

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Hartung)

Präoperative Prädiktion lymphonodaler Filiae beim Prostatakarzinom.
Eine retrospektive Analyse.

Martin Ederer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. R. Paul
2. Univ.-Prof. Dr. R. Hartung

Die Dissertation wurde am 31.01.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.03.2006 angenommen.

Meiner Familie
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis:

Seite:

<u>A. Einleitung</u>	7
1. Die Prostata	8
1.1 Geschichte und Makroanatomie	8
1.2 Aufbau und Feinstruktur	10
1.3 Funktion der Prostata	12
1.4 Hormoneller Regelkreis der Prostata	12
2. Das Prostatakarzinom	14
2.1 Epidemiologie	14
2.2 Ätiologie	14
2.3 Pathologie	15
2.3.1 Differenzierung und Klassifizierung des Prostatakarzinoms	16
2.3.2 Potentielle Präkanzerosen	18
2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung	19
2.4.1 Die digital-rektale Exploration	19
2.4.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	20
2.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)	22
2.4.4 Prostatabiopsie	23
2.4.5 Bildgebende Untersuchungsverfahren	23
2.4.5.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie	23
2.4.5.2 Knochenszintigraphie und konventionelles Röntgen	24
2.4.6 Tumorklassifizierung (Staging)	
2.4.7 Therapieoptionen	26
2.4.7.1 Die radikale Prostatektomie	27
2.4.7.2 Neoadjuvante Hormontherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom	28

<u>B. Material und Methoden</u>	29
1. <i>Ziel der Arbeit</i>	29
2. <i>Datenmaterial und Patientengut</i>	29
3. <i>Statistische Auswertung</i>	30
<u>C. Ergebnisteil</u>	31
1. <i>Erfasste Patientendaten</i>	31
1.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation	31
1.2 Jahrgang der Operation	31
1.3 Digital-rektale Exploration	31
1.4 Transrektaler Ultraschall	32
1.5 PSA bei Diagnose / PSA präoperativ	32
1.6 Vorbehandlung	33
1.7 TUR-P vor Prostatektomie	33
1.8 Abdomen-Sonographie	34
1.9 Grading im Rahmen der Prostatabiopsie	34
1.10 Gleason-Klassifikation im Rahmen der Prostatabiopsie	34
1.11 Anzahl der positiven Biopsie-Zylinder	36
1.12 Entnahme-Höhe der Zylinder bei Sextanten-Biopsie	37
1.13 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie im Biopsat	37
1.14 PSA-Density	37
1.15 pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation, AJCC/UICC 1997	38
1.16 pN-Stadien nach der TNM-Klassifikation, AJCC/UICC 1997	38
1.17 Gleason-Klassifikation anhand des Operationspräparates	39
1.18 Grading anhand des Operationspräparates	40
1.19 Resektionsstatus	40
1.20 Befall der Bläschendrüsen	40
1.21 Befall der Lymphbahnen	41
1.22 Perineuralscheiden-Invasion	41
1.23 Organgewicht anhand des Operationspräparates	41

2. Vergleichende Statistik – Univariate Analyse	42
2.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation und pN-Status	42
2.2 Jahrgang der Operation und pN-Status	44
2.3 Digital-rektale Exploration und pN-Status	45
2.4 Transrektaler Ultraschall und pN-Status	46
2.4.1 TRUS-Gewicht	46
2.4.2 Sonographische Dignitätseinschätzung, 2 Kategorien	47
2.4.3 Sonographische Dignitätseinschätzung, 3 Kategorien	48
2.5 PSA bei Diagnose / PSA präoperativ und pN-Status	48
2.5.1 PSA bei Diagnose	49
2.5.2 PSA präoperativ	51
2.6 Vorbehandlung und pN-Status	53
2.7 TUR-P vor Prostatektomie und pN-Status	54
2.8 Abdomen-Sonographie und pN-Status	54
2.8.1 Restharn	54
2.8.2 Ektasie oberer Harntrakt	55
2.9 Grading im Rahmen der Prostatabiopsie und pN-Status	55
2.10 Gleason-Klassifikation im Rahmen der Prostatabiopsie und pN-Status	56
2.10.1 Sextantenbiopsie	57
2.10.2 Stanzbiopsie	59
2.11 Anzahl der positiven Biopsiezylinder und pN-Status	62
2.12 Entnahme-Höhe der Zylinder bei Sextantenbiopsie und pN-Status	63
2.13 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie im Biopsat und pN-Status	64
2.14 PSA-Density und pN-Status	65
2.14.1 PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht	65
2.14.2 PSA präoperativ / TRUS-Gewicht	66
2.14.3 PSA bei Diagnose / OP-Gewicht	67
2.14.4 PSA präoperativ / OP-Gewicht	68
2.15 pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation, AJCC/UICC 1997 und pN-Status	69
2.15.1 pT-Stadium, kontinuierliche Grösse	70

2.15.2	pT-Stadium, 2 Kategorien	71
2.15.3	pT-Stadium, 3 Kategorien	71
2.16	Gleason-Klassifikation anhand des Operationspräparates und pN-Status	72
2.17	Grading anhand des Operationspräparats und pN-Status	76
2.18	Resektionsstatus und pN-Status	77
2.19	Befall der Bläschendrüsen und pN-Status	77
2.20	Befall der Lymphbahnen und pN-Status	78
2.21	Perineuralscheideninvasion und pN-Status	79
2.22	Organgewicht anhand des Operationspräparates und pN-Status	79
2.23	Zusammenfassung	81
3. Vergleichende Statistik – Multivariate Analyse		82
3.1	Multivariate Analyse	82
3.2	Ermittlung der Cut-off-Werte	83
3.3	Algorithmus	86
<u>D. Diskussion</u>		88
<u>E. Zusammenfassung</u>		100
<u>F. Tabellenverzeichnis</u>		101
<u>G. Abbildungsverzeichnis</u>		105
<u>H. Literaturverzeichnis</u>		106
<u>I. Danksagung</u>		114

A. Einleitung.

Das Prostatakarzinom ist in den Neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts in den USA zum häufigsten malignen Tumor des Mannes aufgestiegen [33]. Unter den uroonkologischen Todesursachen nimmt es längst den ersten Rang ein; ab dem 80. Lebensjahr beansprucht es gar den grössten Anteil an allen onkologischen Todesursachen. Allerdings gehört es mittlerweile zu den am besten zu therapierenden malignen Neoplasien.

Den entscheidenden Beitrag zur Abwägung der Therapieoptionen liefert das präoperative Staging: So können lokal begrenzte Prostatakarzinome heutzutage mittels radikal retropubischer Prostatektomie kurativ operiert werden. Optional erfolgt eine Lymphadenektomie in gleicher Sitzung, was jedoch neben dem unbestrittenen diagnostischen und therapeutischen Vorteil bezüglich etwaiger lymphonodaler Filiae eine verlängerte Operationszeit und damit einen höheren Kostenfaktor bedeutet. Zudem birgt die Lymphadenektomie als Erweiterung der isolierten Prostatektomie zusätzliche Risiken für den Patienten: Bei ca. 10% der lymphadenektomierten Patienten tritt postoperativ eine Lymphozele auf, welche in 2-3% behandlungsbedürftige Ausmasse annimmt; läsionsgefährdet sind ausserdem die Vena iliaca sowie der Nervus obturatorius.

Folglich erscheint es zweckmässig, präoperativ eine hinreichend suffiziente Abschätzung hinsichtlich der Propabilität von bereits existenten Lymphknoten-Metastasen zu treffen, um über die Notwendigkeit und den Benefit einer Lymphadenektomie entscheiden zu können.

Ziel dieser Arbeit ist, einen Algorithmus zu erstellen, der die präoperative Vorhersage der Wahrscheinlichkeit von lymphonodalen Filiae, gesetzt durch ein Prostata-Karzinom, erlaubt.

1. Die Prostata

Im folgenden soll kurz auf den Aufbau, die Anatomie, die Feinstruktur, die hormonelle Feinregulation und die Funktion der Prostata eingegangen werden, um ein besseres Verständnis dieser Arbeit zu gewährleisten.

1.1 Geschichte und Makroanatomie

Die Bezeichnung „Prostata“, wörtlich aus dem Lateinischen als „die Vorstehende“ zu übersetzen, wird abgeleitet vom „parastatus glandulus“ des Rufus von Ephesus (ca. 98-117 u.Z.), der mit diesem Ausdruck gleichwohl die Nebenhoden zu charakterisieren suchte [29].

Anatomische Abflusshindernisse als Ursache des Harnverhalts postulierte Helidoros (ca. 120 – 150) als einer der ersten. Er beschrieb Gewächse im Bereich der Urethra, die am wahrscheinlichsten mit der uns heute nur zu bekannten BPH identisch sind [29].

Oreibasios (325-395) schliesslich beschrieb Blasenhaltsveränderungen, welche nach heutigem Ermessen am ehesten mit dem Befund eines Prostatakarzinoms vereinbar sind [29].



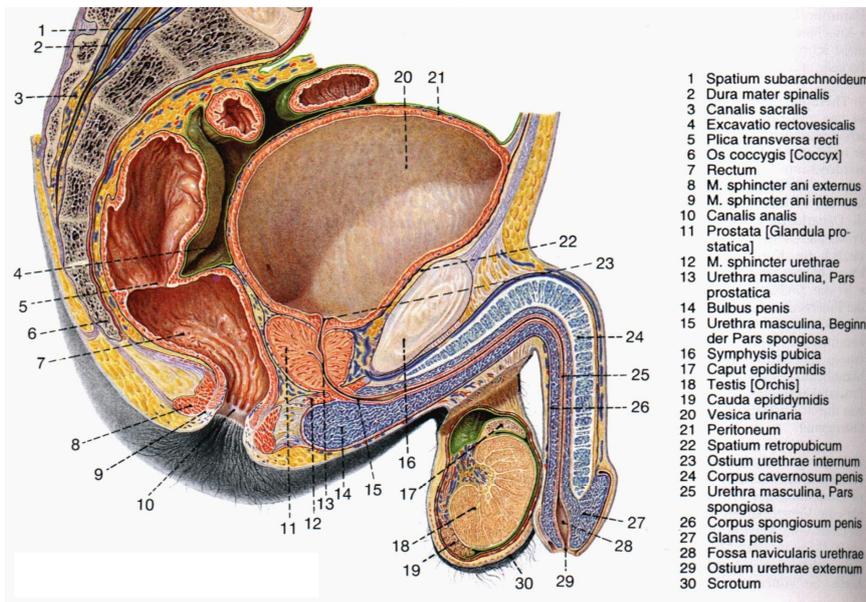
Als erster Illustrator der Prostata tat sich erst Andreas Vesal hervor: In seinen 1538 erschienen anatomischen Tafeln ist die erste Abbildung der Prostata erhalten [29]. Jedoch nicht vor 1621 war eine genaue Beschreibung der Prostata als eigenständiges Organ verfügbar: C. Bauhin räumte ihr in seinem 1621 in Wittenberg erschienenen „Theatrum Anatomicum“ den ihr gebührenden Platz ein; zudem war ihm schon die für die Physiologie der maskulinen Ejakulation essentielle exkretorische Funktion der Vorsteherdrüse bekannt [29].

Abb. 1: Andreas Vesal.

Trotz der Fülle an retentionsbedingten Exitus, besonders bei politisch hochstehenden Patienten durch oft sehr detailgetreue, lebendige Deskriptionen historisch verbürgt, dauerte es bis 1761, bis G. Batista Morgagni in seinem Hauptwerk „De sedibus et causis morborum per anatomicos indagatis“ die benigne Prostatahyperplasie ausführlich beschrieb. Ihm zu Ehren freilich werden seine „corpora amylacea“, wörtlich „Tabakskörperchen“, auch in heutiger Zeit noch mitunter als „Morgagni-Körperchen“ bezeichnet. Bemerkenswert ist auch, dass er bereits um die Prädilektionsstellen der BPH innerhalb der Prostata wusste [29].

Der Begriff des Adenoms jedoch als eindeutig benigne glanduläre Gewebsvermehrung fand erst 1841 im Rahmen der Publikation der „Lecons orales de Clinique chirurgicale“ des Pariser Chirurgen A.-A.-L.-M. Velpeau Eingang in die chirurgische Terminologie [29].

Nach heutigem Verständnis bildet die Prostata mit Testes, Epididymis, Vesiculae seminales und den Glandulae bulbourethrales eine funktionelle Einheit, zusammen mit den Bläschendrüsen verantwortlich zeichnend für die Ejakulation. Die gesunde



Prostata erreicht bei Geschlechtsreife ca. 3 cm Länge, 4 cm Breite und 2 cm Dicke und damit etwa Kastanien-grösse. Anatomisch geht sie enge Beziehungen zu ihren Nachbarorganen ein:

Die Basis prostatae ist dem Blasengrund zuge-

Abb. 2: Lage der Prostata im männlichen Becken

wandt; dort mündet der Urethraabgang in die Prostata, welche die Pars prostatica urethrae auf einer Länge von ca. 3,5 cm zirkulär umgreift. Die Apex prostatae liegt dem Diaphragma urogenitale auf. Ventral fixiert das Ligamentum puboprostaticum die Prostata an die Symphyse, die Facies posterior prostatae grenzt an die Vorderwand des Rektums.

Die enge Juxtaposition von Blase bzw. Rektum und Prostata birgt klinische Relevanz: Bei Ausbreitung des Prostatakarzinoms per continuitatem werden Blase

und / oder Rektum tumorös infiltriert. Hierbei stellt sich anfangs noch eine natürliche Barriere zumindest dem rektalen Infiltrationsprozess entgegen: Die denonvilliersche Faszie, eine dünne bindegewebige Membran, trennt die Prostata von der Rektumvorderwand. [5]

1.2 Aufbau und Feinstruktur

Wie jedes parenchymatöse Organ ist auch die Prostata aus Parenchym und Stroma aufgebaut. Das Parenchym wird durch ca. 30-40 tubuloalveoläre Drüsen gebildet, eingebettet in ein fibromuskuläres Stroma mit reichlich glatter Muskulatur, welche das Organ im Vergleich zu anderen Drüsen relativ derb erscheinen lässt.

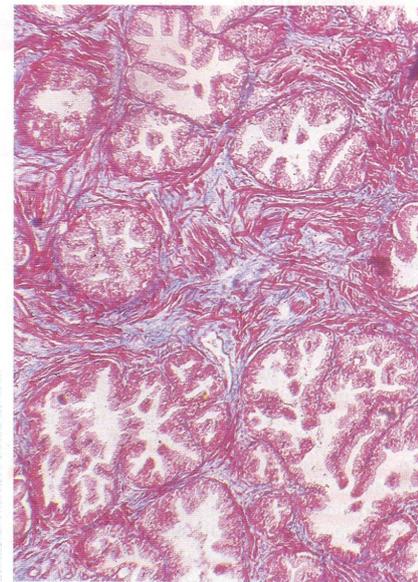


Abbildung 3: Tubuloalveoläre Drüse, eingebettet in ein fibromuskuläres Stroma

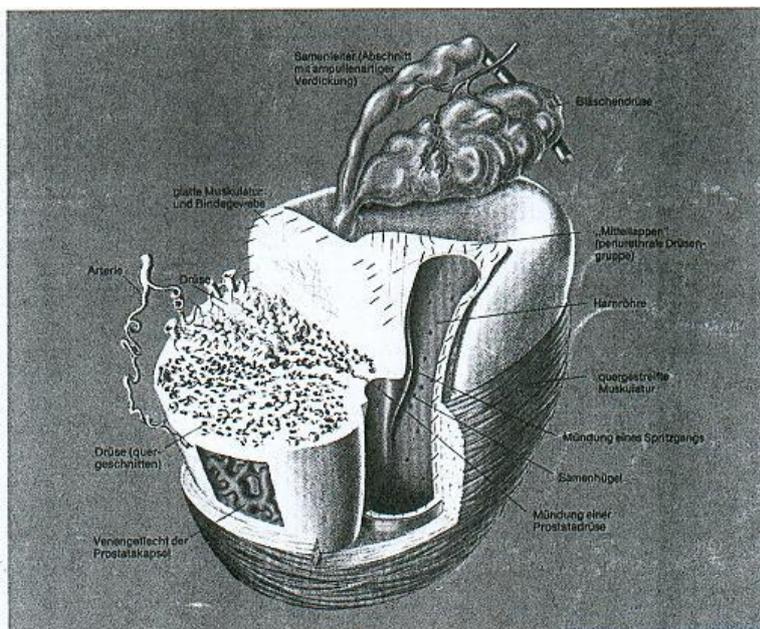


Abbildung 4: Anatomischer Aufbau und Feinstruktur der Prostata

Die Mündung der einzelnen Drüsen liegt in der Nähe des Colliculus seminalis der Urethra. Nach ihrer Vereinigung mit den Ausführungsgängen der Bläschendrüsen münden hier auch die Samenleiter als Spritzgänge.

Die arterielle Gefäßversorgung der Prostata wird durch Äste der Aa. rectalis media, vesicalis inferior et pudenda interna sichergestellt, wohingegen die venöse Drainage durch weite, muskelarme Venen gewährleistet wird, welche Anschluss an den Plexus vesicoprostaticus haben. Dieser anastomosiert wiederum über die Vv. vesicales mit

der V. iliaca interna. Der Lymphabfluss erfolgt über die regionären Beckenlymphknoten.

Sympathische und parasympathische Fasern sorgen für die vegetative Innervation der Prostata: Fasern aus dem Plexus prostaticus, hervorgehend aus dem Plexus hypogastricus inferior, stellen den sympathischen, Äste aus dem Sakralmark den parasympathischen Anteil. [5]

Bei der Gliederung der Prostata hat sich inzwischen die Einteilung nach embryologischen, topographischen und pathologischen Gesichtspunkten durchgesetzt. Nach Mc-Neal erfolgt eine zonale Unterteilung der Prostata in eine anteriore Zone, eine zentrale Zone, eine Übergangszone und in eine periphere Zone (siehe Abbildung 3, sowie Tabelle 1).

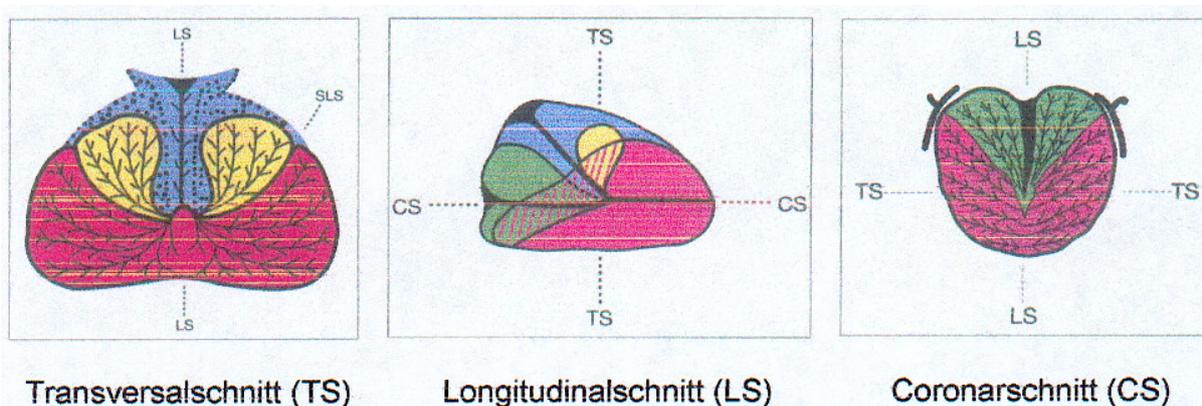


Abbildung 5: Zonale Anatomie der Prostata aus „Transrektale Sonographie von Prostata und Samenblasen“ von H. Bertermann (1997) (Periphere Zone = Rot; Urethra und periurethrales Stroma = Blau; Transitionalzone = Gelb; Zentrale Zone = Grün)

Tab.1: Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal

=> Anteriore Zone	- Fibromuskuläres Gewebe ohne glanduläre Strukturen
=> Zentrale Zone	- 25% des Prostatavolumens - Enthält die Ductus ejaculatorii - Entstehungsort von entzündlichen Prozessen
=> Übergangszone = Transitionalzone = T-Zone	- 5-10% des Prostatavolumens - Bestehend aus zwei Seitenlappen - Zusammen mit den periurethralen Drüsen Entstehungsort der BPH (=Benigne Prostatahyperplasie)
=> Periphere Zone = P-Zone	- 70% des Prostatavolumens - Postero-inferiorer Anteil der Prostata

Das Drüsenepithel der Prostata ist zwei- bis mehrreihig. Die Form dieser Epithelzellen wird zum einen von ihrer sekretorischen Aktivität, zum anderen von der hormonellen Regulation und dem Alter des Mannes determiniert: sie können eine hochprismatische, isoprismatische oder flache Form annehmen. Der Zellumsatz wird durch regenerative Basalzellen gewährleistet, welche zwischen den hochprismatischen Zellen liegen. Diese hochprismatischen Zellen übernehmen die eigentliche exokrine Funktion, indem sie ihr Sekret in Form von Sekretgranula und – vakuolen an der Zellkuppe in die Drüsenausführungsgänge abgeben. An Enzymen findet man in diesen Drüsenzellen neben der prostataspezifischen sauren Phosphatase noch die 5 α -Reduktase, sowie die Arginase. Zwischen den Ejakulationen wird das Sekret in den Drüsenlumina gespeichert, ehe es dann im Bedarfsfall unter Zuhilfenahme der glatten Muskelzellen des fibromuskulären Stromas aus den Ausführungsgängen gepresst wird. Fällt dieses Prostatasekret infolge Eindickung aus, kann es zur Bildung von Prostatasteinen kommen. [5]

1.3 Funktion der Prostata

Das farblose und dünnflüssige Sekret der Prostata stellt ca. 15 – 30% des Ejakulat-Volumens und reagiert mit einem pH-Wert von 6,4 leicht sauer. Neben einer grossen Menge an Spermin und Spermidin – essentiell für die Erhaltung von Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen – enthält das Sekret u.a. Zink, Prostaglandine, Zitrat, Proteasen zur Verflüssigung des Ejakulats, saure Phosphatase und Immunglobuline. Die Funktion dieser Bestandteile ist nur zum Teil bekannt. So beeinflusst Zink wohl den Testosteronmetabolismus innerhalb der Prostata, während Zitrat Pufferfunktion übernimmt; die Prostaglandine wirken stimulierend auf den Uterus. [5]

1.4 Hormoneller Regelkreis der Prostata

Das Testosteron stellt einen potenten Wachstumsfaktor der Prostata dar. Hauptursprung der Androgene ist der Hoden, welcher 95% der Androgene, hauptsächlich in Form von Testosteron und Androstenoiden, synthetisiert; nur 5% kommen aus der Nebenniere, welche v.a. Androstenoide, Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteronsulfate bildet.

Die Umwandlung dieser Vorstufen in Testosteron wiederum erfolgt an Zielzellen, u.a. im Fettgewebe und auch in der Prostata, die damit auch endokrine Funktion übernimmt; so ist sie auch für die Umwandlung des im Blut zirkulierenden Testosterons in dessen biologisch aktive Form, nämlich das Dihydrotestosteron (DHT), verantwortlich.

