch die PSA Detektion auffielen und dadurch eine Behandlung nach sich zogen, die ggf. nicht nötig gewesen wäre. Andererseits wurden high-risk Karzinompatienten mit normalem PSA-Wert mit dieser Methode teilweise nicht entdeckt. Aktuell steht diesbezüglich die Absenkung des cut-off Wertes für das Serum PSA zur Diskussion. Ein einheitlicher Konsens ist noch nicht gefunden. Auf die Herabsetzung der Grenzwerte der Serinprotease nahm auch die 2008 veröffentlichte Studie

von Hekal et al. Bezug. Dabei wurden die Daten von Männer <50 Lebensjahre ausgewertet. [ 26 ] Auch die PSA-Verdopplungszeit findet immer mehr Beachtung. Dieser Parameter hat sich als aussagekräftig in der Erkennung von Prostatakarzinompatienten erwiesen. [ 36 ]

PCA3<sup>DD3</sup> tritt nur in Prostatakarzinomzellen und Metastasen des Prostatakarzinoms auf. Die übrigen Körperzellen weisen dies nicht auf. Bei dem PCA-3-Test handelt es sich um einen einfach durchzuführenden Harntest bei dem die mRNA-Expression eines spezifischen Gens gemessen wird und somit die Vorhersage eines Prostatakarzinoms ermöglicht. Dadurch könnte sich der Marker zur Detektion und Stadieneinteilung von Prostatakarzinomen etablieren. Eine Studie von Haese et al., bei der 463 Männer nach vorangegangenen negativen Biopsien erneut biopsiert wurden, zeigte den signifikanten Zusammenhang der Höhe von PCA3 im Urin mit dem Tumorstadium (signifikant höhere Werte bei Patienten mit high grade Prostatakarzinom im Vergleich zu low grade Karzinomen). Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie war bei Patienten mit hohem PCA3 höher als mit niedrigem PCA3. [ 18 , 23 , 57 ] So werden derzeit auch molekulare Marker getestet.

Subvisuell computergestützte Auswertung der Graustufen in B-Bild C-TRUS zur besseren Detektion tumorverdächtiger Areale und zur gezielten Biopsie erwies sich in einer Studie mit 132 Patienten als positiv. Die Mehrfachbiopsien waren stets unauffällig (6-72 Zylinder). In der gezielten C-TRUS Biopsie stellten sich 50% der Fälle als karzinomatös entartet dar. [ 35 ]

Ebenso viel versprechend sind die Ergebnisse der real-time-Elastographie. Mit diesem Verfahren wird der Elastizitätsunterschied zwischen gesundem und tumorös entartetem Gewebe abgebildet (mittels Ultraschall oder MRT). Es gibt Studien, die diesem Verfahren eine hohe Sensitivität und hohe Spezifität zuschreiben. Als Standardmethode zur Detektion und Therapieplanung hat sich dieses Verfahren noch nicht etabliert. [ 18 ]

Da in malignen Geweben der Prostata die Speicherung des <sup>11</sup>C-Cholin wesentlich höher ist als in gesundem Gewebe, ist die Cholin-PET-Untersuchung ein weiteres diagnostisches Verfahren, welches noch in der Erprobung steckt.

## 5 Zusammenfassung

Um eine möglichst genaue Evaluierung der für den Patienten vorteilhaftesten OP-Technik vorzunehmen, müssen alle einfließenden Faktoren genau betrachtet werden. Dazu gehört die perioperative Mortalität, die Komplikationsrate, die Invasivität des Eingriffs, das onkologische Outcome und die postoperative Zufriedenheit des Patienten.

Viele vorausgegangene Studien haben sich bereits mit der Beschreibung einiger oben genannter Faktoren befasst. Dabei konnten Vorteile der laparoskopischen Technik im Bezug auf den intraoperativen Blutverlust, die intraoperative Darstellung der Drüse und den postoperativen Schmerzmittelverbrauch gezogen werden. Im Hinblick auf die Krankenhausliegedauer, die Kontinenzrate, die Potenzrate und das onkologische Outcome waren beide Operationsgruppen äquivalent.

In der vorliegenden Untersuchung wurde an Hand einer retrospektiven Analyse relevanter Parameter zur Detektion immunologischer Reaktionen im Organismus nach operativem Eingriff die Invasivität der OP-Techniken (laparoskopisch versus offen) im Vergleich objektiviert. Zur Beschreibung der Entzündungsreaktion wurden die Akute Phase Proteine CRP und SAA sowie die Zytokine IL-6 und IL-10 an zuvor determinierten Zeitpunkten intra- und postoperativ bestimmt und ihr Verlauf ausgewertet.

Die operierten Patienten hatten ein histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom (Tumorstadium T1/T2, N0, M0, Gleason-Score  $\leq 7$ , Histopathologisches Grading  $\leq G2$ ).

Nach Auswertung der Patientendaten konnte ein Zusammenhang zwischen chirurgisch verursachtem Trauma und Anstieg von Entzündungsparametern, respektive systemischer Reaktion, durch Analyse von entnommenem Blut gezeigt werden. Postinterventionell kam es zu einem Anstieg von CRP, SAA und IL-6. Es konnte kein Unterschied der Inflammation zwischen den betrachteten Operationstechnik anhand der gemessenen Parameter objektiviert werden. Ein Vorteil der laparoskopischen Technik wurde nicht gefunden. Eine Beeinflussung der systemischen immunologischen Reaktion aufgrund der Höhe des PSA-Wertes, der Größe der Prostata bzw. des T-Stadiums konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gesichert werden. Die vorliegenden Untersuchungen zur Minimalinvasivität der IRPVE bestätigten die Ergebnisse vorangegangener Studien.

Die aktuelle Studienlage erlaubt keine definitive Aussage zum Vorteil der IRPVE gegenüber der oRPVE. Dies ist am ehesten der generell gering gewebetraumatisierenden Operation geschuldet. Bei anderen Operationen mit stärkerer Gewebetraumatisierung, z.B.

bei transperitonealer Tumornephrektomie konnte hingegen ein Vorteil der Laparoskopie hinsichtlich der systemischen Reaktion auf die Operation gezeigt werden.

## 6 Thesen

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. P. Fornara

1. Das Prostatakarzinom ist einer der bedeutendsten urologischen Tumore
2. Ein kurativer Ansatz bei Prostatakarzinom ist die Operation
3. Die Akzeptanz der laparoskopischen Tumor Chirurgie wächst stetig
4. Die IRPVE ist für T1 und T2 Tumore der offenen Operation äquivalent
5. Die immunologischen Parameter korrelieren mit dem Ausmaß der Gewebetraumatisierung
6. Die immunologischen Parameter können zum Nachweis der Minimalinvasivität dienen
7. Bei der RPVE gibt es anhand der immunologischen Parameter keinen Unterschied zwischen offener und laparoskopischer Chirurgie
8. Es gibt eine kürzere postoperative Krankenhausverweildauer nach laparoskopischem Eingriff
9. Das onkologische Outcome der IRPVE entspricht dem der oRPVE

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor med.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Götze

geboren am 09. August 1983 in Lichtenstein

## 7 Anhang

### 7.1 Blutentnahmeprotokoll

#### Blutabnahmen für die Studie

**„Vergleich der Invasivität der laparoskopischen und offenen radikalen Tumornephrektomie und der laparoskopischen präperitonealen und offenen retropubischen radikalen Prostatektomie anhand ausgewählter Laborparameter“**

Patient:

Geburtsdatum:

Station:

Art des Eingriffes:

(bitte ankreuzen!)

*Prostatektomie*

offen

laparoskopisch

Bitte jeweils 2 Serumröhrchen a 4,5 ml zu den unten angegebenen Zeiten abnehmen.