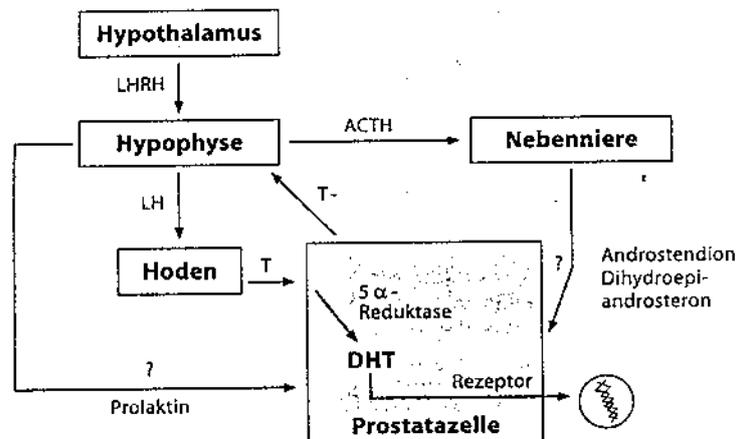


Abbildung 6: Regulation der Wirkung von Androgenen an der Prostatazelle (aus: Uroonkologie von H. Rübber, 3. Auflage 2003, Springer Verlag, S. 314)

Auch die Östrogene spielen eine Rolle bei der hormonellen Regulation. Sie entstammen zum einen der testikulären Sekretion und zum anderen der peripheren Testosteron-Aromatisierung durch das Fettgewebe. Die Funktion der Östrogene beim Mann liegt noch weitgehend im Dunkeln; es besteht wohl ein synergistischer Effekt zu den Androgenen der Prostata. Östrogenrezeptoren finden sich hauptsächlich in den Basalzellen des Prostataepithels.

Im Alter verschiebt sich das Testosteron-Östrogen-Gleichgewicht zu Gunsten der Östrogene: Während der Testosteronspiegel – beim 20-60jährigen Mann ca. 500 +/- 270 ng/100ml betragend – im Alter absinkt, steigt der Östrogenspiegel – mit ca. 100 ng/l nur in niedrigen Spiegeln vorkommend – an, wodurch es zu einer Zunahme des Östradiol-Testosteron-Quotienten kommt. [26]

Steigernd auf die testikuläre und adrenale Androgensynthese einerseits sowie auf die Testosteronwirkung in der Prostata andererseits wirkt das Hypophysenvorderlappen-Hormon Prolaktin. Auf die Genese von benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom scheint es jedoch nur einen geringen Effekt zu haben. [26]

2. Das Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie

Mittlerweile hat das Prostatakarzinom dem Bronchialkarzinom seinen Rang als häufigstes Malignom des Mannes abgelaufen. Die jährliche Inzidenz in Deutschland beträgt 32.000 – 38.000 Fälle pro Jahr; ca. 9.000 Männer versterben pro Jahr in Deutschland tumorspezifisch. Das kumulative Risiko, im Laufe eines Lebens ein Prostatakarzinom nachzuweisen, beträgt 24,2%, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen der 7. und 8. Lebensdekade liegt. [2]

Autopsiestudien belegen mit 37% in der Gruppe der 70jährigen und sogar 59% in der Gruppe der 80jährigen eine noch höhere Prävalenz. Nach Brown et al. (1995) ist im Mittel bei 38% aller derjenigen Verstorbenen, die zeitlebens keinerlei klinische Hinweise auf ein Prostatakarzinom geboten hatten, ein Prostatakarzinom nachzuweisen. [2]

Betrachtet man die Inzidenzraten der vergangenen Jahrzehnte, so fällt auf, dass die Inzidenz drastisch zugenommen hat: Laut Landis et al. erkrankten im Jahre 1979 in den USA 64.000 Männer, während es 1995 bereits 184.500 Männer waren. Im Vergleich dazu nimmt sich der auch in Deutschland nachweisbare Inzidenzanstieg vergleichsweise gering aus: 1995 wurden in Deutschland 20.000 Prostatakarzinome neu diagnostiziert, nachdem 1991 nur 16.000 Männer erkrankt waren. Verantwortlich für diese Entwicklung ist u.a. die – nicht zuletzt seit der Einführung der PSA-Untersuchung – zunehmend betriebene Früherkennung. [2]

2.2 Ätiologie

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist u.a. vom ethnischen Hintergrund des Patienten abhängig. So erkrankten schwarze Amerikaner am häufigsten; die Inzidenzraten unter z.B. der japanischen Bevölkerung betragen gerade ein Dreissigstel derer der afroamerikanischen Population. Auch die Mortalität des Prostatakarzinoms unterliegt einem deutlichen West-Ost-Gefälle. [2]

Ein Hinweis auf Umwelt-Faktoren, der eine Reduktion auf bloße Regionalgenetik erschwert, ist durch den Umstand gegeben, dass die PC-Inzidenz unter japanischen Männern, die in die USA ausgewandert sind, gegenüber ihren autochthon gebliebenen Landsmännern ansteigt. [2]

Als eindeutiger alimentärer Risikofaktor sind rotes Fleisch und Milchfett sowie faserarme Kost anzusehen (Giovanucci 1995, Whittemore et al 1995). Ferner existieren eindeutige Beweise für die inzidenzsenkende Wirkung von phytoöstrogenhaltigen Nahrungsmitteln wie Soja, Getreide und Gemüse; hierdurch ergibt sich ein naheliegender Erklärungsansatz für den obig beschriebenen Inzidenzanstieg unter in westliche Länder emigrierten Asiaten. Eine Verringerung des PC-Risikos ist ferner durch den Zusatz von Alpha-Tocopherol zur Nahrung zu erreichen (Heinonen et al 1998). Eine hohe Korrelation zeigt sich zwischen der exzessiven Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und dem fortgeschrittenen PC. Die gleiche Studie (Bairati et al 1998) beinhaltet die Erkenntnis, dass sich die odds ratio bei einem hohen Anteil an tierischen Fetten signifikant senken lässt durch ein Überwiegen von Linol- und Linolensäure, also ungesättigten Fettsäuren. [2]

Ein weiterer Risikofaktor ist die positive Familienanamnese. 1985 konnten Meikle et al zeigen, dass Brüder von im 7. Lebensjahrzehnt Erkrankten ein 4fach höheres Risiko für ein Prostatakarzinom besitzen. Es existieren keine molekulargenetischen Läsionen, die für das Prostatakarzinom spezifisch wären; nur ca. 3% aller Prostatakarzinome sind vererbbar und gehen in diesen Fällen nach Smith et al (1996) auf genetischen Veränderungen auf dem Chromosom 1 zurück, die man als HPC1 (human prostate cancer 1) bezeichnet. In 35% der Fälle findet man Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens, in 6% liegt gar ein gänzlicher Verlust dieses Gens – u.a. für Apoptose-Proteine kodierend – vor (Chi et al, 1994). [2]

2.3 Pathologie

Nach den Umständen, die zur Diagnosestellung führen, lassen sich folgende Formen des Prostatakarzinoms unterscheiden [2]:

- Das „klinisch manifeste“ Prostatakarzinom. In diesem Fall macht sich das PC im Rahmen einer digital-rektalen Untersuchung oder eines transrektalen Sonogramms bemerkbar und wird im Rahmen einer Biopsie, einer transurethralen Resektion oder einer Prostatektomie histopathologisch verifiziert.
- Das „inzidente“ Prostatakarzinom. Hier erfolgt die histopathologische Diagnose zu Lebzeiten ohne klinische Manifestation des Karzinoms, z.B. im Rahmen einer TURP oder einer offenen Adenomektomie oder auch einer Zystoprostatektomie.

- Das „okkulte“ Prostatakarzinom. Diese Form wird erst durch Filialisierung evident ohne klinische Manifestation des eigentlichen Primarius; hierbei ist auch die digital-rektale Exploration unauffällig.
- Das „latente“ Prostatakarzinom. Es wird erst post mortem im Rahmen einer Obduktion diagnostiziert, weshalb davon auszugehen ist, dass es klinisch zeitlebens unauffällig gewesen war.

Die bereits angesprochene eklatante Augmentation der Prostatakarzinom-Inzidenz, in den USA z.B. um den Faktor 4, lässt sich durch isolierte Inzidenzzunahme des klinisch-manifesten Prostatakarzinoms erklären; durch Analyse von Serienschnittuntersuchungen aus dem Jahre 1969 (Scott et al.) wird die statistische Konstanz des latenten Prostatakarzinoms belegt. [2]

2.3.1 Differenzierung und Klassifizierung des Prostatakarzinoms

Die histopathologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms erfolgt in Anlehnung an die Tumorarchitektur, welche in > 90% der Fälle ein Adenokarzinom zeigt. Die von Dhom (1981) eingeführte Klassifizierung unterscheidet uniforme von pluriformen Prostatakarzinomen. [13] Diese dualistische Einteilung wird ergänzt durch einige weitere seltene histologische Typen (Denis et al, 1995) [12]:

Tab. 2: Überblick über die Klassifizierung des Prostatakarzinoms

A: Uniformes Prostatakarzinom	1. Hoch differenziertes Adenokarzinom
	2. Wenig differenziertes Adenokarzinom
	3. Kribriiformes Karzinom
	4. Solides, undifferenziertes Karzinom
B: Pluriformes Prostatakarzinom	1. Hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom
	2. Kribriiformes und solides Karzinom
	3. Kribriiformes Muster in anderen Typen
	4. Andere Kombinationen
C: Seltene Formen	- Azinäres Adenokarzinom
	- Duktales Adenokarzinom
	- Muzinöses Adenokarzinom
	- Transitionalzellkarzinom
	- Plattenepithelkarzinom
	- Neuroendokriner Tumor
	- Kleinzelliges anaplastisches Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom	

Zytologische Veränderungen, v.a. der Grad der Kernaplasie, sind also nicht Gegenstand der histopathologischen Klassifikation, sondern des Gradings. Hierdurch soll der Malignitätsgrad eines Prostatakarzinoms festgelegt werden, um Prognosen bezüglich des Krankheitsverlaufs stellen zu können, wodurch – wie bei jeder Tumorerkrankung – das Therapieregime entscheidend determiniert wird.

Es werden vor allem folgende drei Grading-Systeme eingesetzt:

- Das Gleason-Grading.



Hier ist das Wachstumsmuster der richtungsweisende Parameter, wobei Drüsenform, Drüsengrösse, Drüsenabstand, Herdgrenze und der Grad der Stromainvasion in die Beurteilung eingehen. Für die jeweils zwei grössten Herde werden Gleason-Grades von 1 bis 5 vergeben, welche dann zum Gleason-Score addiert werden, der folglich Werte von 2 bis 10 annehmen kann.

Abbildung 7: Grading nach Gleason.

- Die Mostofi-Klassifikation (WHO-Grading).

Sie teilt den Differenzierungsgrad eines Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung der Kernaplasie in drei Grade ein. Dieses WHO-Grading ist gut reproduzierbar und korreliert ausserdem mit der Prognose. [23, 18]

Tab. 3: Mostofi-Klassifikation (WHO-Grading), G1 bis G3

Grad 1	Hochdifferenziertes glanduläres Karzinom mit geringen Kernatypien
Grad 2	Wenig differenziertes glanduläres Karzinom mit mässiggradigen Kernatypien
Grad 3	Keine Drüsenstruktur mehr erkennbar, hohe Kernaplasie

- Grading nach dem Pathologisch-Urologischen Arbeitskreis.

Diese Klassifikation stellt eine Kombination aus histologischem und zytologischem Grading dar. Ein Prostatakarzinom erfüllt je nach mittlerer Kerngrösse, Kerngrössenvariabilität, mittlerer Nukleolengrösse, Variabilität der Nukleolengrösse, Zelldissoziation und Kernordnung die Kriterien für den Malignitätsgrad Ia/b, IIa/b oder IIIa/b. Auch diese Klassifikation erlaubt eine Beurteilung der Prognose. [3]

Folgende Tabelle zeigt, wie sich die beschriebenen Klassifikationen untereinander korrelieren lassen: [25]

Tab. 4: Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap

Gleason Score:	Pathol.-urolog. Arbeitskreis:	Mostofi/WHO:	Prognose:
2	G Ia	Grad 1	günstig
3,4	G Ib		günstig
5,6	G IIa	Grad 2	günstig
7	G IIb	Grad 3	ungünstig
8,9	G IIIa		ungünstig
10	G IIIb		ungünstig

2.3.2 Potentielle Präkanzerosen

In der gängigen Literatur werden v.a. potentielle präkanzeröse Epithelveränderungen beschrieben: die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH).

Typischer Entstehungsort der prostatistischen intraepithelialen Neoplasie ist die periphere Zone. Die PIN bleibt innerhalb der Basalmembran und zeichnet sich durch intraazinäre Zellproliferation sowie zytologische Atypien der sekretorischen Zellen aus, wobei man die High-grade- von der Low-grade-PIN unterscheiden muss: die High-grade-PIN weist mit 40-80% eine gehäufte Koinzidenz zum Prostatakarzinom auf und zeigt im Gegensatz zur Low-grade-PIN eine fragmentierte Basalzellschichtung sowie ausgeprägtere Atypien. Aufgrund dieser hohen Koinzidenz von High-grade-PIN und Karzinom sollte bei der Diagnose einer High-grade-PIN die komplette Aufarbeitung des gesamten vorliegenden Materials angestrebt werden.

Die atypische adenomatöse Hyperplasie hingegen entsteht präferentiell in der Transitionalzone. Hier findet man eine zirkumskripte Proliferation von tubulären und azinären Drüsen im Sinne eines Adenoms, wobei auch hier zelluläre Atypien

gefunden werden. Im Gegensatz zur PIN scheint die AAH nicht gehäuft mit einem Prostatakarzinom zu koinzidieren, so dass bei Vorliegen einer AAH die bei einer High-grade-PIN zu postulierende diagnostische Aggressivität nicht geboten ist. [3]

2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung

Wird ein Prostatakarzinom aufgrund seiner klinischen Symptome diagnostiziert, so handelt es sich dabei in den meisten Fällen bereits um sehr fortgeschrittene Stadien. Der Primarius per se verursacht nur selten Beschwerden; diese manifestieren sich dann in Form von Obstruktion oder Hämaturie. Häufiger sind es jedoch Metastasen, die – z.B. durch Knochenschmerzen – klinischen Verdacht erregen. [24]

Aus diesem Grund ist eine adäquate Basis-Diagnostik unabdingbar, um ein Prostatakarzinom möglichst schon vor seiner klinischen Apparenz zu entdecken. Diese präventive Basis-Diagnostik setzt sich zusammen aus digital-rektaler Exploration (DRE), transrektalem Ultraschall (TRUS) und der Bestimmung des Serumspiegels des prostataspezifischen Antigens (PSA). Ergibt die Zusammenschau dieser drei Befunde einen hinreichenden Verdacht auf ein Prostatakarzinom, so ist eine Prostatabiopsie anzustreben. [3]

2.4.1 Die digital-rektale Exploration

Zusammen mit Anamnese und allgemeiner körperlicher Untersuchung bildet die digital-rektale Exploration die Grundlage der Basis-Diagnostik. Sie kann beim vornüber gebeugten, beim seitlich gelagerten Patienten oder in Steinschnittlage erfolgen.

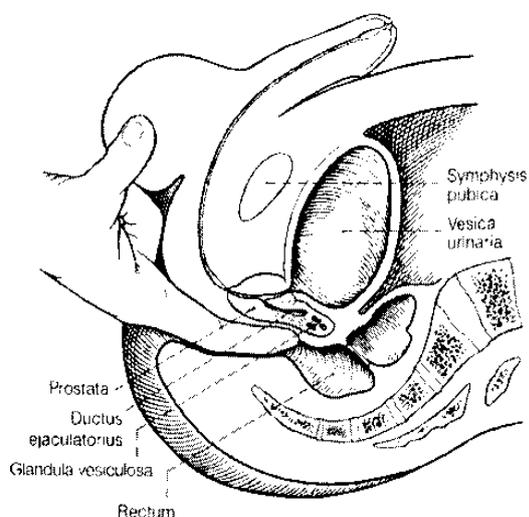


Abbildung 8: Digital-rektale Exploration.

Die zu beurteilenden Parameter sind dabei Grösse, Abgrenzbarkeit, Beschaffenheit der Oberfläche und mögliche Indurationen. Natürlich ist – wie bei jeder anderen rektalen Untersuchung – auch auf den Sphinktertonus, auf Hämorrhoidalknoten, Tumoren und auch auf Melaena zu achten. Als suspekt gelten jegliche Art von Knoten und Verhärtungen sowie auch eine höckerige Oberfläche.

Der differentialdiagnostische Bogen spannt sich dabei jedoch von Prostatitiden und Verkalkungen über Zysten und sogar die Prostata-Tuberkulose bis hin zum Karzinom. Eine artdiagnostische Differenzierung im Sinne einer definitiven Dignitätsbeurteilung ist durch die digital-rektale Exploration freilich nicht möglich. [3] Erschwerend kommt hinzu, dass die DRE sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers und dessen subjektiver Einschätzung abhängig ist: So geben verschiedene prospektive Studien die Sensitivität der DRE für die Diagnose eines Prostatakarzinoms mit 60 - 92% und die Spezifität mit 48 - 89% an [1], wobei man anmerken muss, dass diese hohe Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Studien durch eine unterschiedliche Patientenselektion mitbedingt ist. Sehr kleine Tumoren, etwa < 0,5 ml Volumen, entziehen sich der DRE, ebenso wie frühe Transitionalzonen-Karzinome. [3]

2.4.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Der aussagekräftigste Tumormarker des Prostatakarzinoms ist eine Glykoprotein-Serin-Protease, welche in den sekretorischen Epithelzellen der Prostata gebildet wird. Es ist auch in den Vakuolen gesunder Drüsenzellen nachweisbar, so dass es sich nicht um einen karzinomspezifischen, sondern vielmehr um einen gewebespezifischen Marker für Prostatagewebe handelt. Die enzymatische Eigenschaft des PSA spielt eine grosse Rolle bei der Verflüssigung des Ejakulats. [2] PSA-Werte, die durch verschiedene Assays – in Deutschland stehen davon mehrere zur Verfügung – bestimmt worden sind, sind jedoch nicht miteinander vergleichbar, so dass das Serum-PSA eines Patienten möglichst immer mit dem gleichen Testverfahren ermittelt werden sollte. [4]

Überdies muss die physiologische Zunahme des Serum-PSA mit dem Patientenalter berücksichtigt werden. Reihenuntersuchungen erlauben die Festlegung von altersspezifischen Referenzbereichen, wie folgende Tabelle aufzeigt: [34]

Tab. 5: Altersgrenzen des PSA-Spiegels nach Oesterling et al. 1993

Alter (Jahre)	PSA-Obergrenze (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	5,5

Wie die meisten Organe verfügt auch die Prostata über eine Blut-Organ-Schranke. Wird diese durchbrochen, so kommt es zu einem pathologischen Anstieg der PSA-Konzentration im Serum. Eine solche Situation kann z.B. beim Prostatakarzinom entstehen, aber auch bei der benignen Prostatahyperplasie oder bei inflammatorischen Prozessen. Auch artifizielle PSA-Anstiege sind möglich; so lassen z.B. der urethrale Katheterismus, die digital-rektale Exploration, die Prostata-Biopsie und auch die Koloskopie das PSA vorübergehend ansteigen. Deshalb ist bei der Planung jeder Diagnostik der für die PSA-Bestimmung richtige Zeitpunkt zu wählen. Bei den meisten der lokal begrenzten Prostatakarzinome finden sich PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml Serum. Aber auch 20% der Patienten mit einer symptomatischen benignen Prostatahyperplasie weisen PSA-Werte in diesem Bereich auf. Der absolute PSA-Wert erlaubt folglich keine Differenzierung zwischen einem malignen und einem benignen Geschehen; aus diesem Grund sind folgende additionalen Parameter etabliert worden: [3]

- Die PSA-Dichte / PSA-Density.

Da eine Karzinomzelle im Vergleich zu einer gesunden Epithelzelle etwa 20mal soviel PSA produziert, nimmt das Serum-PSA proportional zum Tumolvolumen zu. Allerdings beinhaltet das Serum-PSA dann noch einen nicht zu vernachlässigenden physiologisch-altersbedingten und oft noch einen Adenom-Anteil. Durch die Bildung des Quotienten aus Serum-PSA und transrektal-sonographisch bestimmtem Organ-Volumen versucht man, zwischen eher karzinom- und eher adenombedingten PSA-Erhöhungen zu unterscheiden. Bei Werten $< 0,15$ soll ein Karzinom eher unwahrscheinlich sein.

- PSA-Anstiegsrate / PSA-Velocity.

Liegen zwei PSA-Werte, die mittels gleicher Bestimmungsmethode und innerhalb eines Jahres gemessen worden sind, vor, so kann man die PSA-Velocity bestimmen. Als karzinomverdächtig gilt ein Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr bzw. von über 20% innerhalb eines Jahres. [3]

- Quotient aus freiem PSA und Gesamt-PSA.

Das Serum-PSA liegt zu 80% in gebundener und zu 20% in freier Form vor. Beim Prostatakarzinom ist der Anteil des freien PSA jedoch vermindert, so dass die

zusätzliche Bestimmung des freien PSA mit Bildung des Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA richtungsweisende Aspekte in der Dignitätsbeurteilung bieten und helfen kann, die Anzahl überflüssiger Prostatabiopsien zu senken. [3]

Da 20% der Karzinompatienten normale PSA-Werte aufweisen, kann sich die präventive Basis-Diagnostik natürlich nicht allein auf die PSA-Bestimmung stützen. Vielmehr fusst die erfolgreiche Früherkennung auf der diagnostischen Trias aus DRE, PSA und TRUS. [6] In diesem Zusammenhang stellt das PSA damit einen Tumormarker dar, dessen Einsatz auch zu Screening-Zwecken sinnvoll ist.