Werktags im Tagesdienst bitte in das Uro-Labor, im Dienst zur Zentrifugation ins Zentrallabor schicken mit dem Vermerk „Zentrifugation und zurück“. Diese beiden Röhrchen am nächsten Tag ins Uro-Labor schicken.

Das Serum bitte einfrieren.

**Bitte Abnahmedatum und –zeit auf den Blutröhrchen vermerken!**

Zeitpunkt der Abnahme:

Abnahmedatum:

Uhrzeit:

T1 (nach Trokarplatzierung /  
nach Hautschnitt)

.....

.....

T2 (RPVE: nach Anastomose.

.....

.....

#### **OP-Ende:**

T3 (6h post OP)

.....

.....

T4 (12h post OP)

.....

.....

T5 (24h post OP)

.....

.....

T6 (36h post OP)

.....

.....

T7 (48h post OP)

.....

.....

T8 (72h post OP)

.....

.....

T9 (96h post OP)

.....

.....

T10 (120h post OP)

.....

.....

### 7.2 IL-6 Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/IRPVE	N	MW IL-6	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	91	2,8	1,5	2,0	2,8	2,9
T2	96	30,9	20,3	14,4	27,0	44,9
T3	75	56,3	27,5	33,9	53,7	70,9
T4	96	49,9	30,9	27,0	42,9	68,8
T5	95	36,7	25,5	19,2	28,9	43,1
T6	83	33,0	20,9	18,0	26,1	42,4
T7	87	24,8	16,2	12,8	19,8	32,6
T8	79	16,7	14,9	7,5	13,7	19,3
T9	62	15,9	18,4	6,8	9,9	19,1
T10	64	15,0	16,1	6,0	8,9	17,3

### 7.3 IL-6 Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/oRPVE	N	MW IL-6	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	82	3,4	2,9	2,0	2,8	3,3
T2	82	24,5	26,3	7,9	15,1	29,8
T3	69	60,1	29,3	36,6	53,3	82,1
T4	81	56,6	32,0	30,2	51,9	74,5
T5	79	44,5	27,7	23,5	39,1	58,4
T6	65	40,6	26,0	23,8	35,5	52,6
T7	67	31,5	26,8	15,8	24,0	32,2
T8	54	22,3	23,6	11,3	15,3	20,6
T9	50	17,4	17,4	7,9	12,4	17,6
T10	51	13,3	9,7	7,5	10,4	15,3

#### 7.4 IL-10 Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/IRPVE	N	MW IL-10	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	78	3,8	5,1	1,6	2,3	4,9
T2	85	4,9	4,4	2,0	4,9	4,9
T3	70	6,6	8,2	3,0	4,9	5,6
T4	77	6,4	9,9	3,2	4,9	5,7
T5	79	4,9	6,8	2,6	3,6	4,9
T6	74	4,5	5,0	1,9	3,8	4,9
T7	77	3,9	3,4	1,9	3,1	4,9
T8	69	5,0	7,8	1,8	3,2	4,9
T9	54	3,0	2,7	1,5	2,2	3,4
T10	55	2,7	1,9	1,5	2,2	3,4

#### 7.5 IL-10 Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/oRPVE	N	MW IL-10	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	72	2,9	1,6	1,6	2,0	4,9
T2	72	5,8	2,5	1,8	4,2	4,9
T3	59	4,5	2,5	2,7	4,9	4,9
T4	62	9,8	11,9	4,1	4,9	9,8
T5	60	4,6	3,4	2,5	4,4	4,9
T6	54	3,9	3,2	2,0	2,9	4,9
T7	59	3,9	2,6	2,2	3,0	4,9
T8	43	3,2	5,6	2,0	2,5	4,1
T9	39	2,5	1,5	1,6	2,0	2,8
T10	39	2,2	1,2	1,4	2,0	2,6

### 7.6 CRP-Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/IRPVE	N	MW CRP	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	92	2,3	2,9	0,5	1,3	3,3
T2	91	2,5	3,2	0,5	1,4	3,4
T3	76	9,0	5,9	5,2	7,7	10,6
T4	85	32,9	14,9	23,3	31,0	40,0
T5	86	75,3	25,9	52,9	75,3	89,9
T6	84	89,4	31,8	67,2	85,9	108,7
T7	86	95,9	35,2	69,3	99,9	120,3
T8	84	71,3	34,9	39,3	63,5	97,2
T9	62	52,5	30,4	28,6	45,9	72,1
T10	64	41,4	35,4	19,0	30,0	55,1

### 7.7 CRP Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/oRPVE	N	MW CRP	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	86	3,5	4,9	0,7	2,2	4,9
T2	78	3,6	4,9	0,8	2,4	4,9
T3	70	7,7	5,6	4,9	7,0	8,9
T4	74	30,8	13,5	22,5	29,1	37,5
T5	72	81,6	36,9	48,1	80,6	104,7
T6	70	98,3	46,4	56,7	96,0	131,5
T7	67	106,9	43,6	77,8	107,0	142,0
T8	59	83,8	42,5	47,4	83,0	110,0
T9	52	60,3	34,8	37,0	45,2	85,5
T10	51	44,9	34,5	25,0	35,9	47,8

### 7.8 SAA-Werte der IRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/IRPVE	N	MW SAA	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	90	5,5	13,2	1,4	2,5	5,4
T2	93	5,5	14,9	1,5	2,8	5,5
T3	76	37,0	18,1	22,4	35,5	47,6
T4	85	110,6	50,5	82,3	111,0	134,0
T5	86	296,4	118,0	222,5	298,0	382,5
T6	83	425,0	202,2	295,0	409,0	549,0
T7	87	462,0	233,2	298,0	447,0	598,0
T8	79	367,0	277,4	134,0	341,0	548,0
T9	62	240,0	203,0	64,2	191,0	373,0
T10	63	180,0	225,0	25,8	97,6	231,0

### 7.9 SAA Werte der oRPVE zu determinierten Zeitpunkten

Blutentnahme-zeitpunkt/oRPVE	N	MW SAA	s	Perzentile		
				25	50	75
T1	80	5,4	1,6	1,6	2,3	4,2
T2	81	5,3	10,9	1,2	2,2	4,6
T3	70	31,5	19,9	18,8	27,0	39,0
T4	73	108,9	54,0	82,6	103,0	121,5
T5	71	318,0	138,0	213,0	291,0	433,0
T6	68	452,5	228,0	310,5	412,0	606,7
T7	62	521,9	269,0	366,5	485,5	669,8
T8	52	401,8	285,5	180,5	350,5	522,0
T9	49	230,0	261,0	90,6	176,0	276,0
T10	50	196,7	244,3	64,9	132,0	186,7

## 8 Literaturverzeichnis

1. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al.: Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 345 (2001) 165-169
2. Artibani W, Grosso G, Novara G, et al.: Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol* 44 (2003) 401-406
3. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al.: Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 90 (2002) 561-566
4. Boccon-Gibod L.: Adjuvant treatment to surgery. *BJU Int* 100 Suppl (2007) 40-43
5. Bottke D, Wiegel T.: Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: indications, results and side effects. *Urol Int* 78 (2007) 193-197
6. Braun M, Renz-Polster H: Immunsystem. In: Braun J, Krautzig S, Renz-Polster H (Hrsg): *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage Urban & Fischer, München, 2006, S. 348-368
7. Brunetti ND, Pellegrino PL, Correale M, et al.: Acute phase proteins and systolic dysfunction in subjects with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 26 (2008) 196-202
8. Chodak G.: Prostate cancer: epidemiology, screening, and biomarkers. *Rev Urol* 8 Suppl (2006) 3-8
9. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al.: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 170 (2003) 21-25
10. Crego TM, Puig DP, Juaneda CB, et al.: Initial series of radical prostatectomy in a general hospital: review and comparative of national and international series. *Actas Urol Esp* 32 (2008) 888-893
11. Demir A, Bige O, Saatli B, et al.: Prospective comparison of tissue trauma after laparoscopic hysterectomy types with retroperitoneal lateral transection of uterine vessels using ligasure and abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 277 (2008) 325-330