Eine wichtige Rolle spielt das PSA überdies in der Tumor-Nachsorge als Parameter zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle; so sprechen Werte von $> 0,2$ ng/ml nach radikaler Prostatektomie entweder für ein Tumorresiduum bzw. –rezidiv oder noch nicht nachweisbare Mikrometastasen. [3]

2.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS wird mit biplanaren Hochfrequenz-Sonden von 5 – 7,5 MHz durchgeführt. Der Patient befindet sich in Seitenlage, die mit Gel versehene, anatomisch angepasste Sonde wird in das Rektum eingeführt. Anschliessend wird die Prostata transversal von basal bis apikal sowie von der rechten bis zur linken Aussenkontur sonographisch durchgeschichtet; auch die Bläschendrüsen lassen sich kranial lateral der Prostata darstellen. [28]

Es werden Volumen und Echomuster der Prostata beurteilt. Als karzinomsuspekt gelten dabei echoarme Areale in der Drüsenperipherie; in einem solchen Areal ist in 20-30% der Fälle mit malignen Zellen zu rechnen. [2] Würde man nur diese echoarmen Areale biopsieren, übersähe man nach Ellis et al. 1994 jedoch ca. 25% aller Karzinome. [14] Terris et al. haben 1990 gezeigt, dass es untersucherabhängig möglich ist, sonographisch einen Samenblasenbefall, also ein Stadium T3b, nachzuweisen: Die Bläschendrüsen imponieren dann echoverstärkt, zystisch aufgetrieben, asymmetrisch und nach anterior verlagert. [46]

Die transrektale Ultraschalluntersuchung spielt aber nicht nur eine Rolle in der Präventiv-Diagnostik; auch sie bietet die Möglichkeit zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle. Darüber hinaus ist sie unverzichtbar bei der sonographisch gesteuerten Prostatabiopsie. [2]

2.4.4 Prostatabiopsie

Der Verdacht auf ein Prostatakarzinom stellt die Indikation zur Prostatabiopsie. Dabei stehen verschiedene technische Verfahren zur Auswahl, von denen die TRUS-gesteuerte Stanz-Biopsie mittels Biopsy-Gun das derzeit gebräuchlichste darstellt. Hierbei werden ca. 1,5 cm grosse Proben mittels einer Punktionskanüle gewonnen. Idealerweise wird im sog. Mapping-Verfahren aus sechs festgelegten Stellen – i.S. einer sog. Sextanten-Biopsie – biopsiert, nämlich jeweils beidseits aus Apex, Basis und Drüsenmitte. Andere mögliche Techniken sind z.B. die transrektale Feinnadelbiopsie bei palpablem Tumor und die perineale Stanzbiopsie mittels Travenol-Nadel. [2]

Denkbaren Infektionen kann mit der prophylaktischen Gabe eines Oral-Antibiotikums begegnet werden. Weitere mögliche Komplikationen, über die der Patient aufzuklären ist, sind folgende:

**Tab. 6: Komplikationen nach TRUS-geführter Biopsy-Gun-Biopsie (16 G Nadel);
>= 6 Stenzen (n= 89 Patienten). (Nach Collins et al. 1993) [10]**

Komplikationen	%
Hämaturie	58
Blut im Stuhl	37
Hämatospermie	28
Darmprobleme	14
Obstruierte Miktion	7
Fieber	4
Nausea/Erbrechen	4
Epididymitis	1

2.4.5 Bildgebende Untersuchungsverfahren

2.4.5.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Beide Verfahren weisen eine zu geringe Sensitivität und z.T. auch Spezifität auf [2], als dass sie in der Routine-Diagnostik einsetzbar wären; so bleiben organbegrenzte Prostatakarzinome in CT und MRT meist unentdeckt. [27] Ausserdem kann nicht zuverlässig zwischen Prostatakarzinom und benigner Prostatahyperplasie unterschieden werden. [31] Das T-Stadium kann laut Bretan et al. 1987 im CT nur mit einer Zuverlässigkeit von 56% richtig prognostiziert werden [8], wobei das MRT dem CT nicht überlegen zu sein scheint. [39, 20] Dennoch haben beide Verfahren bei bestimmten Befundkonstellationen ihre Berechtigung: In manchen Fällen, in denen der Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum geäussert werden muss, gelingt

es nicht, Organinfiltrationen oder Lymphknotenvergrößerungen sonographisch auszuschliessen oder zu bestätigen. Dann können CT und MRT wertvolle Zusatzinformationen liefern, die das weitere therapeutische Procedere entscheidend determinieren.

2.4.5.2 Knochenszintigraphie und konventionelles Röntgen

Die Knochenszintigraphie ist die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen. Wird Technetium-99m verwendet, beträgt die Sensitivität für Metastasen nahezu 100% [30]. Allerdings ist der Nachweis eines lokal gesteigerten Stoffwechsels im Knochen nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis einer Metastase: Suspekte Befunde müssen durch konventionelles Röntgen und ggf. MRT weiter abgeklärt werden. Hinter szintigraphisch auffälligen Herden können sich nämlich ebenso alte Frakturen, Arthritiden, Überlastungsreaktionen oder aber auch ein M. Paget verbergen.

2.4.6 Tumorklassifizierung (Staging)

Ein genaues Staging, d.h. ein Festlegen des Tumorstadiums nach international festgelegten Kriterien, ist essentiell für Prognosestellung und Therapieentscheidung. Hierbei koexistieren verschiedene Klassifikationssysteme: In Europa ist die TNM-Klassifikation der UICC (Union international contre le cancer), erstmals 1987 international eingesetzt, zuletzt 2002 modifiziert, [3] am gebräuchlichsten, während in den USA eher das ABCD-System der „American Joint Commission“ eingesetzt wird. Im folgenden sollen beide Systeme tabellarisch dargestellt werden, wobei dieser Dissertation die TNM-Klassifikation von 1997 zugrunde liegt:

Tab. 7: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997)

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder zu palpieren noch durch bildgebende Verfahren sichtbar
T1a	Zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund in $\geq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie (erhöhter PSA Wert)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt einen Lappen
T2b	Tumor befällt beide Lappen
T3/T4	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
T3b	Samenblasenbefall
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblasen

N-Regionäre Lymphknoten (im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Arteriae illiaca communes)	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen	
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Tumor in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

Tab. 8: Vergleich des TNM-Systems mit dem ebenfalls gebräuchlichen amerikanischen ABCD-System (AJCC)

AJCC		Entsprechende TNM-Klassifikation
	Kein Anhalt für Primärtumor	T0
A	Inzidentiell, keine Metastasen	T1N0M0
A1	<=3 mikroskopische Herde in der Prostata / hochdifferenziert, monofokal	T1a/b
A2	>3 mikroskopische Herde in der Prostata / mässig differenziert, multifokal	T1a/b
B	Auf die Prostata beschränkt / intrakapsuläre lymphogene Metastasen möglich	T2N0-1M0
B1	<= 1,5 cm in grösster Ausdehnung	T2
B2	>1,5 cm in grösster Ausdehnung oder ein Lappen	T2
C	Extrakapsulär; lymphogene Metastasen häufig	T3N0-1M0-1a
C	>T3; fixiert an Beckenwand / infiltriert Nachbarorgan	T4N0-1M0
D	Alle Primärtumorstadien; Metastasen obligat	T1-4N1M0-1c
D1	Lymphknotenmetastasen <= 5cm / intrapelvin	N1-2M0
D2	Lymphknotenmetastasen > 5cm / extrapelvin oder Fernmetastasen	N3M0-1

2.4.7 Therapieoptionen

Je nach Staging, Grading, Alter und Lebenserwartung sowie begleitender Komorbidität kann ein kuratives, ein palliatives oder ein abwartendes Therapiekonzept gewählt werden. Selbstverständlich ist auch der Therapiewunsch des aufgeklärten Patienten zu berücksichtigen. [3]

Mit kurativer Zielsetzung ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren zu therapieren. Ist eine Heilung – bei fortgeschrittenen Tumorstadien – nicht mehr möglich, so wird man ein palliatives Therapiekonzept wählen mit der Zielsetzung, dem Patienten in der verbleibenden Zeit eine möglichst hohe Lebensqualität zu bieten sowie das Tumorwachstum zu verlangsamen. Eine abwartende Haltung kann bei Patienten mit klinisch insignifikanten Mikrokarzinomen eingenommen werden, sofern der Tumor engmaschig mittels DRE, TRUS und PSA kontrolliert wird.

Da sich das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientengut ausschliesslich aus unter kurativer Zielsetzung radikal prostatektomierten Patienten rekrutiert, soll nur auf diese Therapieform genauer eingegangen werden. Ergänzend sei gesagt, dass neben der radikalen Prostatektomie noch weitere Formen der kurativen Therapie existieren, nämlich die perkutane Strahlentherapie sowie die Brachytherapie. [17]

Als palliative Therapieform sei z.B. die Hormontherapie erwähnt; bei Tumorprogress unter Hormontherapie kann auch eine zytostatische Therapie erwogen werden.

2.4.7.1 Die radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie stellt mittlerweile das operative Standardverfahren bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen dar. Die Patienten sollten eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren aufweisen und sich in einem guten Allgemeinzustand befinden. [48]

Die erste radikale Prostatektomie wurde von Hugh Hampton Young – er wählte den perinealen Zugang – bereits im Jahre 1904 durchgeführt. Über 40 Jahre später, nämlich im Jahre 1945, gelang Millin die erste radikale Prostatektomie über den retropubischen Zugang. Dieser ist auch heute der gebräuchlichste, da er die so simultan durchführbare Lymphadenektomie erlaubt. [2]

Die Technik der retropubischen radikalen Prostatektomie wurde stetig verbessert. So existieren mittlerweile nerv- und potenterhaltende Modifikationen, die auf Walsh, Donker et al. zurückgehen. [47]

Technik der radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP):

Ausgehend von einem medianen Unterbauchschnitt wird zunächst eine Lymphadenektomie durchgeführt. Diese bleibt auf die Fossa obturatoria beschränkt. Anschliessend werden Prostata, Samenblasen, Ampullen der Ductus efferentes sowie eine Blasenhal-Manschette entfernt. Um ohne Absinken der intrapelvinen Urethra eine zuverlässigere Kontinenz zu erreichen, werden die Ligamenta puboprostatica nur partiell durchtrennt. Sind Apex und Basis der Prostata nicht betroffen und besteht kein Verdacht auf Kapselinfiltration oder Perineuralscheiden-Invasion, so ist eine Schonung des dorsolateral der Prostata verlaufenden neurovaskulären Bündels möglich. Ferner kann der Blasenhal geschont werden, wenn die Basis prostatae tumorfrei ist. [3]

Laparoskopische radikale Prostatektomie:

Seit 1999 wird die radikale Prostatektomie auch minimal-invasiv, nämlich laparoskopisch, durchgeführt. Vorteile dieser Technik sind geringerer Blutverlust, kürzere Klinikaufenthalte und niedrigere Komplikationsraten. Allerdings sind die bisherigen Zeiträume der Nachbeobachtung mit 2-3 Jahren noch äusserst kurz, so dass noch keine definitive Bewertung erfolgen kann. Die bisher vorliegenden Ergebnisse lassen onkologische und funktionelle Ergebnisse vermuten, die den mittels offenem Eingriff erzielten ähnlich sind. [38] Die Nachteile des

laparoskopischen Eingriffs sind die höheren Kosten – aufgrund teurem Instrumentarium und verlängerter Operationszeit – sowie die relativ lange Lernkurve.

2.4.7.2 Neoadjuvante Hormontherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom

Die isolierte Hormontherapie zählt freilich nicht zu den kurativen Therapieverfahren. In Kombination mit der radikalen Prostatektomie aber ergibt sich ein kurativer Ansatz: Neoadjuvant – also präoperativ – beim lokal fortgeschrittenen, aber noch nicht filialisierendem Prostatakarzinom angewandt, soll die Hormontherapie einerseits eine Metastasierung verhindern und andererseits durch Reduktion der Tumormasse ein Down-Sizing und Down-Staging bewirken, so dass sich dem Operateur in situ bessere Bedingungen bieten.

Man unterscheidet die einfache von der maximalen Androgenblockade:

Die **einfache** Androgenblockade kommt einer medikamentösen Orchiektomie gleich. Durch die Gabe von LHRH-Analoga werden die Androgene, die testikulären Ursprungs sind, ausgeschaltet, so dass das Serum-Testosteron – essentieller Wachstumsfaktor für die Tumorzelle – um 90 - 95% sinkt.

Dagegen erreicht man eine **maximale** Androgenblockade durch die zusätzliche Hemmung der adrenalen Androgene, welche die übrigen 5 – 10% stellen. Durch die Gabe von Antiandrogenen werden die Androgenrezeptoren der Tumorzelle kompetitiv gehemmt.

B. Material und Methoden.

1. Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, einen Algorithmus zu erstellen, der die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom vor radikaler Prostatektomie ermöglicht, um die Operationsplanung optimieren zu können.

Dieser Algorithmus soll anhand einer retrospektiven Analyse des Patientengutes der Urologischen Klinik der Technischen Universität München geschaffen werden, wobei gängige präoperativ verfügbare Befunde, wie z.B. PSA, Gleason-Score, DRE, TRUS u.a. Berücksichtigung finden sollen.

Zusätzlich sollen im Rahmen der univariaten Analyse Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und erst postoperativ verfügbaren Befunden aufgezeigt werden.

2. Datenmaterial und Patientengut

Die vorliegende Arbeit basiert auf dem Patientengut der Urologischen Klinik der Technischen Universität München. Dieses Patientengut rekrutiert sich aus 1355 Patienten, die sich bei Prostatakarzinom zwischen 1984 und 2001 einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben.

Bei der Datenerhebung wurden die präoperativ verfügbaren Untersuchungsbefunde, OP-Protokolle, Kurvenblätter sowie histologischen Befunde verwendet.

Nebenbei erwähnt, wurde die Datenbank zum Zweck der besseren Verlaufsbeurteilung durch eine postoperative Datenerhebung im Sinne eines telefonischen Follow-up aktualisiert.

Bei 92 der 1355 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknotenmetastasen i.S. eines N1-Status vorhanden; bei 1052 Patienten bestand ein N0-, bei 162 Patienten ein Nx-Status. Von 49 Patienten waren leider keine Befunde verfügbar.

3. Statistische Auswertung

Die den Ergebnisteil umfassende statistische Auswertung lässt sich in eine deskriptive und eine vergleichende Statistik unterteilen. Beide Analysen wurden mit der Statistik-Software SPSS 11.5 erstellt. Der Teil „Erfasste Patientendaten“ beinhaltet die deskriptive Statistik und soll die verwendeten Parameter mit Minimal-, Maximal-, Mittelwert sowie Median und prozentualer Verteilung auf das Gesamtkollektiv vorstellen. Nominale Parameter werden mittels Häufigkeitsverteilungen dargestellt.

Die vergleichende Statistik beinhaltet eine univariate und eine multivariate Analyse mit Ermittlung von Cut-off-Werten, wobei die zu untersuchenden Parameter teils in kontinuierlicher, teils in kategorisierter Form untersucht wurden. Dabei erfolgte die univariate Analyse der kategorisierten Parameter nach Erstellung von Kreuztabellen mittels Chi-Quadrat-Test, während die kontinuierlichen Parameter mittels Mann-Whitney-Test hinsichtlich ihrer Signifikanz beurteilt wurden.

Mittels logistischer Regression wurde aus den univariat signifikanten Parametern eine Gruppe von Parametern identifiziert, die im Kollektiv eine präoperative Vorhersage von Lymphknotenmetastasen erlauben. Anschliessend wurden für diese Parameter mittels ROC-Analyse und Youden-Index Cut-off-Werte ermittelt, ab welchen die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen hinreichend hoch bzw. niedrig ist, um eine Lymphadenektomie durchzuführen bzw. darauf zu verzichten.

C. Ergebnisteil.

1. Erfasste Patientendaten

Im folgenden sollen die verwendeten Parameter kurz mit Minimal-, Maximal- und Mittelwert sowie Median und prozentualer Verteilung auf das Gesamtkollektiv vorgestellt werden. Nominale Parameter werden dabei mittels Häufigkeitsverteilung beschrieben.

1.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation

Von 1 der 1355 Patienten lag kein Geburtsdatum vor. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Prostatektomie liegt bei 64,72 Jahren, der Median bei 65 Jahren:

Tab. 9: Altersverteilung

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1354	33	79	64,72	65

1.2 Jahrgang der Operation

Die Patienten, deren Daten in diese Arbeit eingehen, wurden zwischen 1984 und 2001 prostatektomiert. Zum Zweck der besseren Übersichtlichkeit erfolgte eine Kategorisierung in 5 Gruppen; die meisten Patienten, nämlich 46%, wurden zwischen 1995 und 1999 operiert, während 1984 und 1989 nur 5% der Patienten operiert wurden.

Tab. 10: Operationszeitpunkt

	Anzahl der Fälle:	1984-1989:	1990-1992:	1993-1994:	1995-1999:	2000-2001:
Gesamtkollektiv	1355	66	176	189	621	303
Prozent	100%	5%	13%	14%	46%	22%

1.3 Digital-rektale Exploration

Das Ergebnis der digital-rektalen Exploration wurde in 3 Kategorien unterteilt: Suspekt, nicht suspekt und fraglich suspekt. Insgesamt lag von 1263 Patienten ein Befund vor: 57,7% der Patienten hatten präoperativ einen suspekten Tastbefund, bei

11,3% lag eine fraglich suspekta Prostata vor und bei 24,2% war die Prostata palpatorisch nicht suspekt.

Tab. 11: Ergebnis der digital-rektalen Exploration

	Anzahl d. Fälle:	nicht suspekt	fraglich suspekt	suspekt
Gesamtkollektiv	1263	328	153	782
Prozent	93,2%	24,2%	11,3%	57,7%

1.4 Transrektaler Ultraschall

Bei der Durchführung der transrektalen Sonographie erfolgte neben der Volumetrie ausserdem eine Abschätzung der Dignität, ebenfalls in 3 Kategorien, nämlich suspekt, fraglich suspekt und nicht suspekt.

Das TRUS-Gewicht war von 1147 Patienten verfügbar. Die sonographisch kleinste Prostata wurde auf 10g, die grösste auf 200g geschätzt; im Mittel beträgt das sonographisch geschätzte Gewicht 48,10g; der Median liegt bei 45,0g.

Tab. 12: TRUS-Gewicht

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1147	10	200	48,10	45,00

Von 1214 Patienten lag eine sonographische Dignitätsbeurteilung vor. Eine sonographisch suspekt imponierende Prostata wurde bei 61,8% der Patienten gefunden; bei 16,2% imponierte sie nicht suspekt und bei 11,6% fraglich suspekt.

Tab. 13: Sonographische Dignitätseinschätzung

	Anzahl d. Fälle:	nicht suspekt	fraglich suspekt	suspekt
Gesamtkollektiv	1214	220	157	837
Prozent	89,6%	16,2%	11,6%	61,8%

1.5 PSA bei Diagnose / PSA präoperativ

Die bei Diagnosestellung erhobenen PSA-Werte lagen von 1076 vor. Im Falle einer präoperativen Vorbehandlung, z.B. im Sinne einer neoadjuvanten Hormontherapie, verstehen sich diese Werte als noch vor Beginn der Vorbehandlung erhoben. Der durchschnittliche PSA-Wert liegt bei 15,509 ng/ml, der Median bei 9,40 ng/ml.

Tab. 14: PSA-Werte bei Diagnose im Gesamtkollektiv

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1076	0,001	626	15,509	9,40

Davon zu unterscheiden sind die PSA-Werte, die unmittelbar präoperativ ermittelt wurden. Bei neoadjuvant behandelten Patienten bedeutet dies eine PSA-Bestimmung nach Abschluss der hormonellen Vorbehandlung; bei nicht vorbehandelten Patienten liefert dieser PSA-Wert keine neuen Gesichtspunkte, sondern bestätigt lediglich den bei Diagnosestellung erhobenen Wert.

Von 1284 Patienten konnten präoperative PSA-Werte gewonnen werden. Auffallend ist, dass der durchschnittliche Wert mit 12,544 ng/ml kleiner ist als der durchschnittliche PSA-Wert bei Diagnosestellung, was sich jedoch durch das Eingehen der vorbehandelten Patienten erklären lässt. Auch der Median liegt mit 8,60 ng/ml etwas tiefer.

Tab. 15: PSA-Werte präoperativ im Gesamtkollektiv

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1284	0,001	172	12,544	8,60

1.6 Vorbehandlung

Die Information, ob eine Vorbehandlung erfolgt war oder nicht, lag nur bei 1044 Patienten vor. Von diesen wurden wiederum 176 Patienten vorbehandelt, bei 868 wurde demnach auf eine Vorbehandlung verzichtet.

Tab. 16: Präoperative Vorbehandlung

	Anzahl d. Fälle:	ja	nein
Gesamtkollektiv	1044	176	868
Prozent	77%	13%	64,1%

1.7 TUR-P vor Prostatektomie

Bei 96 Patienten lag zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie ein Z.n. transurethraler Prostataresektion vor; 1151 Patienten hatten keine TUR-P in der Anamnese.

Tab. 17: Häufigkeit einer TUR-P vor radikaler Prostatektomie

	Anzahl d. Fälle:	ja	nein
Gesamtkollektiv	1247	96	1151
Prozent	92%	7,1%	84,9%

1.8 Abdomen-Sonographie

Neben dem transrektalen Ultraschall wurde bei einigen Patienten präoperativ ein perkutanes Abdomen-Sonogramm angefertigt, wobei die Fragestellung einer Ektasie des oberen Harntrakts (OHT) geklärt werden sollte. Der obere Harntrakt war bei 35 Patienten ektatisch, bei 1194 fanden sich keine Auffälligkeiten. Bei 126 Patienten lag kein Abdomen-Sonogramm vor.

Tab. 18: Befunde des perkutanen Abdomen-Sonogramms

	Anzahl d. Fälle:	keine Besonderheiten	Ektasie OHT
Gesamtkollektiv	1229	1194	35
Prozent	90,7%	88,1%	2,6%

1.9 Grading im Rahmen der Prostatabiopsie

Zum Grading des im Rahmen der Prostatabiopsie gewonnenen Materials lagen bei 126 Patienten keine Informationen vor. Bei 256 Patienten wurde das Karzinom vom Pathologen als G1-, bei 799 Patienten als G2- und bei 118 Patienten als G3-Tumor eingeschätzt. Bei 53 Patienten war anhand des Biopsats kein Grading möglich.

Tab. 19: Grading anhand des Prostata-Biopsats

	Anzahl d. Fälle:	G1	G2	G3	Gx	Keine Info
Gesamtkollektiv	1355	256	799	118	53	129
Prozent	100,00%	18,89%	58,97%	8,71%	3,91%	9,52%

1.10 Gleason-Klassifikation im Rahmen der Prostatabiopsie

Beim Gleason-Score handelt es sich, wie weiter oben beschrieben, um eine histopathologische Klassifikation, die sich auf die Beurteilung der Drüsenverbände hinsichtlich ihres Wachstumsmusters und ihrer Kohärenz stützt. Dabei werden jeweils für die beiden grössten Herde Gleason-Grades von 1-5 vergeben. Die Addition beider Gleason-Grade ergibt dann den Gleason-Score, der folglich von 2-10 reicht.

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der im Rahmen von Sextanten- bzw. Stanzbiopsie erhobenen Gleason-Grade bzw. Gleason-Scores.

Tab. 20: Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Grad I

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	198	22	80	78	13	5
Prozent	100%	11,1%	40,4%	39,4%	6,6%	2,5%

Tab. 21: Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Grad II

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	140	7	25	70	31	7
Prozent	100%	5,0%	17,9%	50,0%	22,1%	5,0%

Tab. 22: Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Score

	Anzahl der Fälle	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamtkollektiv	198	10	9	48	31	60	22	15	2	1
Prozent	100%	5,1	4,5	24,2	15,7	30,3	11,1	7,6	1,0	0,5

Tab. 23: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad I

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	270	27	75	134	28	6
Prozent	100%	10%	27,8%	49,6%	10,4%	2,2%

Tab. 24: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad II

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	227	8	33	102	70	14
Prozent	100%	3,5%	14,5%	44,9%	30,8%	6,2%

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Score

	Anzahl der Fälle	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamtkollektiv	390	18	23	61	47	117	75	36	11	2
Prozent	100%	4,6	5,9	15,6	12,1	30	19,2	9,2	2,8	0,5

Da in der Summe gleichen Gleason-Scores unterschiedliche Drüsenarchitekturen zugrunde liegen können, wurde ausserdem der jeweils schlechteste, also höchste, Gleason-Grad gesondert aufgeführt.