12. Diaz JJ, Corica A, McKenzie R, et al.: Comparative study of surgical efficacy in open versus laparoscopic prostatectomy: virtual prostate reconstruction and periprostatic tissue quantification. *Actas Urol Esp* 31 (2007) 1045-1055
13. Djavan B, Ravery V, Rocco B, et al.: European Study of Radical Prostatectomy: time trends in Europe, 1993-2005. *BJU Int* 100 Suppl (2007) 22-25
14. Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al.: Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11 (2005) 5233-5240
15. Fischer CP.: Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 12 (2006) 6-33
16. Fornara P, Doehn C, Friedrich HJ, et al.: Nonrandomized comparison of open flank versus laparoscopic nephrectomy in 249 patients with benign renal disease. *Eur Urol* 40 (2001) 24-31
17. Fornara P, Doehn C, Seyfarth M, et al.: Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol* 37 (2000) 241-250
18. Fornara P, Semjonow A, Wagner S: Diagnostik. Börgermann CH, Loertzer H, Luboldt HJ: Screening und Früherkennung. In: Rübber H (Hrsg): *Uroonkologie*. 5.Auflage Springer Verlag, Heidelberg, 2009, S. 521-536 und S. 512-521
19. Fornara P, Zacharias M.: Minimal invasiveness of laparoscopic radical prostatectomy: reality or dream? *Aktuelle Urol* 35 (2004) 395-405
20. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, et al.: Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 101 (2008) 1145-1149
21. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al.: Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 237 (2005) 541-549
22. Grütz G.: New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J Leukoc Biol* 77 (2005) 3-15
23. Haan JJ, Lubbers T, Derikx JP, et al.: Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 13 (2009) 86
24. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al.: Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 54 (2008) 1081-1088

25. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53 (2008) 68-80
26. Hekal IA.: The patients less than 50 years: is there a need to lower the PSA cutoff point? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 30 (2008)
27. Hsing AW, Chokkalingam AP.: Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 11 (2006) 1388-1413
28. Hsu CY, Joniau S, Roskams T, et al.: Comparing results after surgery in patients with clinical unilateral T3a prostate cancer treated with or without neoadjuvant androgen-deprivation therapy. *BJU Int* 99 (2007) 311-314
29. Huland H: Prostatakarzinom. In: Hautmann R, Huland H (Hrsg): *Urologie*. 3.Auflage Springer Verlag, Heidelberg, 2006, S. 229-241
30. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 167 (2002) 528-534
31. Joniau S: Editorial comment on: predictive factors for progression in patients with clinical stage T1a prostate cancer in the PSA era. *Eur Urol* 53 (2008) 362
32. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, et al.: Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int* 99 (2007) 1461-1466
33. Klotz L.: Active surveillance with selective delayed intervention is the way to manage 'good-risk' prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2 (2005) 136-142
34. Levinson AW, Ward NT, Sulman A, et al.: The Impact of Prostate Size on Perioperative Outcomes in a Large Laparoscopic Radical Prostatectomy Series. *J Endourol* (2009)
35. Loch T.: Computerized supported transrectal ultrasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer. *Urologe A* 43 (2004) 1377-1384
36. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, et al.: PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 54 (2008) 976-977
37. Melchior AM, Steinacker M, Zacharias M, et al.: Standardized positioning and trocar placement for laparoscopic interventions in urology. *Urologe A* 42 (2003) 1070-1073
38. Merrill RM, Massey MT, Aldana SG, et al.: C-reactive protein levels according to physical activity and body weight for participants in the coronary health improvement project. *Prev Med* 46 (2008) 425-430

39. Mouraviev V, Nosnik I, Sun L, et al.: Financial comparative analysis of minimally invasive surgery to open surgery for localized prostate cancer: a single-institution experience. *Urology* 69 (2007) 311-314
40. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, et al.: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 154 (1995) 1090-1095
41. Ordon M, Nam RK.: Lymphnode assessment and lymphadenectomy in prostate cancer. *J Surg Oncol* (2009)
42. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351 (2004) 1513-1520
43. Prostata. In: Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (Hrsg): *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends*. 7.Ausgabe, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2010, S. 72-75
44. Prostata. In: *MEDAC Urologie* (Hrsg): *TNM Klassifikation urologischer Tumoren und allgemeine Definitionen*. nach der 6.Auflage der UICC, 2002, S. 19-21
45. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, et al.: Laparoscopic radical prostatectomy--the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 49 (2006) 113-119
46. Remzi M, Klingler HC, Tinzl MV, et al.: Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol* 48 (2005) 83-89
47. Roemeling S, Roobol MJ, Kattan MW, et al.: Nomogram use for the prediction of indolent prostate cancer: impact on screen-detected populations. *Cancer* 110 (2007) 2218-2221
48. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94 (2002) 1458-1468
49. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al.: Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 95 (2002) 361-376
50. Schietroma M, Carlei F, Cappelli S, et al.: Effects of cholecystectomy (laparoscopic versus open) on PMN-elastase. *Hepatogastroenterology* 54 (2007) 342-345

51. Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, et al.: Comparison of prostate-specific antigen recurrence-free survival in a contemporary cohort of patients undergoing either radical retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 102 (2008) 28-32
52. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al.: Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 132 (2000) 566-77
53. Serra AC, Narbón ES.: Diagnostic methodology for the biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Arch Esp Urol* 59 (2006) 1041-1052
54. Stachon A.: Significance of the PSA-concentration for the detection of prostate cancer. *Pathologe* 26 (2005) 469-472
55. Suter M, Martinet O, Spertini F.: Reduced acute phase response after laparoscopic total extraperitoneal bilateral hernia repair compared to open repair with the Stoppa procedure. *Surg Endosc* 16 (2002) 1214-1219
56. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351 (2004) 1502-1512
57. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, et al.: DD3PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 46 (2004) 182-186
58. Wahlers BC, Glimm SM: Durchs Schlüsselloch operiert: Die Laparoskopie gehört heute zum modernen Standard in der Urologie. *DGU-Kongress/105 Jahre Laparoskopie, Hamburg* (2006)
59. Webster WS, Small EJ, Rini BI, et al.: Prostate cancer immunology: biology, therapeutics, and challenges. *J Clin Oncol* 23 (2005) 8262-8269
60. Whicher J: C-reaktives Protein (CRP). Thomas L: Serum Amyloid A (SAA). In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnostik, Indikation und Bewertung von Laborparametern für die medizinische Diagnostik. 5.erweiterte Auflage TH Books, Frankfurt, 2000, S. 717-723 und S. 731-733*
61. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, et al.: Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 10 (2007) 87-93

62. Zacks SL, Sandler RS, Rutledge R, et al.: A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 97 (2002) 334-340
63. Zorn KC, Orvieto MA, Mikhail AA, et al.: Effect of prostate weight on operative and postoperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 69 (2007) 300-305