Tab. 26: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad schlechtester

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	270	13	60	97	76	24
Prozent	100%	4,8%	22,2%	35,9%	28,1%	8,9%

1.11 Anzahl der positiven Biopsie-Zylinder

Ein weiterer Parameter ist die Anzahl der Stanzzyylinder, in denen Tumorzellen nachweisbar waren. Bei der Stanzbiopsie – hier werden unterschiedliche Zahlen von Zylindern gewonnen – waren durchschnittlich 2,58 positiv; bei der Sextantenbiopsie – nach Entnahme von 6 Stanzzyindern – waren es durchschnittlich 2,27 Zylinder.

Tab. 27: Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzen bei der Stanzbiopsie

Anzahl der positiven Stanzen	n	Prozent
0	1	0,3%
1	123	32%
2	96	25%
3	76	19,8%
4	39	10,2%
5	17	4,4%
6	22	5,7%
7	7	1,8%
8	2	0,5%
9	0	0%
10	1	0,3%
gesamt	384	100%

Tab. 28: Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzen bei der Sextantenbiopsie

Anzahl der positiven Stanzen	n	Prozent
0	18	4,7%
1	124	32,5%
2	99	25,9%
3	72	18,8%
4	35	9,2%
5	14	3,7%
6	20	5,2%
gesamt	382	100%

1.12 Entnahme-Höhe der Zylinder bei Sextantenbiopsie

Über die Entnahme-Höhe der Stanze bei der Sextantenbiopsie fanden sich bei 365 von 383 Patienten Informationen. 23,5% der Stanzen erfolgten aus dem Apex, 24,3% aus der Basis; 11% der Stanzen fokussierten sich auf die zentrale Prostata und 36,6% wurden aus der gesamten Prostata entnommen.

Tab. 29: Häufigkeitsverteilung der Biopsieorte bei der Sextantenbiopsie

	Anzahl der Fälle:	apikal	basal	zentral	gesamt	fehlend
Gesamtkollektiv	383	90	93	42	140	18
Prozent	100%	23,5%	24,3%	11%	36,6%	4,6%

1.13 Prostatische intraepitheliale Neoplasie im Biopsat

Über das Vorhandensein einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie im Biopsat lagen von 349 Patienten Informationen vor. Davon wiesen insgesamt nur 51 Patienten eine PIN auf, darunter 26 Fälle von High-grade-PIN und 25 Fälle von Low-grade-PIN.

Tab. 30: Häufigkeitsverteilung von HGPIN und LGPIN

	Anzahl d. Fälle:	HGPIN	keine	LGPIN
Gesamtkollektiv	349	26	298	25
Prozent	100%	7,6%	85%	7,4%

1.14 PSA-Density

Die PSA-Density wurde mittels vier verschiedener Quotienten errechnet:

- PSA bei Diagnose / transrektal-sonographisch geschätztes Gewicht,
- PSA präoperativ / transrektal-sonographisch geschätztes Gewicht,
- PSA bei Diagnose / Gewicht des OP-Präparats und
- PSA präoperativ / Gewicht des OP-Präparats.

Dabei gilt, dass ein Wert von $> 0,15$ als karzinomverdächtig zu werten ist.

Tab. 31: PSA-Density => PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1147	0,000	25,040	0,316	0,168

Tab. 32: PSA-Density => PSA präoperativ/TRUS-Gewicht

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1147	0,000	3,600	0,268	0,174

Tab. 33: PSA-Density => PSA bei Diagnose/OP-Gewicht

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1159	0,000	15,650	0,209	0,11

Tab. 34: PSA-Density => PSA präoperativ/OP-Gewicht

	Anzahl d. Fälle:	Minimum:	Maximum:	Mittelwert:	Median:
Gesamtkollektiv	1159	0,000	2,293	0,189	0,121

1.15 pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation, AJCC/UICC 1997

Es folgt die Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien, festgelegt anhand des Operationspräparates. Entsprechend den natürlichen Barrieren erfolgte die Kategorisierung der verschiedenen Tumorstadien in „Lokal begrenzt“ (\leq pT2b), „Lokal fortgeschritten“ (= pT3a) und „Infiltration von Nachbarorganen“ (\geq pT3b). Insgesamt war von 1303 Patienten das pT-Stadium verfügbar. Auffallend ist, dass die relative Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien mit den höheren Stadien abfällt.

Tab. 35: Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation

	Anzahl d. Fälle:	\leq pT2b	pT3a	\geq pT3b
Gesamtkollektiv	1303	811	270	222
Prozent	96,2%	59,9%	19,9%	16,4%

1.16 pN-Stadien nach der TNM-Klassifikation, AJCC/UICC 1997

Neben dem pT-Stadium wird auch das pN-Stadium durch den Pathologen festgelegt, sofern eine Lymphadenektomie erfolgt ist. Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen pN-Stadien.

Tab. 36: Häufigkeitsverteilung der pN-Stadien im Gesamtkollektiv

	Anzahl d. Fälle:	pN0	pN1	pNx
Gesamtkollektiv	1306	1052	92	162
Prozent	96,4%	77,6%	6,8%	12%

Das pN-Stadium wird im Teil „Vergleichende Statistik“ die Zielvariable sowohl von uni- als auch multivariater Analyse darstellen.

1.17 Gleason-Klassifikation anhand des Prostatektomiepräparates

Neben den im Rahmen der Prostatabiopsie gewonnenen Gewebeproben wurde auch das OP-Präparat anhand der Gleason-Klassifikation vom Pathologen beurteilt. Die so ermittelten Gleason-Scores müssen dabei nicht unbedingt mit den bioptisch angenommenen Scores übereinstimmen.

Tab. 37: Häufigkeitsverteilung Gleason-Grad 1 anhand des Operationspräparats

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	553	40	264	192	52	5
Prozent	100%	7,2%	47,7%	34,7%	9,4%	0,9%

Tab. 38: Häufigkeitsverteilung Gleason-Grad 2 anhand des Operationspräparats

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	552	5	115	226	146	60
Prozent	100%	0,9%	20,8%	40,9%	26,4%	10,9%

Tab. 39: Häufigkeitsverteilung Gleason-Score anhand des Operationspräparats

	Anzahl der Fälle	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamtkollektiv	707	10	50	92	216	138	117	61	23	0
Prozent	100%	1,4	7,1	13	30,6	19,5	16,5	8,6	3,3	0

Wie auch bei dem aus der Stanzbiopsie ermittelten Gleason-Grad, so erfolgte auch beim „histologischen“ Gleason-Grad die Erfassung des jeweils schlechtesten Gleason-Grades:

Tab. 40: Häufigkeitsverteilung schlechtesten Gleason-Grad anhand des Operationspräparats

	Anzahl der Fälle:	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Gesamtkollektiv	554	3	87	239	159	66
Prozent	100%	0,5%	15,7%	43,1%	28,7%	11,9%

1.18 Grading anhand des Prostatektomiepräparates

Auch das Tumor-Grading aus dem OP-Präparat muss nicht mit dem „bioptischen“ Grading identisch sein. Folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Häufigkeitsverteilung der Beurteilungen des Tumor-Grading anhand des Prostatektomiepräparates, wobei von 19 Patienten keine Informationen vorlagen:

Tab. 41: Häufigkeitsverteilung der G-Stadien anhand des Operationspräparats

	Anzahl d. Fälle:	G0	G1	G2	G3
Gesamtkollektiv	1336	9	158	861	308
Prozent	98,6%	0,7	11,7%	63,5%	22,7%

1.19 Resektionsstatus

Wie bei jedem Tumor-Resektat, so werden auch beim OP-Präparat einer radikalen Prostatektomie die Schnittränder beurteilt. Prinzipiell existieren vier Grade, nämlich „im Gesunden entfernt“ (R0), „mikroskopischer verbliebener Tumorrest“ (R1), „makroskopischer verbliebener Tumorrest“ (R2) und „Schnittränder nicht beurteilbar“ (Rx). Bei letzterem Statement ist nicht klar, ob der Tumor allseits in sano entfernt worden ist.

Tab. 42: Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus

	Anzahl d. Fälle:	R1	R0	Rx
Gesamtkollektiv	1287	368	880	39
Prozent	95%	27,2%	64,9%	2,9%

1.20 Befall der Bläschendrüsen

Die Bläschendrüsen sind im Allgemeinen das erste Organ, in welches ein Prostatakarzinom infiltrierte, wenn es die Organkapsel überschritten hat. Dabei ist ein Befall beider Bläschendrüsen möglich, es kann aber auch nur ein einseitiger Befall vorliegen. Da die Entfernung der Bläschendrüsen Teil jeder radikalen Prostatektomie ist, werden auch sie im Rahmen der pathologisch-histologischen Aufarbeitung des OP-Präparates begutachtet:

Tab. 43: Häufigkeitsverteilung des Befalls der Bläschendrüsen

	Anzahl d. Fälle:	Beidseits	Links	Rechts	Kein Befall
Gesamtkollektiv	1283	117	45	47	1074
Prozent	94,7%	8,6%	3,3%	3,5%	79,3%

1.21 Befall der Lymphbahnen

Das Prostatakarzinom kann sich u.a. entlang der Lymphbahnen ausbreiten. Der Pathologe unterscheidet hier zwischen einem ausgeprägten, einem minimalen und keinem Lymphbahn-Befall. Von lediglich 787 Patienten konnte die Beurteilung des Lymphbahn-Befalls nachvollzogen werden:

Tab. 44: Häufigkeitsverteilung des Lymphbahn-Befalls

	Anzahl d. Fälle:	kein Befall	minimal	ausgeprägt
Gesamtkollektiv	787	689	29	69
Prozent	58,1%	50,8%	2,1%	5,1%

1.22 Perineuralscheiden-Invasion

Analog zum Lymphbahn-Befall, unterteilt man die Schwere der Perineuralscheiden-Invasion in einen ausgeprägten, einen minimalen und keinen Befall. Diesbezüglich waren Daten von nur 752 Patienten vorliegend:

Tab. 45: Häufigkeitsverteilung der Perineuralscheiden-Invasion

	Anzahl d. Fälle:	kein Befall	minimal	ausgeprägt
Gesamtkollektiv	752	345	146	261
Prozent	55,5%	25,5%	10,8%	19,3%

1.23 Organgewicht anhand des Operationspräparates

Zu Beginn der Aufarbeitung des OP-Präparates wird das Organ gewogen, wobei dieses Gewicht durch Fixierung beeinflusst ist. Es kann dann mit der transrektal-sonographischen Schätzung verglichen werden.

Tab. 46: Prostatagewicht anhand des Operationspräparates in Gramm

	Anzahl d. Fälle:	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Gesamtkollektiv	1157	15	210	64,20	60,00

2. Vergleichende Statistik – Univariate Analyse

Die vergleichende Statistik wurde mit dem Software-Paket SPSS 11.5 für Windows erstellt. Die im vorherigen Abschnitt dargestellten Parameter wurden dafür partiell in Kategorien gegliedert.

Innerhalb der univariaten Analyse wurden die kontinuierlichen Variablen mittels Mann-Whitney-Test hinsichtlich ihrer Signifikanz bezüglich dem Vorliegen von Lymphknoten-Metastasen beleuchtet, während die kategorisierten Variablen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht wurden. Die Zielvariable stellt also der Lymphknotenstatus „pN“ dar; am vorliegenden Patientengut ergeben sich damit zwei Patientengruppen, nämlich „pN0“ und „pN1“.

Sämtliche Analysen wurden dabei zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanz-Niveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt.

2.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation und pN-Status

Dieser Parameter wurde sowohl in kategorisierter als auch in kontinuierlicher Form untersucht. Die Kategorisierung erfolgte dabei in 4 Altersgruppen:

- Jünger als 60 Jahre
- 60 Jahre oder älter, aber jünger als 65 Jahre
- 65 Jahre oder älter, aber jünger als 70 Jahre
- Älter als 70 Jahre

Zunächst soll die kontinuierliche Form des Parameters analysiert werden. Folgende Tabelle und folgende Box-Plot-Darstellung zeigen Minimum, Maximum, Mittelwert und Median des Alters in den beiden Patientengruppen „pN0“ und „pN1“:

Tab. 47: Alter in beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung	N
pN0	65.00	42	79	64.90	6.12	1051
pN1	65.00	49	76	63.72	6.56	92
Total	65.00	42	79	64.80	6.16	1143

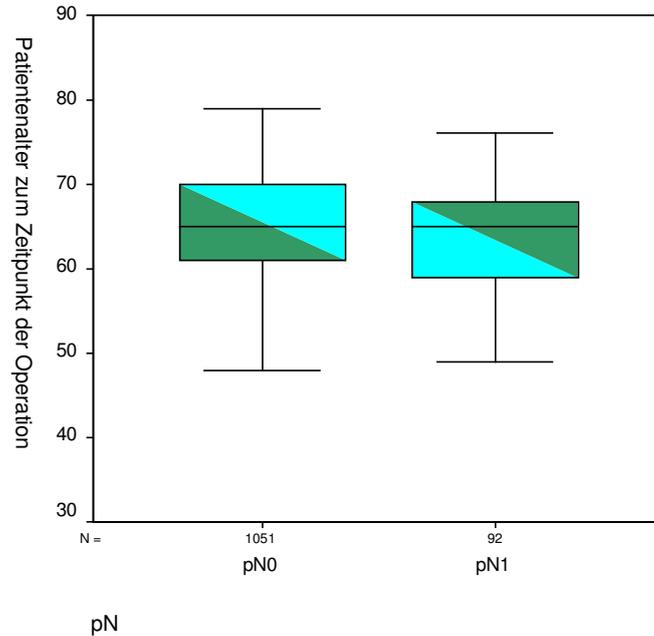


Abbildung 9: Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung in den beiden Patientengruppen

Der Mann-Whitney-Test ergibt dabei einen p-Wert von **0,083**; somit ist das Alter als kontinuierlicher Parameter als insignifikant einzustufen.

Es folgt die Betrachtung der 4 Altersgruppen. Folgende Kreuztabelle zeigt Altersgruppen und pN-Zugehörigkeit:

Tab. 48: Kreuztabelle – 4 Altersgruppen und pN-Zugehörigkeit

			PN			Gesamt
			pN0	pN1	PNx	
Alter	<60	Anzahl	208	27	42	277
		% von Alter	75,1%	9,7%	15,2%	100,0%
		% von pN	19,8%	29,3%	25,9%	21,2%
	60-<65	Anzahl	263	18	47	328
		% von Alter	80,2%	5,5%	14,3%	100,0%
		% von pN	25,0%	19,6%	29,0%	25,1%
	65-<70	Anzahl	316	29	35	380
		% von Alter	83,2%	7,6%	9,2%	100,0%
		% von pN	30,1%	31,5%	21,6%	29,1%
	>=70	Anzahl	264	18	38	320
		% von Alter	82,5%	5,6%	11,9%	100,0%
		% von pN	25,1%	19,6%	23,5%	24,5%
Gesamt		Anzahl	1051	92	162	1305
		% von Alter	80,5%	7,0%	12,4%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Nach dem Chi-Quadrat-Test liegt das Signifikanz-Niveau bei **0,052**; durch die Kategorisierung entsteht also zwar kein signifikanter Zusammenhang, ein Trend ist jedoch erkennbar. Auffällig ist dabei, dass die jüngste Altersgruppe mit 9,7% die höchste pN1-Häufigkeit aufweist. Hier könnte man ein aggressiveres Wachstum des Tumors bei jüngeren Patienten als potentielle Erklärung anführen.

2.2 Jahrgang der Operation und pN-Status

Folgende Kreuztabelle zeigt den Zusammenhang zwischen pN und dem Zeitpunkt der Operation:

Tab. 49: Kreuztabelle – OP-Jahrgang und pN-Zugehörigkeit

			pN		Total
			pN0	pN1	
Jahrgang	1984-1989	Anzahl	57	9	66
		% von Jahrgang	86.4%	13.6%	100.0%
		% von pN	5.4%	9.8%	5.8%
	1990-1992	Anzahl	146	23	169
		% von Jahrgang	86.4%	13.6%	100.0%
		% von pN	13.9%	25.0%	14.8%
	1993-1994	Anzahl	166	17	183
		% von Jahrgang	90.7%	9.3%	100.0%
		% von pN	15.8%	18.5%	16.0%
	1995-1999	Anzahl	464	34	498
		% von Jahrgang	93.2%	6.8%	100.0%
		% von pN	44.1%	37.0%	43.5%
	2000-2001	Anzahl	219	9	228
		% von Jahrgang	96.1%	3.9%	100.0%
		% von pN	20.8%	9.8%	19.9%
Total	Anzahl	1052	92	1144	
	% von Jahrgang	92.0%	8.0%	100.0%	
	% von pN	100.0%	100.0%	100.0%	

Der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests beträgt **0,002**; damit ist von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen.

Es fällt ferner auf, dass der Anteil der pN1-Patienten am Patientengut mit den Jahren abnimmt; so waren 13,6% der zwischen 1984 und 1989 operierten Patienten von Lymphknoten-Metastasen betroffen, während dieser Anteil zwischen 2000 und 2001 nur 3,9% betrug. Dies kann als Indiz für die zunehmende Effizienz der Vorsorge gewertet werden: Immer weniger Patienten haben zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknoten-Metastasen.

2.3 Digital-rektale Exploration und pN-Status

Die Resultate der digital-rektalen Untersuchung wurde zuerst in 2, dann in 3 Kategorien unterteilt: suspekt und nicht suspekt bzw. suspekt, fraglich suspekt und nicht suspekt.

Folgende Kreuztabelle zeigt die Zusammenhänge zwischen den Resultaten der rektalen Untersuchung – in 2 Kategorien unterteilt – und dem Lymphknoten-Status:

Tab. 50: Kreuztabelle – Digital-rektale Exploration (2 Kat.) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
DRE 2 Kategorien	nicht suspekt	Anzahl	254	5	259
		% von DRE 2 Kategorien	98,1%	1,9%	100,0%
		% von pN	25,0%	5,8%	23,5%
	suspekt	Anzahl	763	81	844
		% von DRE 2 Kategorien	90,4%	9,6%	100,0%
		% von pN	75,0%	94,2%	76,5%
Gesamt		Anzahl	1017	86	1103
		% von DRE 2 Kategorien	92,2%	7,8%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests bleibt dabei auf einem Niveau von **p<0,001**; das Resultat der digital-rektalen Exploration – in 2 Kategorien – ist somit hochsignifikant korrelierend mit dem Lymphknoten-Status. So ist die Prostata nur bei 5,8% der N1-Patienten palpatorisch unauffällig, wohingegen sie sich immerhin bei 25,0% der N0-Patienten als nicht suspekt geriert. Zum anderen imponiert die Prostata bei 94,2% aller N1-Patienten suspekt, demgegenüber lediglich bei 75% der N0-Patienten.

Nicht immer kann palpatorisch eindeutig zwischen einem suspekten und einem nicht suspekten Tastbefund unterschieden werden; um diesem Umstand Rechnung zu tragen, kann man den „fraglich suspekten“ Befund als zusätzliche Kategorie einführen. Unterteilt man die Resultate der klinischen Untersuchung also in 3 Kategorien, so ergeben sich folgende Zusammenhänge:

Tab. 51: Kreuztabelle – Digital-rektale Exploration (3 Kat.) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
DRE 3 Kategorien	nicht suspekt	Anzahl	254	5	259
		% von DRE 3 Kategorien	98,1%	1,9%	100,0%
		% von pN	25,0%	5,8%	23,5%
	fraglich suspekt	Anzahl	124	3	127
		% von DRE 3 Kategorien	97,6%	2,4%	100,0%
		% von pN	12,2%	3,5%	11,5%
suspekt	Anzahl	639	78	717	
	% von DRE 3 Kategorien	89,1%	10,9%	100,0%	
	% von pN	62,8%	90,7%	65,0%	
Gesamt		Anzahl	1017	86	1103
		% von DRE 3 Kategorien	92,2%	7,8%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Auch hier beträgt der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests **p<0,001**. Für die multivariate Analyse wurde bei gleicher Signifikanz die dreifach kategorisierte digital-rektale Exploration verwendet.

2.4 Transrektaler Ultraschall und pN-Status

Mittels transrektalem Ultraschall wurden zwei Parameter erhoben, nämlich das geschätzte Prostata-Gewicht und die Einschätzung der Dignität. Letztere wurde analog zur rektalen Untersuchung sowohl in 2 als auch in 3 Kategorien unterteilt.

2.4.1 TRUS-Gewicht.

Wie folgende Tabelle erahnen lässt, zeigen sich hinsichtlich des sonographisch geschätzten Prostata-Gewichts kaum Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen:

Tab. 52: Sonographisch geschätztes Prostata-Gewicht in beiden Patientengruppen

PN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab- weichung	N
pN0	45,00	10	200	48,31	21,482	918
pN1	45,00	15	120	48,34	20,514	71
Insgesamt	45,00	10	200	48,31	21,404	989

Mittels Mann-Whitney-Test lässt sich diese Einschätzung bestätigen: Demnach beträgt der p-Wert **0,910**.

Die Box-Plot-Darstellung zeigt lediglich eine grössere Spannweite der Extremwerte in der Gruppe der N0-Patienten, was hinreichend durch die höhere Patientenzahl in dieser Gruppe erklärt ist:

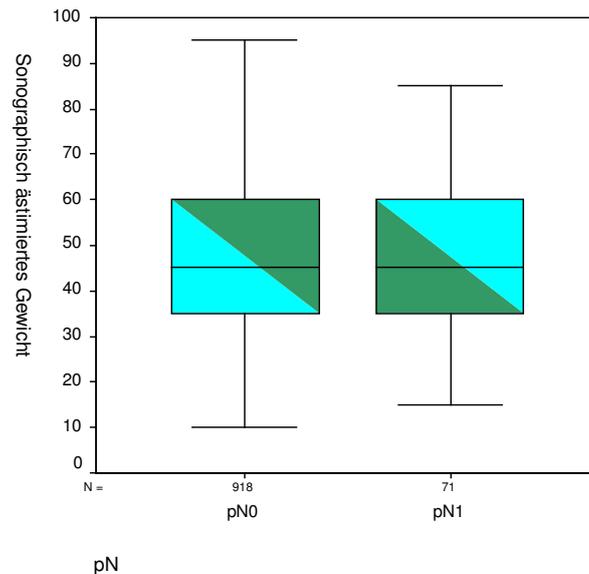


Abbildung 10: Box-Plot-Darstellung des TRUS-Gewichtes in den beiden Patientengruppen

2.4.2 Sonographische Dignitätseinschätzung, 2 Kategorien.

Beurteilt man sonographisch die Dignität nach 2 Kategorien, so lassen sich folgende Zusammenhänge eruieren:

Tab. 53: Kreuztabelle – TRUS-Dignität (2 Kat.) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
TRUS, 2 Kat.	nicht suspekt	Anzahl	164	9	173
		% von TRUS, 2 Kat.	94,8%	5,2%	100,0%
		% von pN	16,8%	11,8%	16,4%
	suspekt	Anzahl	814	67	881
		% von TRUS, 2 Kat.	92,4%	7,6%	100,0%
		% von pN	83,2%	88,2%	83,6%
Gesamt		Anzahl	978	76	1054
		% von TRUS, 2 Kat.	92,8%	7,2%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

5,2% der Patienten mit nicht suspektem TRUS haben Lymphknoten-Metastasen, demgegenüber auch lediglich 7,6% der Patienten mit suspektem TRUS. Andererseits imponiert die Prostata bei 88,2% der N1-Patienten suspekt (nur bei 11,8% nicht suspekt). Aber auch bei 83,2% der N0-Patienten ergibt die TRUS einen suspekten Befund, so dass die sonographische Dignitätseinschätzung nach 2 Kategorien nur sehr schlecht bis gar nicht zwischen N0- und N1-Patienten trennen kann, was sich auch im Chi-Quadrat-Test manifestiert: Der p-Wert beträgt **0,264**.

2.4.3 Sonographische Dignitätseinschätzung, 3 Kategorien.

Lässt man hingegen auch den Befund „fraglich suspekt“ zu, so ergibt sich folgende Kreuztabelle:

Tab. 54: Kreuztabelle – TRUS-Dignität (3 Kat.) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
TRUS 3 Kategorien	nicht suspekt	Anzahl	164	9	173
		% von TRUS 3 Kategorien	94,8%	5,2%	100,0%
		% von pN	16,8%	11,8%	16,4%
	fraglich suspekt	Anzahl	131	1	132
		% von TRUS 3 Kategorien	99,2%	,8%	100,0%
		% von pN	13,4%	1,3%	12,5%
	suspekt	Anzahl	683	66	749
		% von TRUS 3 Kategorien	91,2%	8,8%	100,0%
		% von pN	69,8%	86,8%	71,1%
Gesamt		Anzahl	978	76	1054
		% von TRUS 3 Kategorien	92,8%	7,2%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests erreicht hier nur **0,002**. So imponiert die Prostata bei 86,8% der N1-Patienten suspekt, aber nur bei 69,8% der N0-Patienten.

Im Vergleich schneidet also die Dignitätseinschätzung nach 3 Kategorien besser ab, da im Gegensatz zur Einschätzung nach 2 Kategorien signifikant. Also wird erstere in die multivariate Analyse eingehen.

2.5 PSA bei Diagnose / PSA präoperativ und pN-Status

Bei den PSA-Werten werden solche unterschieden, die bei Diagnosestellung bestanden haben und solche, die unmittelbar präoperativ erhoben wurden. Letztere beinhalten PSA-Werte von Patienten, die sich einer Vorbehandlung unterzogen haben. Die PSA-Werte werden sowohl in kontinuierlicher als auch kategorisierter Form untersucht.

2.5.1 PSA bei Diagnose.

Beleuchtet man die bei Diagnosestellung erhobenen PSA-Werte in kontinuierlicher Form, so ergeben sich folgende Maxima, Minima, Mediane und Mittelwerte bei den beiden Patientengruppen „pN0“ und pN1“:

Tab. 55: PSA bei Diagnose in den beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	10,100	,0	626,0	15,903	28,7177	881
pN1	17,600	,5	172,0	27,960	27,3833	71
Insgesamt	10,400	,0	626,0	16,802	28,7814	952

Wie folgende Box-Plot-Darstellung zeigt, sind die zugunsten der pN0-Gruppe diskrepanten Maxima durch einen negliblen „Ausreisser“ bedingt:

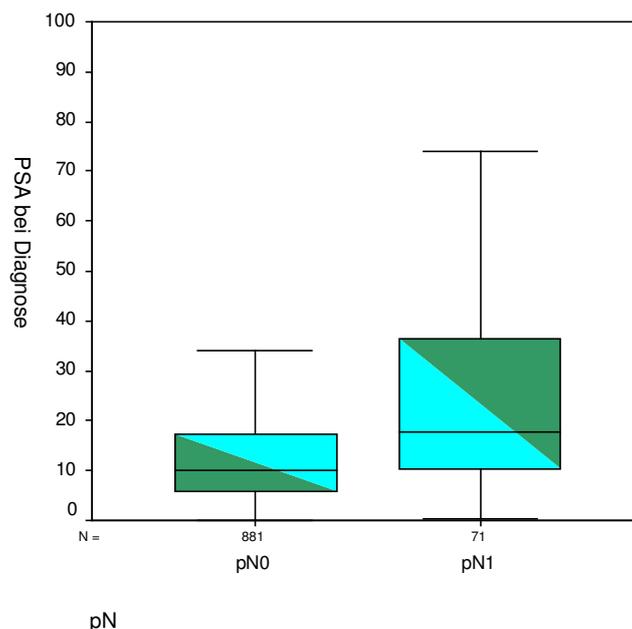


Abbildung 11: Box-Plot-Darstellung des PSA bei Diagnose in den beiden Patientengruppen

Der Mann-Whitney-Test zeigt ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$, so dass ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA bei Diagnosestellung – in kontinuierlicher Form analysiert – und dem Lymphknoten-Status angenommen werden kann.

Die Unterteilung dieses Parameters erfolgte in 6 verschiedenen Kategorien:

- PSA kleiner als 2 ng/ml
- PSA grösser oder gleich 2 ng/ml, aber kleiner als 4 ng/ml
- PSA grösser oder gleich 4 ng/ml, aber kleiner als 10 ng/ml
- PSA grösser oder gleich 10 ng/ml, aber kleiner als 20 ng/ml
- PSA grösser oder gleich 20 ng/ml, aber kleiner als 50 ng/ml
- PSA grösser oder gleich 50 ng/ml

Hieraus ergibt sich folgende Kreuztabelle:

Tab. 56: Kreuztabelle – PSA bei Diagnose (6 Kat.) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
PSA bei Diagnose	<2	Anzahl	42	3	45
		% von PSA bei Diagnose	93,3%	6,7%	100,0%
		% von pN	4,8%	4,2%	4,7%
	2-<4	Anzahl	67	2	69
		% von PSA bei Diagnose	97,1%	2,9%	100,0%
		% von pN	7,6%	2,8%	7,2%
4-<10	Anzahl	318	11	329	
	% von PSA bei Diagnose	96,7%	3,3%	100,0%	
	% von pN	36,1%	15,5%	34,6%	
10-<20	Anzahl	282	21	303	
	% von PSA bei Diagnose	93,1%	6,9%	100,0%	
	% von pN	32,0%	29,6%	31,8%	
20-<50	Anzahl	137	24	161	
	% von PSA bei Diagnose	85,1%	14,9%	100,0%	
	% von pN	15,6%	33,8%	16,9%	
>=50	Anzahl	35	10	45	
	% von PSA bei Diagnose	77,8%	22,2%	100,0%	
	% von pN	4,0%	14,1%	4,7%	
Gesamt	Anzahl	881	71	952	
	% von PSA bei Diagnose	92,5%	7,5%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Der „Break-even point“ des Prozentsatzes der einzelnen Kategorien an den jeweiligen Patientengruppen ist in der Kategorie „größer gleich 10, kleiner 20“ erreicht; so liegen 32,0% der N0-Patienten in dieser Kategorie gegenüber 29,6% der N1-Patienten. Erst in der nächsthöheren Kategorie liegen 33,8% der N1-Patienten, gegenüber lediglich 15,6% der N0-Patienten.

Wie zu erwarten, zeigt der Chi-Quadrat-Test mit $p < 0,001$ eine hochsignifikante Korrelation.

2.5.2 PSA präoperativ.

Folgende Tabelle zeigt Maxima, Minima, Median und Mittelwert der präoperativ ermittelten PSA-Werte in den beiden Patientengruppen:

Tab. 57: PSA präoperativ in den beiden Patientengruppen

PN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	9,180	,0	142,0	12,528	13,5983	1033
pN1	14,900	,3	172,0	23,810	27,9056	90
Insgesamt	9,400	,0	172,0	13,432	15,5320	1123

Mittelwert und Median liegen in der pN1-Gruppe deutlich höher, wie auch die Box-Plot-Darstellung zeigt:

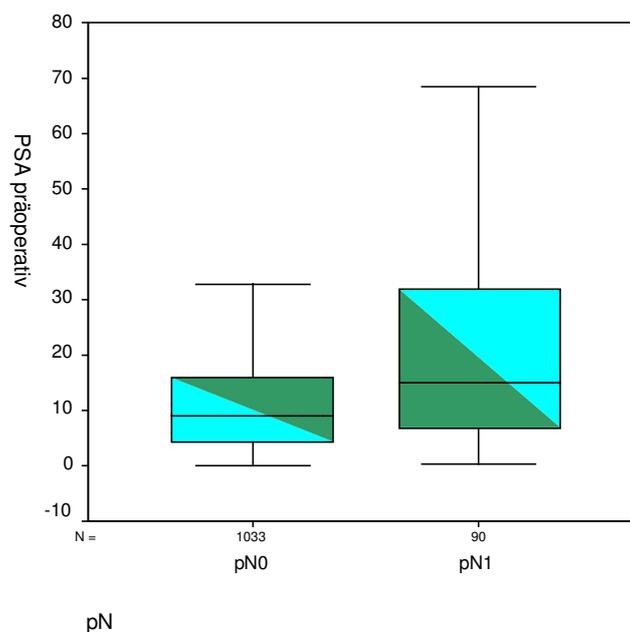


Abbildung 12: Box-Plot-Darstellung des PSA präoperativ in den beiden Patientengruppen

Auch hier ist ein hochsignifikanter Zusammenhang zu erwarten; tatsächlich ergibt der Mann-Whitney-Test $p < 0,001$.

Die präoperativ erhobenen PSA-Werte wurden in die gleichen Kategorien unterteilt wie die bei Diagnose ermittelten PSA-Werte, woraus folgende Kreuztabelle resultiert:

Tab. 58: Kreuztabelle – PSA präoperativ (6 Kat.) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
PSA präoperativ	<2	Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	134 94,4% 13,0%	8 5,6% 8,9%	142 100,0% 12,6%
	2-<4	Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	92 92,0% 8,9%	8 8,0% 8,9%	100 100,0% 8,9%
	4-<10	Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	331 95,4% 32,0%	16 4,6% 17,8%	347 100,0% 30,9%
	10-<20	Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	302 92,6% 29,2%	24 7,4% 26,7%	326 100,0% 29,0%
	20-<50	Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	149 85,6% 14,4%	25 14,4% 27,8%	174 100,0% 15,5%
	>=50	Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	25 73,5% 2,4%	9 26,5% 10,0%	34 100,0% 3,0%
Gesamt		Anzahl % von PSA präoperativ % von pN	1033 92,0% 100,0%	90 8,0% 100,0%	1123 100,0% 100,0%

Der oben angesprochene „Break-even point“ liegt auch hier in der Kategorie „größer gleich 10, kleiner 20“: 29,2% der pN0- und 26,7% der pN1-Patienten weisen ein präoperativ erhobenes PSA zwischen 10 und 20 auf. In der höchsten PSA-Kategorie liegt immerhin ein Zehntel der pN1-Patienten, während nur 2,4% der pN0-Patienten ein derart hohes präoperatives PSA aufweisen.

Der mittels Chi-Quadrat-Test ermittelte p-Wert **p<0,001** zeigt die wieder hohe Signifikanz.

Sowohl für „PSA bei Diagnose“ als auch „PSA präoperativ“ ergibt sich somit sowohl mittels Mann-Whitney- als auch Chi-Quadrat-Test ein p-Wert von **p<0,001**.

Auffällig dabei ist, dass in den niedrigen PSA-Kategorien teils ein höherer pN1-Anteil zu finden ist als beispielsweise in der Kategorie „grösser oder gleich 4, aber kleiner als 10“. Bei einem PSA von <4 ng/ml muss davon ausgegangen werden, dass der Tumorverdacht nicht durch die PSA-Bestimmung entstanden ist; hierbei zeigt die Erfahrung, dass sog. „PSA-negative“ Tumoren aggressiver wachsen und bei Diagnose grössere Lokalbefunde aufweisen. Über PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml aufgefallene Prostata-Karzinome sind dagegen lokal weniger ausgedehnt.

Für die multivariate Analyse wird das „PSA bei Diagnose“ verwendet, da das „PSA präoperativ“ sowohl durch eine eventuelle Vorbehandlung als auch noch durch die Biopsie beeinflusst sein kann.

2.6 Vorbehandlung und pN-Status

Hier soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen einer präoperativen Vorbehandlung und dem Vorliegen von Lymphknoten-Metastasen existiert.

Tab. 59: Kreuztabelle – Vorbehandlung und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Vorbehandlung	nein	Anzahl	714	56	770
		% von Vorbehandlung	92,7%	7,3%	100,0%
		% von pN	83,4%	74,7%	82,7%
	ja	Anzahl	142	19	161
		% von Vorbehandlung	88,2%	11,8%	100,0%
		% von pN	16,6%	25,3%	17,3%
Gesamt		Anzahl	856	75	931
		% von Vorbehandlung	91,9%	8,1%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Im Chi-Quadrat-Test ergibt sich ein trendmässiger Zusammenhang: Der p-Wert liegt mit **0,055** knapp über dem Signifikanzniveau. Dies lässt sich damit erklären, dass sich die Indikation für eine Vorbehandlung aus einem fortgeschrittenen

Tumorstadium ergibt. Dieses wiederum korreliert natürlich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine bereits bestehende lymphogene Metastasierung.

2.7 TUR-P vor Prostatektomie und pN-Status

Ob ein Zusammenhang zwischen einer vor Prostatektomie durchgeführten TUR-P und dem lymphogener Metastasierung besteht, soll im folgenden geklärt werden.

Tab. 60: Kreuztabelle – TUR-P und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
TURP	nein	Anzahl	923	83	1006
		% von TURP	91,7%	8,3%	100,0%
		% von pN	92,1%	93,3%	92,2%
	ja	Anzahl	79	6	85
		% von TURP	92,9%	7,1%	100,0%
		% von pN	7,9%	6,7%	7,8%
Gesamt		Anzahl	1002	89	1091
		% von TURP	91,8%	8,2%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Die obige Kreuztabelle zeigt mittels Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Zusammenhang; der p-Wert beträgt **0,700**.

2.8 Abdomen-Sonographie und pN-Status

Mittels Abdomen-Sonographie wurde die Restharn-Menge einerseits sowie eine eventuelle Ektasie des oberen Harntrakts beurteilt. In der univariaten Analyse soll indirekt ein etwaiger Zusammenhang zwischen Tumorgrosse – mutmasslich korrelierend mit einem positiven Lymphknotenstatus – und der Obstruktion – die sich in einer Restharnbildung und / oder einer Ektasie des oberen Harntraktes manifestiert – geprüft werden.

2.8.1 Restharn.

Folgende Tabelle zeigt Minima, Maxima, Mittelwert, Median und Standardabweichung der Restharn-Menge in Millilitern innerhalb der beiden Patientengruppen:

Tab. 61: Restharmenge der beiden Patientengruppen

PN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	30,00	0	400	32,69	43,872	905
pN1	30,00	0	230	31,16	43,817	69
Insgesamt	30,00	0	400	32,58	43,847	974

Wie aus den relativ ähnlichen Restharmengen schon vermutet werden kann, existiert kein signifikanter Zusammenhang; der Mann-Whitney-Test ergibt $p = 0,549$.

2.8.2 Ektasie oberer Harntrakt.

Von insgesamt 48 Patienten war keine Aussage darüber verfügbar, ob eine Ektasie des oberen Harntraktes besteht oder nicht. Nach Kategorisierung in „Ektasie OHT“ und „oB“ ergibt sich folgende Kreuztabelle:

Tab. 62: Kreuztabelle – Ektasie oberer Harntrakt und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Abdomen-Sonographie: Ektasie OHT?	Kein Befund Verfügbar	Anzahl	43	5	48
		% von Sono Abdomen	89,6%	10,4%	100,0%
		% von pN	4,1%	5,4%	4,2%
	Ektasie OHT	Anzahl	29	3	32
		% von Sono Abdomen	90,6%	9,4%	100,0%
		% von pN	2,8%	3,3%	2,8%
	oB	Anzahl	980	84	1064
		% von Sono Abdomen	92,1%	7,9%	100,0%
		% von pN	93,2%	91,3%	93,0%
Gesamt		Anzahl	1052	92	1144
		% von Sono Abdomen	92,0%	8,0%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Auch hier kann bereits beim Betrachten der Kreuztabelle gemutmasst werden, dass keine Korrelation vorliegt; diese Einschätzung wird durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt: er ergibt einen p-Wert von **0,789**.

Somit bietet die sonographische Beurteilung des Restharns sowie einer eventueller Ektasie des oberen Harntraktes keine relevanten Informationen bezüglich der präoperativen Prädiktion lymphonodaler Filiae.

2.9 Grading im Rahmen der Prostatabiopsie und pN-Status

Unter der Vorstellung, dass das präoperative Grading mittels Biopsie mit der Aggressivität des Tumorwachstums und damit auch mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung korreliert, wurde auch der Zusammenhang zwischen Biopsie-Grading und pN-Status untersucht, wie folgende Kreuztabelle zeigt:

Tab. 63: Kreuztabelle – Präoperatives Grading und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
präop G	G1	Anzahl	192	7	199
		% von präop G	96,5%	3,5%	100,0%
		% von pN	19,9%	7,9%	18,9%
	G2	Anzahl	647	51	698
		% von präop G	92,7%	7,3%	100,0%
		% von pN	67,0%	57,3%	66,2%
	G3	Anzahl	89	27	116
		% von präop G	76,7%	23,3%	100,0%
		% von pN	9,2%	30,3%	11,0%
	Gx	Anzahl	37	4	41
		% von präop G	90,2%	9,8%	100,0%
		% von pN	3,8%	4,5%	3,9%
Gesamt	Anzahl	965	89	1054	
	% von präop G	91,6%	8,4%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Den höchsten Anteil an pN1-Patienten besitzt die G3-Gruppe mit 23,3%. Umgekehrt weisen nur 30,3% der pN1-Patienten bioptisch einen G3-Tumor auf, wohingegen das präoperative Grading bei 57,3% der pN1-Patienten auf G2 eingeschätzt worden ist (gegenüber einem G1-Anteil von nur 7,9%). Vergleicht man die pN0-Gruppe mit der pN1-Gruppe, so lässt sich ein signifikanter Zusammenhang vermuten, was durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt wird: Er ergibt **p<0,001**.

2.10 Gleason-Klassifikation im Rahmen der Prostatabiopsie und pN-Status

Neben dem WHO-Grading erfolgte am Biopsat auch eine Klassifikation nach Gleason. Ihre Korrelation mit dem Lymphknotenstatus soll im Folgenden untersucht werden. Hierbei erfolgt eine Unterteilung in Sextantenbiopsie und Stanzbiopsie.

2.10.1 Sextantenbiopsie.

Anhand der mittels Sextantenbiopsie gewonnenen Zylinder wurden Gleason-Grad 1 und 2 (die beiden grössten Herde) bestimmt und aus der Addition der beiden der Gleason-Score errechnet. Hieraus ergeben sich drei Kreuztabellen:

Tab. 64: Kreuztabelle – Gleason-Grad 1 aus Sextantenbiopsie und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt Gesamt
			pN0	pN1	
Sextant Gleason1	1	Anzahl	13	1	14
		% von Sextant Gleason1	92,9%	7,1%	100,0%
		% von pN	9,6%	16,7%	9,9%
	2	Anzahl	51	1	52
		% von Sextant Gleason1	98,1%	1,9%	100,0%
		% von pN	37,8%	16,7%	36,9%
	3	Anzahl	55	3	58
		% von Sextant Gleason1	94,8%	5,2%	100,0%
		% von pN	40,7%	50,0%	41,1%
	4	Anzahl	12		12
		% von Sextant Gleason1	100,0%		100,0%
		% von pN	8,9%		8,5%
	5	Anzahl	4	1	5
		% von Sextant Gleason1	80,0%	20,0%	100,0%
		% von pN	3,0%	16,7%	3,5%
Gesamt	Anzahl	135	6	141	
	% von Sextant Gleason1	95,7%	4,3%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 65: Kreuztabelle – Gleason-Grad 2 aus Sextantenbiopsie und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt Gesamt
			pN0	pN1	
Sextant Gleason2	1	Anzahl	4		4
		% von Sextant Gleason2	100,0%		100,0%
		% von pN	4,0%		3,8%
	2	Anzahl	19		19
		% von Sextant Gleason2	100,0%		100,0%
		% von pN	19,0%		17,9%
	3	Anzahl	50	2	52
		% von Sextant Gleason2	96,2%	3,8%	100,0%
		% von pN	50,0%	33,3%	49,1%
	4	Anzahl	23	2	25
		% von Sextant Gleason2	92,0%	8,0%	100,0%
		% von pN	23,0%	33,3%	23,6%
	5	Anzahl	4	2	6
		% von Sextant Gleason2	66,7%	33,3%	100,0%
		% von pN	4,0%	33,3%	5,7%
Gesamt	Anzahl	100	6	106	
	% von Sextant Gleason2	94,3%	5,7%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 66: Kreuztabelle – Gleason-Score aus Sextantenbiopsie und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Sextant Gleason-Sc.	2	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	4 100,0% 3,0%		4 100,0% 2,8%
	3	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	8 100,0% 5,9%		8 100,0% 5,7%
	4	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	31 100,0% 23,0%		31 100,0% 22,0%
	5	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	18 94,7% 13,3%	1 5,3% 16,7%	19 100,0% 13,5%
	6	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	43 95,6% 31,9%	2 4,4% 33,3%	45 100,0% 31,9%
	7	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	16 88,9% 11,9%	2 11,1% 33,3%	18 100,0% 12,8%
	8	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	13 100,0% 9,6%		13 100,0% 9,2%
	9	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	2 100,0% 1,5%		2 100,0% 1,4%
	10	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN		1 100,0% 16,7%	1 100,0% ,7%
	Gesamt	Anzahl % von Gleason-Sc. % von pN	135 95,7% 100,0%	6 4,3% 100,0%	141 100,0% 100,0%

Hier fallen besonders die niedrigen Fallzahlen auf, so dass von einer limitierten Aussagekraft der statistischen Auswertung auszugehen ist. In den Chi-Quadrat-Tests wurden folgende Werte ermittelt:

- Gleason-Grad 1 in Sextantenbiopsie (n = 141): p = **0,322**.
- Gleason-Grad 2 in Sextantenbiopsie (n = 106): p = **0,032**.
- Gleason-Score in Sextantenbiopsie (n = 141): p = **0,001**.

Der Gleason-Score – ermittelt aus dem Sextanten-Biopsat – erlaubt also – wenn auch nur vor dem Hintergrund einer niedrigen Fallzahl – eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der lymphogenen Metastasierung.