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten des Prostatakarzinoms in Deutschland..	3
Abbildung 2: Darstellung eines echoarmen Areals, bei dem sich nach Biopsie histologisch ein Prostatakarzinom fand (TRUS).	6
Abbildung 3: Platzierung der Trokare für Eingriffe im kleinen Becken.....	14
Abbildung 4: Gleichgewicht zwischen lokaler und systemischer Reaktion.....	16
Abbildung 5: T-Stadium bezogener präoperativer Vergleich zwischen beiden Gruppen...	32
Abbildung 6: Präoperativer Vergleich des histopathologischen Grading zwischen beiden Gruppen .....	33
Abbildung 7: Gleason-Score bezogener präoperativer Vergleich zwischen beiden Gruppen .....	34
Abbildung 8: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen beiden Gruppen .....	36
Abbildung 9: Vergleich des IL-10-Verlaufes zwischen beiden Gruppen .....	37
Abbildung 10: Vergleich des CRP -Verlaufes zwischen beiden Gruppen.....	39
Abbildung 11: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen beiden Gruppen .....	40
Abbildung 12: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen Gesamt -PSA-Wert orientierten Gruppen .....	42
Abbildung 13: Vergleich des CRP-Verlaufes zwischen Gesamt-PSA-Wert orientierten Gruppen .....	43
Abbildung 14: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen Gesamt-PSA-Wert orientierten Gruppen .....	44
Abbildung 15: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen T-Stadien orientierten Gruppen...	45
Abbildung 16: Vergleich des CRP-Verlaufes zwischen T-Stadien orientierten Gruppen ..	46
Abbildung 17: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen T-Stadien orientierten Gruppen..	47
Abbildung 18: Vergleich des IL-6-Verlaufes zwischen Prostatavolumen orientierten Gruppen .....	49
Abbildung 19: Vergleich des CRP-Verlaufes zwischen Prostatavolumen orientierten Gruppen .....	50
Abbildung 20: Vergleich des SAA-Verlaufes zwischen Prostatavolumen orientierten Gruppen .....	51

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histopathologisches Grading .....	3
Tabelle 2: T- Stadium- Primärtumor .....	4
Tabelle 3: N- Regionäre Lymphknoten .....	5
Tabelle 4: M-Fernmetastasen .....	5
Tabelle 5: Altersabhängige cut- off Werte des Serum- PSA .....	7
Tabelle 6: Überblick über die Therapieoptionen des Prostatakarzinoms .....	9
Tabelle 7: Überblick über die medikamentöse Therapie .....	11
Tabelle 8: Untersuchungspopulation .....	22
Tabelle 9: Blutentnahmeprotokoll .....	24
Tabelle 10: Altersvergleich .....	28
Tabelle 11: Vergleich der Gesamt- PSA-Werte .....	29
Tabelle 12: Vergleich der Prostatagröße .....	30
Tabelle 13: Vergleich der Operationsdauer .....	30
Tabelle 14: Vergleich der T-Stadien zwischen oRPVE und IRPVE .....	31
Tabelle 15: Vergleich des Grading zwischen oRPVE und IRPVE .....	32
Tabelle 16: Vergleich des Gleason-Score zwischen oRPVE und IRPVE .....	34
Tabelle 17: Vergleich des Lymphknoten-Status .....	35
Tabelle 18: Gegenüberstellung der IL-6 MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz .....	36
Tabelle 19: Gegenüberstellung der IL-10 MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz .....	38
Tabelle 20: Gegenüberstellung der CRP MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz .....	38
Tabelle 21: Gegenüberstellung der SAA MW der IRPVE versus oRPVE/Signifikanz .....	40

# Tabellarischer Lebenslauf

## **Persönliche Daten:**

Name: Franziska Götze  
Anschrift: Altmarkt 17, 09337 Hohenstein-Ernstthal  
e-mail Adresse: franziskagoetze@gmx.de  
Geburtsdatum: 09.08.1983  
Geburtsort: Lichtenstein  
Familienstand: ledig

## **Ausbildung:**

*Schule:* 1990-1994 Heinrich-von-Kleist Grundschule, Lichtenstein  
1994-2002 Lessing-Gymnasium, Hohenstein-Ernstthal  
2002 Abitur