2.10.2 Stanzbiopsie.

Analog zur Sextantenbiopsie resultieren auch hier drei Kreuztabellen:

Tab. 67: Kreuztabelle – Gleason-Grad 1 aus Stanzbiopsie und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Stanze Gleason1	1	Anzahl	16	1	17
		% von Stanze Gleason1	94,1%	5,9%	100,0%
		% von pN	8,3%	10,0%	8,4%
	2	Anzahl	48	1	49
		% von Stanze Gleason1	98,0%	2,0%	100,0%
		% von pN	25,0%	10,0%	24,3%
	3	Anzahl	96	8	104
		% von Stanze Gleason1	92,3%	7,7%	100,0%
		% von pN	50,0%	80,0%	51,5%
	4	Anzahl	27		27
		% von Stanze Gleason1	100,0%		100,0%
		% von pN	14,1%		13,4%
	5	Anzahl	5		5
		% von Stanze Gleason1	100,0%		100,0%
		% von pN	2,6%		2,5%
Gesamt	Anzahl	192	10	202	
	% von Stanze Gleason1	95,0%	5,0%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 68: Kreuztabelle – Gleason-Grad 2 aus Stanzbiopsie und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Stanze Gleason2	1	Anzahl	5		5
		% von Stanze Gleason2	100,0%		100,0%
		% von pN	3,1%		2,9%
	2	Anzahl	22		22
		% von Stanze Gleason2	100,0%		100,0%
		% von pN	13,8%		12,9%
	3	Anzahl	72	4	76
		% von Stanze Gleason2	94,7%	5,3%	100,0%
		% von pN	45,0%	40,0%	44,7%
	4	Anzahl	51	6	57
		% von Stanze Gleason2	89,5%	10,5%	100,0%
		% von pN	31,9%	60,0%	33,5%
	5	Anzahl	10		10
		% von Stanze Gleason2	100,0%		100,0%
		% von pN	6,3%		5,9%
Gesamt	Anzahl	160	10	170	
	% von Stanze Gleason2	94,1%	5,9%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 69: Kreuztabelle – Gleason-Score aus Stanzbiopsie und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Stanze Gleason-Score	2	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	8 100,0% 2,8%		8 100,0% 2,6%
	3	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	17 100,0% 5,9%		17 100,0% 5,6%
	4	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	42 100,0% 14,6%		42 100,0% 13,8%
	5	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	29 96,7% 10,1%	1 3,3% 6,3%	30 100,0% 9,9%
	6	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	93 96,9% 32,3%	3 3,1% 18,8%	96 100,0% 31,6%
	7	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	58 86,6% 20,1%	9 13,4% 56,3%	67 100,0% 22,0%
	8	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	30 93,8% 10,4%	2 6,3% 12,5%	32 100,0% 10,5%
	9	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	11 100,0% 3,8%		11 100,0% 3,6%
	10	Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN		1 100,0% 6,3%	1 100,0% ,3%
	Gesamt		Anzahl % von Stanze Gleason-Score % von pN	288 94,7% 100,0%	16 5,3% 100,0%

Wenngleich die Fallzahl n hier höher als in der Gruppe der Sextantenbiopsie ausfällt, so ist der Anteil der N1-Patienten immer noch sehr niedrig. In den Chi-Quadrat-Tests wurden folgende Werte ermittelt:

- Gleason-Grad 1 in Stanzbiopsie (n = 202): **p=0,374**.
- Gleason-Grad 2 in Stanzbiopsie (n = 170): **p=0,333**.

- Gleason-Score in Stanzbiopsie (n = 304): **p<0,000**.

Auffällig ist, dass in beiden Gruppen – Sextanten- u. Stanzbiopsie – zwar die Gleason-Grade 1 und 2 jeweils für sich genommen keinen signifikanten Zusammenhang mit der N1-Wahrscheinlichkeit bieten, wohl aber der jeweils ermittelte Gleason-Score (p=0,001 bzw. p<0,001).

In der multivariaten Analyse werden die Gleason-Scores aufgrund der niedrigen Fallzahl sowohl aus der Gruppe der Sextanten- als auch der Stanzbiopsie rekrutiert.

2.11 Anzahl der positiven Biopsie-Zylinder und pN-Status

Die Anzahl der Sextanten-Zylinder, in denen Tumorgewebe nachweisbar ist, korreliert mit der Tumorgrösse: Je ausgedehnter der Lokalbefund ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, erfolgreich den Tumor zu biopsieren. Somit könnte man postulieren, mit steigender Anzahl der positiven Zylinder auch ein höheres Risiko für lymphogene Metastasierung zu erhalten. Folgende Kreuztabelle stellt die Zusammenhänge dar:

Tab. 70: Kreuztabelle – Anzahl der positiven Sextanten-Zylinder und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt	
			pN0	pN1		
Positive Biopsie- Zylinder in der Sextanten- Biopsie	0	Anzahl	14		14	
		% von pos. Zyl.	100,0%		100,0%	
		% von pN	5,1%		4,7%	
	1	Anzahl	87	2	89	
		% von pos. Zyl.	97,8%	2,2%	100,0%	
		% von pN	31,6%	7,7%	29,6%	
	2	Anzahl	69	4	73	
		% von pos. Zyl.	94,5%	5,5%	100,0%	
		% von pN	25,1%	15,4%	24,3%	
	3	Anzahl	53	7	60	
		% von pos. Zyl.	88,3%	11,7%	100,0%	
		% von pN	19,3%	26,9%	19,9%	
	4	Anzahl	29	3	32	
		% von pos. Zyl.	90,6%	9,4%	100,0%	
		% von pN	10,5%	11,5%	10,6%	
	5	Anzahl	13	1	14	
		% von pos. Zyl.	92,9%	7,1%	100,0%	
		% von pN	4,7%	3,8%	4,7%	
	6	Anzahl	10	9	19	
		% von pos. Zyl.	52,6%	47,4%	100,0%	
		% von pN	3,6%	34,6%	6,3%	
	Gesamt		Anzahl	275	26	301
			% von pos. Zyl.	91,4%	8,6%	100,0%
			% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Zwar ergibt der Chi-Quadrat-Test ein Signifikanzniveau von **p<0,001**; betrachtet man jedoch die Kreuztabelle, so zeigt sich, dass in den Patientengruppen 1 bis 5 ein etwa gleiches Risiko für Lymphknoten-Metastasen besteht, nämlich 2,2 – 11,7% (unabhängig von der Anzahl der positiven Zylinder). Lediglich bei 6 positiven Stanzzylindern beträgt der Anteil der pN1-Patienten 47,4%, so dass ein signifikanter Zusammenhang nur formal besteht.

2.12 Entnahme-Höhe der Zylinder bei Sextantenbiopsie und pN-Status

Hier soll untersucht werden, ob die Wahrscheinlichkeit für Lymphknoten-Metastasen von der Entnahme-Höhe der Zylinder im Rahmen der Sextantenbiopsie abhängig ist.

Tab. 71: Kreuztabelle – Entnahme-Höhe der Zylinder und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Höhe Zylinder	apikal	Anzahl	70	4	74
		% von Höhe	94,60%	5,40%	100,00%
		% von pN	26,72%	15,38%	6,50%
	basal	Anzahl	65	2	67
		% von Höhe	97,00%	3,00%	100,00%
		% von pN	24,81%	7,69%	5,90%
	gesamt	Anzahl	99	19	118
		% von Höhe	83,90%	16,10%	100,00%
		% von pN	37,79%	73,08%	10,30%
	zentral	Anzahl	28	1	29
		% von Höhe	96,60%	3,40%	100,00%
		% von pN	10,69%	3,85%	2,50%
Gesamt		Anzahl	262	26	288
		% von Höhe	90,97%	9,03%	100,00%
		% von pN	100,00%	100,00%	100,00%

Nach dem Chi-Quadrat-Test, der p mit **0,009** angibt, muss hier ebenfalls einschränkend konstatiert werden, dass sich lediglich die Gruppe „gesamt“ mit einem pN1-Anteil von 16,10% signifikant von den anderen Gruppen unterscheidet:

Im Zentrum der Prostata getroffene Tumoren haben zu 3,40% metastasiert; basal und apikal angetroffene Karzinome weisen mit 3,00% bzw. 5,40% vergleichbare Wahrscheinlichkeiten auf.

2.13 Prostatische intraepitheliale Neoplasie im Biopsat und pN-Status

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) kann nicht nur im Resektat, sondern auch im Biopsat gefunden werden. Dementsprechend wurde das Sextanten-Biopsat nach den Kriterien der prostatistischen intraepithelialen Neoplasie als Präkanzerose beurteilt (Keine PIN, High-grade und Low-grade PIN).

Tab. 72: Kreuztabelle – PIN im Sextanten-Biopsat und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Sextant PIN	HGPIN	Anzahl	17	1	18
		% von Sextant PIN	94,4%	5,6%	100,0%
		% von pN	6,9%	4,0%	6,6%
	keine	Anzahl	210	23	233
		% von Sextant PIN	90,1%	9,9%	100,0%
		% von pN	85,4%	92,0%	86,0%
	LGPIN	Anzahl	19	1	20
		% von Sextant PIN	95,0%	5,0%	100,0%
		% von pN	7,7%	4,0%	7,4%
Gesamt		Anzahl	246	25	271
		% von Sextant PIN	90,8%	9,2%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Die obige Kreuztabelle legt bereits nahe, dass wohl kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PIN und der lymphogenen Metastasierung besteht. Diese Vermutung wird durch den Chi-Quadrat-Test bestätigt, der $p = 0,656$ ergibt.

2.14 PSA-Density und pN-Status

Wie in 1.14 bereits erwähnt, sind durch die in dieser Arbeit verwendeten Parameter prinzipiell vier verschiedene Möglichkeiten gegeben, eine PSA-Density zu ermitteln. Diese sollen im Folgenden hinsichtlich ihrer Korrelation mit dem Lymphknotenstatus untersucht werden.

2.14.1 PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht.

Folgende Tabelle zeigt Median, Minimum, Maximum, Mittelwert sowie Standardabweichung in den beiden Patientengruppen:

Tab. 73: PSA-Density => PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht in den beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	,18100	,000	25,040	,33688	,973337	918
pN1	,39818	,000	3,127	,51274	,579620	71
Insgesamt	,18571	,000	25,040	,34951	,951404	989

Zwar ergibt sich eine hohe Standardabweichung in der pN0-Gruppe; diese ist jedoch durch das hohe Maximum erklärt, welches so weit über dem der pN1-Gruppe liegt. Da es sich jedoch nur um einen einzigen Patienten handelt, der bei einer extrem hohen PSA-Density eben keine Lymphknotenmetastasen aufwies, kann dieser Wert vernachlässigt werden.

Mittelwert und Median liegen dagegen in der pN1-Gruppe deutlich höher, wie auch folgender Box-Plot verdeutlicht:

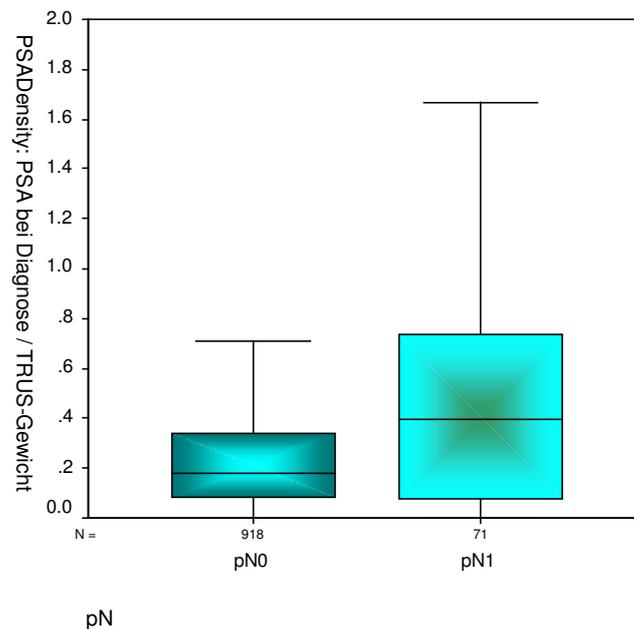


Abbildung 13: Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht) in den beiden Patientengruppen

Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Lymphknotenstatus liegt also nahe. Der Mann-Whitney-Test gibt dann auch p mit **0,001** an.

2.14.2 PSA präoperativ / TRUS-Gewicht.

Das hierbei herangezogene PSA ist durch Vortherapie und potentiell auch noch durch die vorher erfolgte Biopsie beeinflusst. Es ergibt sich folgende Tabelle:

Tab. 74: PSA-Density => PSA präoperativ/TRUS-Gewicht in den beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	,18317	,000	3,600	,27292	,309128	918
pN1	,30000	,000	3,127	,49111	,553173	71
Insgesamt	,19000	,000	3,600	,28858	,336970	989

Hier liegen Median, Mittelwert und Standardabweichung in der pN1-Gruppe höher als in der pN0-Gruppe, was durch folgenden Box-Plot illustriert wird:

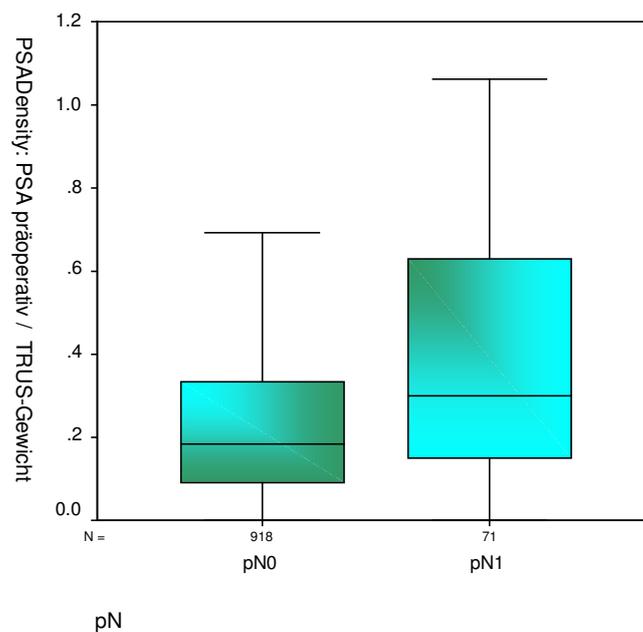


Abbildung 14: Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA präoperativ / TRUS-Gewicht) in den beiden Patientengruppen

Wie zu erwarten, ergibt der Mann-Whitney-Test mit **p<0,001** einen hochsignifikanten Zusammenhang.

2.14.3 PSA bei Diagnose / OP-Gewicht.

Analog zu den bisher aufgeführten Density-Definitionen ergibt sich auch hier eine Tabelle mit Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichung in den beiden Patientengruppen:

Tab. 75: PSA-Density => PSA bei Diagnose/OP-Gewicht in den beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	,12727	,00000	15,65000	,22665	,61204	905
pN1	,20200	,00000	2,29333	,34739	,42367	69
Insgesamt	,13000	,00000	15,65000	,23520	,60127	974

Das Maximum sowie die Standardabweichung in der pN0-Gruppe sind – aus dem selben Grund wie in a) – höher angesiedelt als in der pN1-Gruppe. Dass mutmasslich trotzdem ein signifikanter Zusammenhang besteht, zeigt folgender Box-Plot:

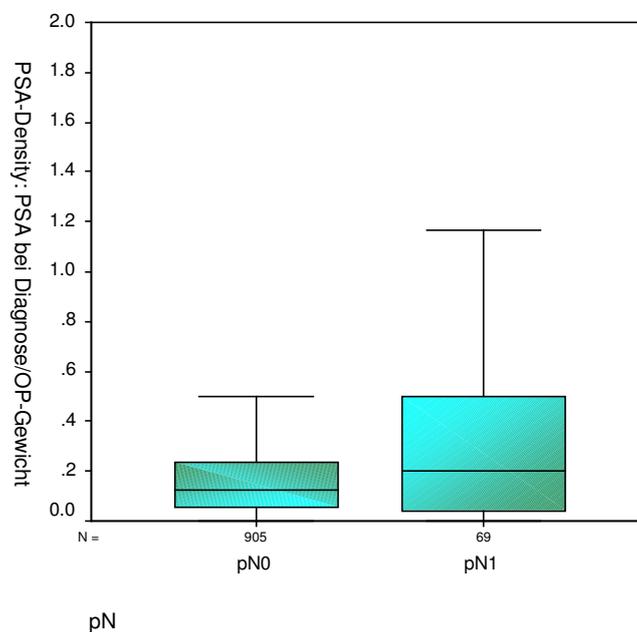


Abbildung 15: Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA bei Diagnose / OP-Gewicht) in den beiden Patientengruppen

Im Mann-Whitney-Test ergibt sich $p = 0,012$ und somit eine signifikante Korrelation.

2.14.4 PSA präoperativ/OP-Gewicht.

Die vierte Möglichkeit, eine PSA-Density zu errechnen, besteht in dem Quotienten aus PSA präoperativ und OP-Gewicht:

Tab. 76: PSA-Density => PSA präoperativ/OP-Gewicht in den beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	,12889	,00000	1,89333	,19692	,21980	905
pN1	,20200	,00000	2,29333	,34772	,41125	69
Insgesamt	,13257	,00000	2,29333	,20760	,24126	974

Median, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung in der pN1-Gruppe unterscheiden sich deutlich von der pN0-Gruppe. Auch hier lässt der Box-Plot eine Signifikanz vermuten:

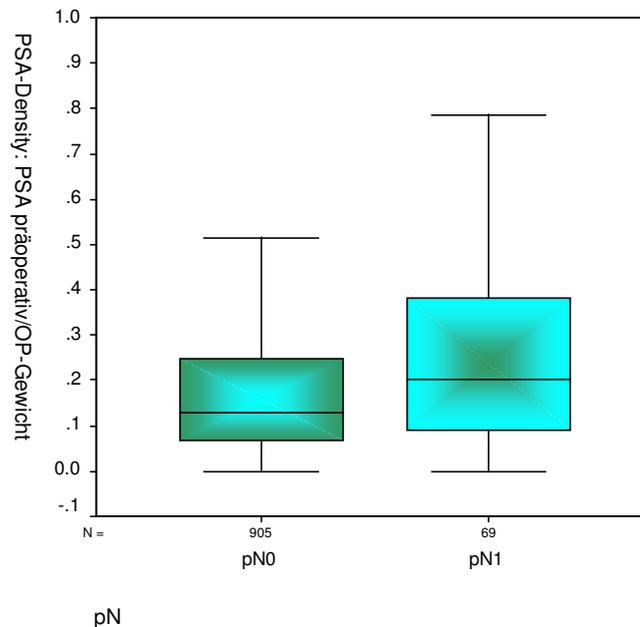


Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA präoperativ / OP-Gewicht) in den beiden Patientengruppen

Das Signifikanzniveau liegt laut dem Mann-Whitney-Test für diesen PSA-Quotienten bei **p = 0,001**.

Somit korrelieren sämtliche der vier PSA-Density-Definitionen signifikant mit der präoperativen Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen. Für die multivariate Analyse ist jedoch nur der Quotient aus dem PSA bei Diagnose und dem TRUS-Gewicht praktikabel, da einerseits das PSA bei Diagnose im Gegensatz zum

präoperativ bestimmten PSA nicht durch Vorbehandlung oder Biopsie beeinflusst ist und andererseits das TRUS-Gewicht im Gegensatz zum OP-Gewicht einen bereits präoperativ verfügbaren Parameter darstellt.

2.15 pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation, AJCC/UICC 1997 und pN-Status

Das pT-Stadium eines Tumors ist durch seine räumliche Ausdehnung determiniert, was eine Korrelation von pT-Stadium und Lymphknoten-Status nahelegt.

Die pT-Stadien wurden zunächst als kontinuierliche Grösse analysiert, um anschliessend kategorisiert zu werden (2 und 3 Kategorien).

2.15.1 pT-Stadium, kontinuierliche Grösse.

Die Analyse ergibt folgende Kreuztabelle, wobei keiner der 1139 eingeschlossenen Patienten ein Stadium pT1a aufweist:

Tab. 77: Kreuztabelle – pT-Stadien (kontinuierlich) und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
pT	pT0	Anzahl	6		6
		% von pT	100,0%		100,0%
		% von pN	,6%		,5%
	pT1b	Anzahl	1		1
		% von pT	100,0%		100,0%
		% von pN	,1%		,1%
	pT2a	Anzahl	215		215
% von pT		100,0%		100,0%	
% von pN		20,5%		18,9%	
pT2b	Anzahl	439	11	450	
	% von pT	97,6%	2,4%	100,0%	
	% von pN	41,9%	12,0%	39,5%	
pT3a	Anzahl	225	23	248	
	% von pT	90,7%	9,3%	100,0%	
	% von pN	21,5%	25,0%	21,8%	
pT3b	Anzahl	142	45	187	
	% von pT	75,9%	24,1%	100,0%	
	% von pN	13,6%	48,9%	16,4%	
pT4	Anzahl	19	13	32	
	% von pT	59,4%	40,6%	100,0%	
	% von pN	1,8%	14,1%	2,8%	
Gesamt	Anzahl	1047	92	1139	
	% von pT	91,9%	8,1%	100,0%	
	% von pN	100,0%	100,0%	100,0%	

Auffällig ist zu allererst, dass Patienten mit Lymphknoten-Metastasen erst ab einem Stadium von pT2b angetroffen werden. Ferner steigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Lymphknoten-Status mit dem Tumorstadium: Weisen unter den pT2b-Patienten nur 2,4% einen pN1-Status auf, so sind es bei den pT3b-Patienten bereits 24,1% bzw. sogar 40,6% bei den allerdings nur wenigen pT4-Patienten. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt dann auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Lymphknoten-Status, indem er das Signifikanzniveau mit $p < 0,001$ ausweist.

2.15.2 pT-Stadium, 2 Kategorien.

Um der Prostatakapsel als anatomischer Barriere Rechnung zu tragen, erfolgt zunächst eine Unterteilung in die Kategorien „pT2b oder niedriger“ und „pT3a oder höher“. Folgende Kreuztabelle zeigt die Zusammenhänge zwischen diesen Kategorien und dem pN-Status:

Tab. 78: Kreuztabelle – pT-Stadien in 2 Kategorien und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
pT-Stadien, 2 Kategorien	<=pT2b	Anzahl	661	11	672
		% von pT, 2 Kategorien	98,4%	1,6%	100,0%
		% von pN	63,1%	12,0%	59,0%
	>=pT3a	Anzahl	386	81	467
		% von pT, 2 Kategorien	82,7%	17,3%	100,0%
		% von pN	36,9%	88,0%	41,0%
Gesamt		Anzahl	1047	92	1139
		% von pT, 2 Kategorien	91,9%	8,1%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Sowohl der Prozentsatz der pN1-Patienten innerhalb der einzelnen Kategorien (1,6% versus 17,3%) als auch der Anteil der einzelnen Kategorien an den pN1-Patienten (12,0% versus 88,0%) ist in der Kategorie der höheren pT-Stadien grösser als in der unteren pT-Kategorie. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt mit $p < 0,001$ den signifikanten Zusammenhang.

2.15.3 pT-Stadium, 3 Kategorien.

Um einen etwaigen Unterschied zwischen einer blossen Infiltration der Prostatakapsel und einem Befall der Samenblasen noch feiner herauszuarbeiten, werden die pT-Stadien anschliessend folgendermassen in 3 Kategorien unterteilt, wobei das Stadium pT3a diesmal als eigene Kategorie definiert wird:

Tab. 79: Kreuztabelle – pT-Stadien in 3 Kategorien und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
pT-Stadien, 3 Kategorien	<=pT2b	Anzahl	661	11	672
		% von pT, 3 Kategorien	98,4%	1,6%	100,0%
		% von pN	63,1%	12,0%	59,0%
	pT3a	Anzahl	225	23	248
		% von pT, 3 Kategorien	90,7%	9,3%	100,0%
		% von pN	21,5%	25,0%	21,8%
	>=pT3b	Anzahl	161	58	219
		% von pT, 3 Kategorien	73,5%	26,5%	100,0%
		% von pN	15,4%	63,0%	19,2%
Gesamt		Anzahl	1047	92	1139
		% von pT, 3 Kategorien	91,9%	8,1%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Es besteht demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit für Lymphknoten-Metastasen, wenn die Prostatakapsel – im Sinne eines pT-Stadiums grösser oder gleich pT3b – überschritten denn lediglich – im Sinne eines pT-Stadiums pT3a – infiltriert ist.

Auch hier ergibt sich mittels Chi-Quadrat-Test **p<0,001** und somit ein hochsignifikanter Zusammenhang.

2.16 Gleason-Klassifikation anhand des Operationspräparates und pN-Status

Das OP-Präparat wird histologisch auch nach den Gleason-Kriterien beurteilt. Dabei wird – analog zur Biopsie – der Gleason-Score aus den beiden Gleason-Grades mittels Addition errechnet.

Um die Signifikanz bezüglich der Zielvariable pN zu ermitteln, benötigt man folglich drei Kreuztabellen:

Tab. 80: Kreuztabelle – Gleason-Grad 1 im Resektat und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Histo Gleason 1	1	Anzahl % von Histo Gleason 1 % von pN	25 100,0% 6,4%		25 100,0% 6,0%
	2	Anzahl % von Histo Gleason 1 % von pN	187 98,9% 47,7%	2 1,1% 8,7%	189 100,0% 45,5%
	3	Anzahl % von Histo Gleason 1 % von pN	134 89,3% 34,2%	16 10,7% 69,6%	150 100,0% 36,1%
	4	Anzahl % von Histo Gleason 1 % von pN	43 91,5% 11,0%	4 8,5% 17,4%	47 100,0% 11,3%
	5	Anzahl % von Histo Gleason 1 % von pN	3 75,0% ,8%	1 25,0% 4,3%	4 100,0% 1,0%
Gesamt		Anzahl % von Histo Gleason 1 % von pN	392 94,5% 100,0%	23 5,5% 100,0%	415 100,0% 100,0%

Unter den 214 Patienten mit einem Gleason-Grad 1 von weniger als 3 im OP-Präparat wiesen nur 2 Patienten Lymphknoten-Metastasen auf. Die pN1-Wahrscheinlichkeit steigt danach sprunghaft an, wobei mit steigendem Gleason-Grad allerdings auch die Patientenzahlen sinken. Aufgrund der klaren Zäsur beim Gleason-Grad 1 von 3 ist dennoch von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen: Der Chi-Quadrat-Test gibt denn auch die Signifikanz mit **p = 0,001** an.

Tab. 81: Kreuztabelle – Gleason-Grad 2 im Resektat und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Histo Gleason 2	1	Anzahl % von Histo Gleason 2 % von pN	3 100,0% ,8%		3 100,0% ,7%
	2	Anzahl % von Histo Gleason 2 % von pN	84 100,0% 21,5%		84 100,0% 20,3%
	3	Anzahl % von Histo Gleason 2 % von pN	156 96,3% 39,9%	6 3,7% 26,1%	162 100,0% 39,1%
	4	Anzahl % von Histo Gleason 2 % von pN	106 94,6% 27,1%	6 5,4% 26,1%	112 100,0% 27,1%
	5	Anzahl % von Histo Gleason 2 % von pN	42 79,2% 10,7%	11 20,8% 47,8%	53 100,0% 12,8%
Gesamt		Anzahl % von Histo Gleason 2 % von pN	391 94,4% 100,0%	23 5,6% 100,0%	414 100,0% 100,0%

Hier finden sich unter den – allerdings nur 87 – Patienten mit einem Gleason-Grad 2 von weniger als 3 überhaupt keine pN1-Patienten; die Wahrscheinlichkeit für Lymphknoten-Metastasen steigt im Gegensatz zum Gleason-Grad 1 stetig an. Die zu erwartende signifikante Korrelation wird im Chi-Quadrat-Test mit **p<0,001** bestätigt.

Tab. 82: Kreuztabelle – Gleason-Score im Resektat und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Histo Gleason- Score	2	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	5 100,0% 1,0%		5 100,0% 1,0%
	3	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	33 100,0% 6,6%		33 100,0% 6,3%
	4	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	60 100,0% 12,1%		60 100,0% 11,5%
	5	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	151 99,3% 30,4%	1 ,7% 3,8%	152 100,0% 29,1%
	6	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	98 94,2% 19,7%	6 5,8% 23,1%	104 100,0% 19,9%
	7	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	89 94,7% 17,9%	5 5,3% 19,2%	94 100,0% 18,0%
	8	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	43 79,6% 8,7%	11 20,4% 42,3%	54 100,0% 10,3%
	9	Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	18 85,7% 3,6%	3 14,3% 11,5%	21 100,0% 4,0%
Gesamt		Anzahl % von Histo Gleason-Score % von pN	497 95,0% 100,0%	26 5,0% 100,0%	523 100,0% 100,0%

Im vorliegenden Patientengut werden Lymphknoten-Metastasen also erst ab einem Gleason-Score von 5 im OP-Präparat vorgefunden, und hier nur in 1 von 152 Fällen, entsprechend 0,7%. Erst ab einem Gleason-Score von einschliesslich 6 treten gehäuft pN1-Fälle auf. Das Maximum liegt mit 20,4% pN1-Anteil in der Gruppe Gleason-Score = 8; der geringere pN1-Anteil in der Gruppe Gleason-Score = 9 mag an der mit 21 vergleichsweise geringen Zahl betroffener Patienten liegen.

Der Zusammenhang zwischen aus dem OP-Präparat ermittelten Gleason-Score und dem Auftreten von Lymphknoten-Metastasen ist laut Chi-Quadrat-Test – **p<0,001** – signifikant.

Abschliessend erfolgt eine Einteilung des Gleason-Score in 3 Kategorien:

- Gleason-Score kleiner oder gleich 6
- Gleason Score 7
- Gleason-Score grösser oder gleich 8

Diese Grenzsteinlegung beruht auf der Beobachtung, dass Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score von weniger oder gleich 6 eine wesentlich bessere Prognose besitzen als solche mit einem Gleason-Score ab einschliesslich 7.

Tab. 83: Kreuztabelle – Gleason-Score in 3 Kategorien und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Histologie: Gleason-Score, 3 Kat.	<=6	Anzahl	348	7	355
		% von Gleason-Score, 3 Kat.	98,0%	2,0%	100,0%
		% von pN	70,0%	26,9%	67,9%
	7	Anzahl	89	5	94
		% von Gleason-Score, 3 Kat.	94,7%	5,3%	100,0%
		% von pN	17,9%	19,2%	18,0%
	>=8	Anzahl	60	14	74
		% von Gleason-Score, 3 Kat.	81,1%	18,9%	100,0%
		% von pN	12,1%	53,8%	14,1%
Gesamt		Anzahl	497	26	523
		% von Gleason-Score, 3 Kat.	95,0%	5,0%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Die Gruppe mit der günstigsten Prognose weist mit 2,0% auch die geringste lymphogene Metastasierungsrate auf, während es bei einem Gleason-Score von 7 bereits 5,3% sind. Die zahlenmässig schwächste Gruppe – Gleason-Score grösser oder gleich 8 – beinhaltet mit 18,9% relativ und 14 Patienten absolut die meisten pN1-Patienten.

Der Chi-Quadrat-Test beweist mit einem p-Wert von **p<0,001** eine hochsignifikante Korrelation.

2.17 Grading anhand des Operationspräparats und pN-Status

Anhand des OP-Präparats wird auch das Grading des Tumors – je nach Differenzierungsgrad seiner Zellen – festgelegt. Es ergibt sich folgende Kreuztabelle:

Tab. 84: Kreuztabelle – Postoperatives Grading und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
G	G0	Anzahl	6		6
		% von G	100,0%		100,0%
		% von pN	,6%		,5%
	G1	Anzahl	123		123
		% von G	100,0%		100,0%
		% von pN	11,8%		10,9%
	G2	Anzahl	673	40	713
		% von G	94,4%	5,6%	100,0%
		% von pN	64,6%	44,0%	63,0%
	G3	Anzahl	239	51	290
		% von G	82,4%	17,6%	100,0%
		% von pN	23,0%	56,0%	25,6%
Gesamt		Anzahl	1041	91	1132
		% von G	92,0%	8,0%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Ins Auge fällt, dass von immerhin 123 G1-Tumoren keiner lymphonodal metastasiert hat. Am stärksten sind die G2-Tumoren mit 713 Fällen vertreten; von diesen haben nur 40 eine lymphonodale Filialisierung geboten, was 5,6% entspricht. In der Gruppe der G3-Tumoren hingegen hat man in 51 von 290 Fällen – also in immerhin 17,6% der Fälle – Lymphknoten-Metastasen vorgefunden.

Somit ist auch hier von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen; laut Chi-Quadrat-Test beträgt **p<0,001**.

2.18 Resektionsstatus und pN-Status

Es ist vorstellbar, dass auch der Resektionsstatus mit der Wahrscheinlichkeit von Lymphknoten-Metastasen korreliert: Wie in 2.15 gezeigt werden konnte, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem pN-Status. Je höher aber das pT-Stadium, desto schlechter ist ein Tumor operabel. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit für ein mikro- oder makroskopisches Verbleiben von Tumorrest. Folgende Kreuztabelle gibt darüber Aufschluss:

Tab. 85: Kreuztabelle – Resektionsstatus und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
R	R0	Anzahl	716	37	753
		% von R	95,1%	4,9%	100,0%
		% von pN	69,0%	42,0%	66,9%
	R1	Anzahl	290	49	339
		% von R	85,5%	14,5%	100,0%
		% von pN	27,9%	55,7%	30,1%
	Rx	Anzahl	32	2	34
		% von R	94,1%	5,9%	100,0%
		% von pN	3,1%	2,3%	3,0%
Gesamt		Anzahl	1038	88	1126
		% von R	92,2%	7,8%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Sie macht deutlich, dass der Anteil der pN1-Patienten mit 14,5% bei positivem Schnittrand höher ist als unter den R0-resezierten Patienten mit 4,9%. Auch der Chi-Quadrat-Test sieht mit **p<0,001** eine statistische Signifikanz, so dass – wie oben bereits beschrieben – die Korrelation zwischen Resektions- und Lymphknoten-Status damit bewiesen ist.

2.19 Befall der Bläschendrüsen und pN-Status

Ein Befall der Bläschendrüsen entspricht nach der 1997 lancierten TNM-Klassifikation einem Stadium pT3b. Wie schon gezeigt werden konnte, steigt der Anteil der pN1-Patienten mit dem Tumorstadium an, so dass von einer Korrelation zwischen Bläschendrüsen-Befall und dem Auftreten von Lymphknoten-Metastasen auszugehen ist:

Tab. 86: Kreuztabelle – Befall der Bläschendrüsen und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Samenblasen- befall	Nicht bekannt	Anzahl	18	6	24
		% von SB-Befall	75,0%	25,0%	100,0%
		% von pN	1,7%	6,5%	2,1%
	Beidseits	Anzahl	71	43	114
		% von SB-Befall	62,3%	37,7%	100,0%
		% von pN	6,7%	46,7%	10,0%
	Keine	Anzahl	882	32	914
		% von SB-Befall	96,5%	3,5%	100,0%
		% von pN	83,8%	34,8%	79,9%
	Links	Anzahl	39	6	45
		% von SB-Befall	86,7%	13,3%	100,0%
		% von pN	3,7%	6,5%	3,9%
	Rechts	Anzahl	42	5	47
		% von SB-Befall	89,4%	10,6%	100,0%
		% von pN	4,0%	5,4%	4,1%
Gesamt		Anzahl	1052	92	1144
		% von SB-Befall	92,0%	8,0%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Zunächst kann konstatiert werden, dass bei einseitigem Befall im Wesentlichen kein Unterschied zwischen einem links- und einem rechtsseitigen Befall der Bläschendrüsen besteht: Beide weisen mit 13,3% bzw. 10,6% einen ähnlichen Anteil an pN1-Patienten auf. Ein beidseitiger Befall dagegen geht in 37,7% der Fälle mit Lymphknoten-Metastasen einher. Waren die Bläschendrüsen nicht infiltriert, so war der Lymphknoten-Status nur in 3,5% positiv.

Dementsprechend gibt der Chi-Quadrat-Test den p-Wert mit **p<0,001** an.

2.20 Befall der Lymphbahnen und pN-Status

Der Zusammenhang zwischen einer Infiltration der Lymphbahnen des Organs und des Auftretens von Lymphknoten-Metastasen ist evident. Da aber die Ausprägung des Lymphbahn-Befalls differenziert betrachtet wurde – i.S. einer Kategorisierung in „minimal“ und „ausgeprägt“ – bleibt das Resultat der univariaten Analyse dennoch abzuwarten:

Tab. 87: Kreuztabelle – Lymphbahn-Befall und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Lymphangiome	keine	Anzahl	612	13	625
		% von Lymphangiome	97,9%	2,1%	100,0%
		% von pN	90,8%	27,7%	86,7%
	minimal	Anzahl	19	10	29
		% von Lymphangiome	65,5%	34,5%	100,0%
		% von pN	2,8%	21,3%	4,0%
	ausgeprägt	Anzahl	43	24	67
		% von Lymphangiome	64,2%	35,8%	100,0%
		% von pN	6,4%	51,1%	9,3%
Gesamt		Anzahl	674	47	721
		% von Lymphangiome	93,5%	6,5%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Die Anteile an pN1-Patienten sind also bei minimaler und ausgeprägter Infiltration der Lymphbahnen mit 34,5% bzw. 35,8% nahezu identisch. Andererseits wurde bei über der Hälfte der 47 pN1-Patienten – nämlich in 51,1% - eine ausgeprägte Lymphangiome beschrieben; dagegen lag in nur 21,3% eine minimale Lymphangiome vor. Bei immerhin 27,7% der pN1-Patienten waren die Lymphbahnen sogar frei von einer karzinomatösen Infiltration.

Lag keine Lymphangiome vor, so waren diese Patienten zu 97,9% frei von Lymphknoten-Metastasen; in nur 2,1% dieser 625 Fälle konnten Metastasen gesichert werden. Wurde dagegen eine minimale bzw. ausgeprägte Lymphangiome beschrieben, so lag in 65,5% bzw. 64,2% ein negativer Lymphknoten-Status vor.

Der Chi-Quadrat-Test weist das Signifikanzniveau mit **p<0,001** aus, somit besteht – wie zu erwarten – ein signifikanter Zusammenhang zwischen der karzinomatösen Lymphangiome und dem tatsächlichen Auftreten von Lymphknoten-Metastasen.

2.21 Perineuralscheideninvasion und pN-Status

Prostatakarzinome können auch entlang des Perineuriums der im Stroma gelegenen Nervenbahnen wachsen. Ob das Antreffen dieses Phänomens mit dem Lymphknoten-Status korreliert, soll folgende Kreuztabelle klären:

Tab. 88: Kreuztabelle – Perineuralscheideninvasion und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Perineuralscheideninvasion	Keine	Anzahl	287	12	299
		% von Perineuralscheideninvasion	96,0%	4,0%	100,0%
		% von pN	46,6%	22,6%	44,7%
	Minimal	Anzahl	124	4	128
		% von Perineuralscheideninvasion	96,9%	3,1%	100,0%
		% von pN	20,1%	7,5%	19,1%
	Ausgeprägt	Anzahl	205	37	242
		% von Perineuralscheideninvasion	84,7%	15,3%	100,0%
		% von pN	33,3%	69,8%	36,2%
Gesamt		Anzahl	616	53	669
		% von Perineuralscheideninvasion	92,1%	7,9%	100,0%
		% von pN	100,0%	100,0%	100,0%

Der mit 69,8% weit überwiegende Teil der pN1-Patienten weist eine ausgeprägte Perineuralscheideninvasion auf. Nicht ins Bild passt, dass bei nur 7,5% der pN1-Gruppe die Perineuralscheiden minimal, dafür jedoch bei 22,6% überhaupt nicht invadiert sind. Dennoch spricht der mit 15,3% hohe pN1-Anteil unter den Patienten mit ausgeprägter perineuraler Infiltration für einen signifikanten Zusammenhang, zumal unter den nicht bzw. minimal Invadierten nur 4,0% bzw. 3,1% pN1-Patienten zu finden sind.

Dementsprechend beträgt laut Chi-Quadrat-Test **p<0,001**.

2.22 Organgewicht anhand des Operationspräparates und pN-Status

Zuletzt soll geprüft werden, ob der Lymphknoten-Status mit dem Gewicht des OP-Präparates korreliert. Folgende Tabelle zeigt Minima, Maxima, Median, Mittelwert, Standardabweichung sowie Fallzahl in den beiden Patientengruppen:

Tab. 89: Gewicht des OP-Präparates in den beiden Patientengruppen

pN	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	N
pN0	60,00	15	210	64,45	26,916	904
pN1	65,00	30	140	66,28	23,571	69
Insgesamt	60,00	15	210	64,58	26,686	973

Wie auch der Box-Plot zeigt, verhält sich das Gewicht des Operationspräparates in beiden Patientengruppen in etwa gleich:

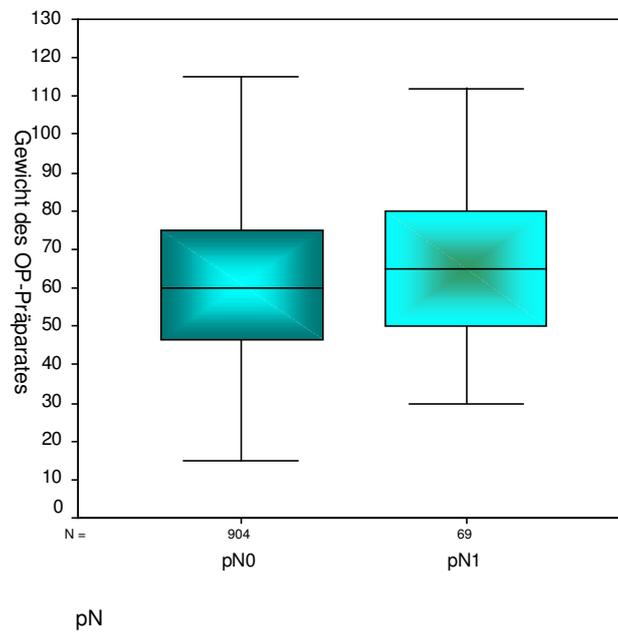


Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung des Operationspräparat-Gewichts in den beiden Patientengruppen

Dementsprechend liegt das Signifikanzniveau des Chi-Quadrat-Tests bei **p = 0,256**.

2.23 Zusammenfassung

Es folgt eine tabellarische Zusammenfassung der bisher errechneten Signifikanzniveaus, jeweils für bereits präoperativ sowie erst postoperativ erhebbare Parameter:

Tab. 90: Signifikanz der einzelnen Parameter (signifikant => grün schraffiert)

Präoperativer Parameter	Signifikanzniveau	Postoperativer Parameter	Signifikanzniveau
Patientenalter, kontinuierlich	p = 0,083	PSA b. Diag. / OP-Gewicht	p = 0,012
Patientenalter, kategorisiert	p = 0,052	PSA präop. / OP-Gewicht	p = 0,001
Jahrgang der OP	p = 0,002	pT-Stadien, kontinuierlich	p < 0,001
Digital-rektale Exploration, 2 Kat.	p < 0,001	pT-Stadien, 2 Kategorien	p < 0,001
Digital-rektale Exploration, 3 Kat.	p < 0,001	pT-Stadien, 3 Kategorien	p < 0,001
TRUS-Gewicht	p = 0,910	Gleason-G. 1 im Resektat	p = 0,001
TRUS-Dignität, 2 Kat.	p = 0,264	Gleason-G. 2 im Resektat	p < 0,001
TRUS-Dignität, 3 Kat.	p = 0,002	Gleason-Score im Resektat	p < 0,001
PSA bei Diagnose, kontinuierlich	p < 0,001	Gleason-Score im Resektat, 3 Kat.	p < 0,001
PSA bei Diagnose, kategorisiert	p < 0,001	Grading im Resektat	p < 0,001
PSA präoperativ, kontinuierlich	p < 0,001	Resektionsstatus	p < 0,001
PSA präoperativ, kategorisiert	p < 0,001	Befall der Bläschendrüsen	p < 0,001
Vorbehandlung	p = 0,055	Befall der Lymphbahnen	p < 0,001
TUR-P in Anamnese	p = 0,700	Perineuralscheiden-Invasion	p < 0,001
Restharn	p = 0,549	Gewicht des Operationspräparats	p = 0,256
Ektasie oberer Harntrakt	p = 0,789		
Grading in Biopsie	p < 0,001		
Gleason-G. 1 Stanze	p = 0,374		
Gleason-G. 2 Stanze	p = 0,333		
Gleason-Score Stanze	p < 0,001		
Gleason-G. 1 Sextant	p = 0,322		
Gleason-G. 2 Sextant	p = 0,032		
Gleason-Score Sextant	p = 0,001		
Anzahl der positiven Zylinder	p < 0,001		
Entnahme-Höhe der Zylinder	p = 0,009		
PIN im Biopsat	p = 0,656		
PSA b. Diag. / TRUS-Gewicht	p = 0,001		
PSA präop. / TRUS-Gewicht	p < 0,001		

3. Vergleichende Statistik – Multivariate Analyse

Die mittels univariater Analyse als signifikant identifizierten Parameter wurden im Rahmen der multivariaten Analyse mittels logistischer Regression auf ihre Signifikanz als Parameter-Gruppe geprüft. Anschliessend erfolgte für diese Parameter mittels ROC-Analyse und Youden-Index die Festlegung von Cut-off-Werten, ab welchen die Wahrscheinlichkeit von Lymphknoten-Metastasen signifikant steigt.

Auch diese Analysen wurden sämtlich zweiseitig durchgeführt; das Signifikanz-Niveau liegt auch hier bei $p = 0,05$.

Der Zielsetzung dieser Arbeit entsprechend werden grundsätzlich lediglich solche Parameter in die multivariate Analyse eingehen, die bereits präoperativ erhebbar sind.