*Studium:* Wintersemester 2002/2003 Lehramtsstudium (Biologie und  
Gemeinschaftskunde), Universität Leipzig  
Sommersemester 2003-2009 Medizinstudium  
2003-2005 Charité Berlin  
April 2005 Physikum  
2005-2009 Martin Luther University Halle-Wittenberg  
Mai 2009 Staatsexamen

## **Praktische Tätigkeiten:**

*Famulatur:* Klinik für Allgemeinchirurgie, Kreiskrankenhaus Lichtenstein  
Allgemeinmedizinpraxis, Dr.med.Sturm, Hohenstein-Ernstthal  
Psychiatrische Institutsambulanz, Kreiskrankenhaus Glauchau

Versorgungskrankenhaus in Nepal

Versorgungskrankenhaus in Botswana

*Praktisches Jahr:* Chirurgie (02-05/2008), Kantonsspital Herisau/Schweiz  
Innere Medizin (06-09/2008), Klinikum Chemnitz  
Radiologie (10/2008-01/2009), Diakoniekrankenhaus Halle(Saale)

*Assistenzzeit:* seit September 2009 Klinik für Innere Medizin IV/Pulmologie,  
Klinikum Chemnitz

*Zusatzkurse:* 2005-2006 Homöopathiekurs  
2006-2007 Kurs Englisch für Mediziner  
Juni 2010 Sonographiegrundkurs

**Wissenschaftliche Tätigkeiten:**

Seit 2006 Doktorandin, Fachbereich Urologie an der Martin-Luther-Universität  
Halle Wittenberg,  
Thema: Zytokinmuster bei Patienten mit radikaler  
Prostatektomie -Vergleich zwischen laparoskopischer und  
offener Operationstechnik

Juni 2008 Posterveröffentlichung bei der Gemeinsamen Jahrestagung der  
Urologie 2008 in Weimar

**Kenntnisse:** Deutsch als Muttersprache  
Gute Englischkenntnisse  
Sicherer Umgang mit MS-Office Applikationen  
Zertifizierte 10Finger Schreibmaschinenkenntnisse

**Interessen:** Sport (Tennis, Volleyball, Skifahren), Reisen, Lesen

## **Veröffentlichung**

Posteröffentlichung bei der Gemeinsamen Jahrestagung der Urologie 2008 (13.-14. Juni) in Weimar

Veranstaltung der Vereinigung der

- Mitteldeutschen Urologen e.V.
- Südostdeutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
- Sächsische Gesellschaft für Urologie e.V.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe. Anderen Arbeiten entnommene Zitate wurden von mir entsprechend gekennzeichnet. Es handelt sich um meinen ersten Promotionsversuch. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Medizinischen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Hohenstein-Ernstthal, den 01.02.2011

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. P. Fornara für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Gleichfalls danke ich Prof. Dr. med. habil. H. Heynemann für die Unterstützung und Begutachtung der Arbeit.

Ebenso danke ich Oberärztin Dr. med. S. Wagner für die Betreuung der Arbeit und die stete Unterstützung und konstruktive Kritik, die sie mir beim Durchsprechen des Manuskripts zu teil werden lies.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Universitätsklinik/Universitätspoliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die freundliche Unterstützung während der Promotionszeit bedanken. Herzlichen Dank an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Forschungslabors der Klinik für Urologie, insbesondere Frau Dr. rer. nat. K. Fischer für die exakte, wissenschaftliche Arbeit im Labor.

Ich danke dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik Halle-Wittenberg unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Steffen Hauptmann, in dessen Institut die histologische Begutachtung der Präparate durchgeführt wurde.

Ein Dankeschön auch an die Bibliotheken der Universität für die Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Darüber hinaus danke ich Frau Obst und den Mitarbeitern des Archivs für die zuverlässige und schnelle Bereitstellung der Krankenakten.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich stets unterstützt haben und an mich geglaubt haben. Vielen Dank auch meiner Schwester Natascha und meinen Freunden für den Zuspruch und die Motivation.

Schließlich danke ich allen, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.