3.1 Multivariate Analyse

In die multivariate Analyse gehen folgende Parameter ein:

- PSA bei Diagnose (PSA_DI)
- PSA-Density: PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht (PSAD_DI)
- Gleason-Score aus Prostatabiopsie: Stanz- und Sextantenbiopsie (S_GL_SC)
- Digital-rektale Exploration, 3 Kategorien (DRE_3C)
- TRUS-Dignität, 3 Kategorien (TRUS_3C)
- Patientenalter, 4 Kategorien (ALTER_C)

Wendet man die logistische Regression auf diese Parameter an, so verbleiben als Parametergruppe die PSA-Density, die digital-rektale Exploration sowie der Gleason-Score:

Tab. 91: Nach logistischer Regression verbleibende Parameter

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PSAD_DI	3.019	.826	13.371	1	.000	20.466	4.058	103.216
	Constant	-4.261	.532	64.206	1	.000	.014		
Step 2(b)	PSAD_DI	3.319	1.042	10.137	1	.001	27.636	3.582	213.225
	DRE_3C			.000	2	1.000			
	DRE_3C(1)	.545	8312.159	.000	1	1.000	1.724	.000	.
	DRE_3C(2)	19.027	3900.717	.000	1	.996	183316023.167	.000	.
	Constant	-22.607	3900.717	.000	1	.995	.000		
Step 3(c)	PSAD_DI	4.047	1.210	11.179	1	.001	57.199	5.336	613.175
	S_GL_SC	.688	.272	6.371	1	.012	1.989	1.166	3.392
	DRE_3C			.000	2	1.000			
	DRE_3C(1)	.780	8108.412	.000	1	1.000	2.181	.000	.
	DRE_3C(2)	19.094	3749.784	.000	1	.996	196118943.239	.000	.
	Constant	-27.354	3749.785	.000	1	.994	.000		

Exp(B) bezeichnet dabei den Faktor, um welchen das Risiko für einen positiven Lymphknotenstatus steigt, wenn die betreffende Variable um 1 Einheit zunimmt.

Errechnet man nun die Rate der mittels dieser Analyse richtig getroffenen Vorhersagen hinsichtlich des Lymphknotenstatus, so ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 92: Beobachtete und vorhergesagte Ereignisse in den einzelnen Schritten der logistischen Regression

		Observed		Predicted		
		pN	pN0 pN1	pN		Percentage Correct
				pN0	pN1	
Step 1	pN	pN0	235	1	99.6	
		pN1	10	1	9.1	
	Overall Percentage				95.5	
Step 2	pN	pN0	235	1	99.6	
		pN1	9	2	18.2	
	Overall Percentage				96.0	
Step 3	pN	pN0	234	2	99.2	
		pN1	8	3	27.3	
	Overall Percentage				96.0	

Hierbei entspricht die Sensitivität dem Prozentsatz der richtig vorhergesagten pN0-Patienten und die Spezifität dem Prozentsatz der richtig vorhergesagten pN1-Patienten:

Die Sensitivität der Methode zur präoperativen Vorhersage lymphonodaler Filiae beträgt also 99,2%, wohingegen die Spezifität lediglich 27,3% erreicht.

3.2 Ermittlung der Cut-off-Werte

Mittels ROC-Analyse und Youden-Index wurden für folgende Parameter Cut-off-Werte ermittelt:

- PSA bei Diagnose
- PSA-Density: PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht
- Gleason-Score aus Sextantenbiopsie
- Digital-rektale Exploration in 3 Kategorien
- TRUS-Dignität in 3 Kategorien

Die ROC-Analyse lieferte hierbei einen oberen und einen unteren Grenzwert des Konfidenzintervalls; aus diesen Grenzen liess sich durch den Youden-Index der Cut-

off-Wert ermitteln. Anschließend wurde für diese Cut-off-Werte nochmals das Signifikanzniveau errechnet.

Folgende Tabelle zeigt die Grenzen der jeweiligen Konfidenzintervalle sowie den durch den Youden-Index gefundenen Cut-off-Wert mit dem zugehörigen Signifikanzniveau:

Tab. 93: Cut-off-Werte anhand ROC-Analyse und Youden-Index

Parameter	Konfidenzintervall: Untere Grenze	Konfidenzintervall: Obere Grenze	Cut-off-Wert	p nach Chi- Quadrat
PSA bei Diagnose	0,631	0,764	15,15	p<0,001
PSA Density: PSA bei Diagnose / TRUS- Gewicht	0,536	0,696	0,397	p<0,001
Gleason-Score aus Sextantenbiopsie	0,613	0,812	6	p=0,024
Digital-rektale Exploration, 3 Kat.	0,588	0,692	fraglich suspekt	p<0,001
TRUS-Dignität, 3 Kat.	0,515	0,641	fraglich suspekt	p=0,002

Für jeden dieser Parameter resultiert eine selbsterklärende Kreuztabelle, die die Häufigkeitsverteilung der pN0- und pN1-Patienten innerhalb der beiden Gruppen – jeweils unterhalb und oberhalb des Cut-off-Wertes – wiedergibt; außerdem zeigen die Kreuztabellen im Falle der drei letztgenannten Parameter – hier liegen diskrete bzw. nominale Variablen vor – die Gruppenzugehörigkeit für den Fall der Kongruenz von Variablengrösse und Cut-off-Wert:

Tab. 94: Kreuztabelle – PSA bei Diagnose: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
PSA bei Diagnose	<15.15	Anzahl	621	28	649
		% von PSA bei Diagnose	95.7%	4.3%	100.0%
		% von pN	70.5%	39.4%	68.2%
	>15.15	Anzahl	260	43	303
		% von PSA bei Diagnose	85.8%	14.2%	100.0%
		% von pN	29.5%	60.6%	31.8%
Gesamt		Anzahl	881	71	952
		% von PSA bei Diagnose	92.5%	7.5%	100.0%
		% von pN	100.0%	100.0%	100.0%

Tab. 95: Kreuztabelle – PSA-Density: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit

			PN		Gesamt
			pN0	pN1	
PSA-Density: PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht	<0.397	Anzahl	717	35	752
		% von PSA-Density	95.3%	4.7%	100.0%
		% von pN	78.1%	49.3%	76.0%
	>0.397	Anzahl	201	36	237
		% von PSA-Density	84.8%	15.2%	100.0%
		% von pN	21.9%	50.7%	24.0%
Gesamt		Anzahl	918	71	989
		% von PSA-Density	92.8%	7.2%	100.0%
		% von pN	100.0%	100.0%	100.0%

Tab. 96: Kreuztabelle – Gleason-Score aus Prostatabiopsie: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
Gleason-Score aus Prostata-Biopsie	<6	Anzahl	96	1	97
		% von Gleason-Score	99.0%	1.0%	100.0%
		% von pN	33.3%	6.3%	31.9%
	>=6	Anzahl	192	15	207
		% von Gleason-Score	92.8%	7.2%	100.0%
		% von pN	66.7%	93.8%	68.1%
Gesamt		Anzahl	288	16	304
		% von Gleason-Score	94.7%	5.3%	100.0%
		% von pN	100.0%	100.0%	100.0%

Patienten mit einem Gleason-Score, der dem Cut-off-Wert von 6 entspricht, zählen also zur Patientengruppe mit höherer Metastasen-Wahrscheinlichkeit.

Zur ROC-Analyse der digital-rektalen Exploration wie auch der TRUS-Dignität wurden für die nominalen Variablen folgende numerische Äquivalente vergeben:

- Nicht suspekt => 1
- Fraglich suspekt => 2
- Suspekt => 3

Wie die beiden folgenden Kreuztabellen zeigen, gehören Patienten mit fraglich suspekter digital-rektaler Exploration bzw. fraglich suspektem TRUS zur Gruppe mit höherem Filialisierungsrisiko:

Tab. 97: Kreuztabelle – DRE, 3 Kat.: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit

			PN		Gesamt
			pN0	pN1	
DRE in 3 Kategorien	<2	Anzahl	378	8	386
		% von DRE, 3 Kat.	97.9%	2.1%	100.0%
		% von pN	37.2%	9.3%	35.0%
	>=2	Anzahl	639	78	717
		% von DRE, 3 Kat.	89.1%	10.9%	100.0%
		% von pN	62.8%	90.7%	65.0%
Gesamt		Anzahl	1017	86	1103
		% von DRE, 3 Kat.	92.2%	7.8%	100.0%
		% von pN	100.0%	100.0%	100.0%

Tab. 98: Kreuztabelle – TRUS-Dignität, 3 Kat.: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit

			pN		Gesamt
			pN0	pN1	
TRUS-Dignität, 3 Kategorien	<2	Anzahl	295	10	305
		% von TRUS-Dignität	96.7%	3.3%	100.0%
		% von pN	30.2%	13.2%	28.9%
	>=2	Anzahl	683	66	749
		% von TRUS-Dignität	91.2%	8.8%	100.0%
		% von pN	69.8%	86.8%	71.1%
Gesamt		Anzahl	978	76	1054
		% von TRUS-Dignität	92.8%	7.2%	100.0%
		% von pN	100.0%	100.0%	100.0%

3.3 Algorithmus

Um einen Algorithmus zur präoperativen Vorhersage von Lymphknotenmetastasen zu erstellen, muss nun eine multivariate Analyse der Cut-off-Werte durchgeführt werden. Dies geschieht einmal mehr mit Hilfe der logistischen Regression.

Folgende Tabelle zeigt jedoch, dass nur zwei Parameter in der multivariaten Analyse verbleiben, nämlich die PSA-Density – entsprechend dem Quotienten aus PSA bei Diagnose und TRUS-Gewicht – und die TRUS-Dignität in 3 Kategorien:

Tab. 99: Nach logistischer Regression über die Cut-off-Werte verbleibende Parameter

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1(a)	PSAD_DI1	1.617	.292	30.625	1	.000	5.038	2.841	8.932
	Constant	-3.350	.227	216.829	1	.000	.035		
Step 2(b)	PSAD_DI1	1.541	.294	27.437	1	.000	4.669	2.623	8.312
	TRUS_3C1	.824	.397	4.315	1	.038	2.279	1.048	4.960
	Constant	-3.956	.392	101.562	1	.000	.019		

Auch hier lassen sich Sensitivität und Spezifität angeben. Wie unten stehende Tabelle zeigt, kann von 55 pN1-Patienten kein einziger richtig vorhergesagt werden:

Tab. 100: Beobachtete und vorhergesagte Ereignisse in den einzelnen Schritten der logistischen Regression über die Cut-off-Werte

		Observed		Predicted		
				pN		Percentage Correct
				pN0	pN1	
Step 1	PN	pN0		768	0	100.0
		pN1		55	0	0.0
		Overall Percentage				93.3
Step 2	pN	pN0		768	0	100.0
		pN1		55	0	0.0
		Overall Percentage				93.3

Somit muss die Spezifität mit 0,0% angegeben werden, wohingegen die Sensitivität 100% erreicht, zumal alle 768 pN0-Patienten richtig vorhergesagt wurden.

Demzufolge kann aus der multivariaten Analyse kein Algorithmus erstellt werden, auf dessen Basis eine präoperative Indikationsstellung zur Lymphadenektomie erfolgen kann, da alle Patienten als frei von Lymphknoten-Metastasen vorhergesagt werden. Dies trifft zwar bei 768 von 823 Patienten (93,3%) zu; allerdings werden 55 Patienten übersehen, die sehr wohl einen pN1-Status aufweisen (6,7%).

D. Diskussion.

Wie bereits zu Beginn dieser Arbeit erwähnt, ist eine Abschätzung des Krankheitsstadiums vor der Therapieeinleitung essentiell, zumal heute mit der radikalen Prostatektomie, der Radiatio bzw. Brachytherapie, der Androgendeprivation und schließlich der zytostatischen Chemotherapie verschiedenste Therapieansätze existieren.

Zur Therapieplanung und Abschätzung des Therapieerfolges stehen verschiedenste Nomogramme zur Verfügung. Laut Ross et al sind allein zwischen 1993 und 2000 42 Nomogramme zum Prostatakarzinom publiziert worden, von welchen allerdings nur 18 in weiteren Studien validiert worden sind. [42]

Sie lassen sich in fünf Gruppen einteilen:

- Nomogramme zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie bei Karzinomverdacht;
- Nomogramme, die bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom helfen sollen, eine Aussage über das Tumorstadium, die Wahrscheinlichkeit eines insignifikanten Prostatakarzinoms, einer Kapselpenetration, einer Samenblaseninvasion, eines positiven Schnittrandes, einer lymphnodalen Metastasierung, eines organbeschränkten Wachstums sowie über das Tumolvolumen zu treffen;
- Nomogramme, die bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom mit Hilfe präoperativer Parameter die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie, nach externer Radiatio oder auch Brachytherapie vorhersagen sollen;
- Nomogramme, die im Stadium des „No Evidence of Disease“ anhand postoperativer Parameter die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie vorhersagen sollen und schließlich
- Nomogramme, die bei Patienten mit PSA-Progress die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung vorhersagen sollen.

Von denjenigen Nomogrammen, die eine präoperative Abschätzung des Lymphknotenstatus erlauben, erscheinen die 1993 erstmals publizierten Partin-Tafeln als am besten validiert. Die 1997 erschienene überarbeitete Fassung ist als Multicenter-Studie angelegt und rekrutiert 4133 Patienten aus drei amerikanischen

Kliniken, welche sich bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. [36]

Die Validierung erfolgte anhand eines Vergleichskollektivs von 2575 Patienten, die zwischen 1990 und 1996 an einer anderen US-amerikanischen Klinik prostatektomiert worden waren. Diese Studie stützt den Anspruch der Allgemeingültigkeit der Partin-Tafeln, zumindest für US-amerikanische Patienten. [7] Graefen et al konnten weiterhin zeigen, dass die Partin-Tafeln auch auf das europäische Patientengut ohne wesentliche Einbussen an Validität angewendet werden können, was die Wahrscheinlichkeit eines organbeschränkten Wachstums sowie einer lymphnodalen Metastasierung angeht. In diese Studie waren 1298 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1992 und 2000 an einer deutschen Klinik radikal prostatektomiert worden waren. [16]

Die Partin-Tafeln dienen dazu, die präoperative Wahrscheinlichkeit eines organbeschränkten Tumorwachstums, einer Kapselpenetration, eines Samenblasenbefalls und einer Lymphknotenmetastasierung abzuschätzen. Anhand des klinischen Tumorstadiums, des bioptischen Gleason-Scores sowie des präoperativen PSA kann die prozentuale Wahrscheinlichkeit für eines der oben genannten Ereignisse aus der Partin-Tafel abgelesen werden: [36]

Tab. 101 und 102: Partin-Tafeln

Gleason Score	PSA, 0.0-4.0 ng/mL							PSA, 4.1-10.0 ng/mL						
	Clinical Stage							Clinical Stage						
	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
Organ-Confined Disease														
2-4	90 (84-95)	80 (72-86)	89 (86-92)	81 (75-86)	72 (65-79)	77 (69-83)	...	84 (75-92)	70 (60-79)	83 (78-88)	71 (64-78)	61 (52-69)	66 (57-74)	43 (27-58)
5	82 (73-90)	66 (57-73)	81 (76-84)	68 (63-72)	57 (50-62)	62 (55-69)	40 (26-53)	72 (60-85)	53 (44-63)	71 (67-75)	55 (51-60)	43 (38-49)	49 (42-55)	27 (17-39)
6	78 (68-88)	61 (52-69)	78 (74-81)	64 (59-68)	52 (46-57)	57 (51-64)	35 (22-48)	67 (55-82)	47 (38-57)	67 (64-70)	51 (47-54)	38 (34-43)	43 (38-49)	23 (14-34)
7	...	43 (34-53)	63 (58-68)	47 (41-52)	34 (29-39)	38 (32-45)	19 (11-29)	49 (34-68)	29 (21-38)	49 (45-54)	33 (29-38)	22 (18-26)	25 (20-30)	11 (6-17)
8-10	...	31 (20-43)	52 (41-62)	36 (27-45)	24 (17-32)	27 (18-36)	...	35 (18-62)	18 (11-28)	37 (28-46)	23 (16-31)	14 (9-19)	15 (10-22)	6 (3-10)
Established Capsular Penetration														
2-4	9 (4-15)	19 (13-26)	10 (7-14)	18 (13-23)	25 (19-32)	21 (14-28)	...	14 (7-23)	27 (18-37)	15 (11-20)	26 (19-33)	35 (26-43)	29 (21-37)	44 (30-59)
5	17 (9-26)	32 (24-40)	18 (15-22)	30 (26-35)	40 (34-46)	34 (27-40)	51 (38-65)	25 (14-36)	42 (32-51)	27 (23-30)	41 (36-46)	50 (45-55)	43 (37-50)	57 (46-68)
6	19 (11-29)	35 (27-43)	21 (18-25)	34 (30-38)	43 (38-48)	37 (31-43)	53 (41-65)	27 (15-39)	44 (35-53)	30 (27-33)	44 (41-48)	52 (48-56)	46 (40-51)	57 (47-67)
7	...	44 (35-54)	31 (26-36)	45 (40-50)	51 (46-57)	45 (38-52)	52 (40-63)	36 (20-51)	48 (38-60)	40 (35-44)	52 (48-57)	54 (49-59)	48 (42-54)	48 (37-58)
8-10	...	43 (32-56)	34 (27-44)	47 (38-56)	48 (40-57)	42 (33-52)	...	34 (17-58)	42 (28-57)	40 (33-49)	49 (42-57)	46 (39-53)	40 (31-48)	34 (24-46)
Seminal Vesicle Involvement														
2-4	0 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-1)	1 (0-2)	2 (1-5)	2 (1-5)	...	1 (0-4)	2 (0-6)	1 (0-3)	2 (1-5)	4 (1-9)	5 (1-10)	10 (3-23)
5	1 (0-3)	2 (0-4)	1 (1-2)	2 (1-3)	3 (2-4)	3 (2-6)	7 (3-14)	2 (0-5)	3 (1-7)	2 (1-3)	3 (2-5)	5 (3-8)	6 (4-10)	12 (6-20)
6	1 (0-3)	2 (0-4)	1 (1-2)	2 (1-3)	3 (2-4)	4 (2-5)	7 (4-13)	2 (0-6)	3 (1-6)	2 (2-3)	3 (2-4)	5 (4-7)	6 (4-9)	11 (6-18)
7	...	6 (1-13)	4 (2-7)	6 (4-9)	10 (6-14)	12 (7-17)	19 (10-31)	6 (0-19)	9 (2-18)	8 (5-11)	10 (8-13)	15 (11-19)	18 (13-24)	26 (17-36)
8-10	...	11 (2-23)	9 (5-16)	12 (7-19)	17 (11-25)	21 (12-31)	...	10 (0-34)	15 (4-29)	15 (10-22)	19 (13-26)	24 (17-31)	28 (20-37)	35 (23-48)
Lymph Node Involvement														
2-4	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	...	0 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-5)
5	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-4)	1 (0-5)	2 (1-5)	0 (0-1)	1 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-7)
6	1 (0-7)	2 (1-5)	0 (0-1)	1 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	5 (2-9)	3 (0-15)	5 (2-11)	1 (1-2)	2 (1-3)	4 (3-6)	4 (3-6)	9 (5-15)
7	...	6 (2-13)	1 (1-3)	2 (1-4)	5 (2-8)	5 (2-9)	9 (4-17)	8 (0-32)	12 (5-23)	3 (2-5)	4 (3-6)	9 (6-12)	9 (6-13)	15 (8-23)
8-10	...	14 (5-27)	4 (2-7)	5 (2-9)	10 (5-17)	10 (4-18)	...	18 (0-55)	23 (10-43)	8 (4-12)	9 (5-13)	16 (11-24)	17 (10-26)	24 (13-38)

*Numbers represent percent predictive probability (95% confidence interval). Ellipses indicate lack of sufficient data to calculate probability. PSA indicates prostate-specific antigen.

PSA, 10.1-20.0 ng/mL							PSA, >20.0 ng/mL						
Clinical Stage							Clinical Stage						
T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
76 (65-88)	58 (46-69)	75 (68-82)	60 (52-70)	48 (39-58)	53 (42-64)	38 (26-52)	58 (46-68)	41 (31-52)	29 (20-40)
61 (47-78)	40 (31-50)	60 (54-65)	43 (38-49)	32 (26-37)	36 (29-43)	18 (10-27)	...	23 (15-32)	40 (32-49)	26 (19-33)	17 (12-22)	19 (14-26)	8 (4-14)
...	33 (25-42)	55 (51-59)	38 (34-43)	26 (23-31)	31 (25-37)	14 (8-22)	...	17 (11-25)	35 (27-42)	22 (16-27)	13 (10-17)	15 (11-20)	6 (3-10)
33 (19-57)	17 (11-24)	35 (31-40)	22 (18-26)	13 (11-16)	15 (11-19)	6 (3-10)	18 (13-23)	10 (7-14)	5 (4-8)	6 (4-9)	2 (1-4)
...	9 (5-16)	23 (16-32)	14 (9-19)	7 (5-11)	8 (5-12)	3 (1-5)	...	3 (2-7)	10 (6-16)	5 (3-9)	3 (2-4)	3 (2-5)	1 (0-2)
20 (10-32)	36 (26-46)	22 (16-29)	35 (26-43)	43 (34-53)	37 (27-47)	47 (33-61)	34 (24-44)	48 (36-58)	52 (39-65)
33 (18-47)	50 (39-59)	35 (30-40)	50 (45-56)	57 (51-63)	51 (43-57)	59 (47-69)	...	57 (44-68)	48 (40-56)	60 (52-68)	61 (53-69)	55 (46-64)	54 (40-67)
...	49 (38-59)	38 (34-42)	52 (48-57)	57 (51-62)	50 (44-57)	54 (44-64)	...	51 (37-64)	49 (43-56)	60 (53-66)	57 (50-64)	51 (43-59)	46 (34-58)
38 (18-61)	46 (34-60)	45 (40-50)	55 (50-60)	51 (45-57)	45 (39-52)	40 (30-50)	46 (39-54)	51 (44-58)	43 (35-50)	37 (29-45)	29 (19-40)
...	33 (21-51)	40 (33-49)	46 (38-55)	38 (30-47)	33 (24-42)	26 (17-37)	...	24 (13-42)	34 (27-45)	37 (28-48)	28 (20-37)	23 (16-31)	17 (11-26)
2 (0-7)	4 (1-10)	2 (1-5)	4 (1-8)	7 (2-14)	8 (2-16)	9 (1-22)	7 (2-15)	10 (3-20)	14 (4-29)
3 (0-9)	5 (1-10)	3 (2-5)	5 (3-8)	8 (5-11)	9 (6-15)	15 (8-25)	...	10 (2-21)	9 (5-14)	11 (6-17)	15 (9-23)	19 (11-28)	26 (14-41)
...	4 (1-9)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (5-10)	9 (6-13)	14 (8-21)	...	8 (2-17)	8 (6-12)	10 (7-15)	13 (9-19)	17 (11-24)	21 (13-33)
8 (0-28)	11 (3-22)	12 (8-16)	14 (10-19)	18 (13-24)	22 (16-29)	28 (18-39)	22 (15-28)	24 (17-32)	27 (20-34)	32 (24-42)	36 (25-49)
...	15 (4-32)	20 (13-28)	22 (15-31)	25 (18-34)	30 (21-40)	34 (21-47)	...	20 (6-43)	31 (21-42)	33 (22-45)	33 (24-45)	38 (26-51)	40 (25-55)
0 (0-7)	2 (0-8)	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-5)	1 (0-6)	4 (0-17)	1 (0-4)	1 (0-5)	3 (0-11)
3 (0-14)	5 (2-11)	1 (0-2)	2 (1-3)	4 (1-7)	4 (1-7)	7 (3-15)	...	10 (3-21)	3 (1-6)	3 (1-7)	7 (3-13)	7 (3-13)	11 (4-22)
...	13 (6-24)	3 (2-5)	4 (3-6)	10 (7-13)	10 (6-14)	18 (10-27)	...	23 (10-40)	7 (4-11)	8 (5-13)	16 (11-23)	17 (11-25)	26 (16-38)
18 (0-57)	24 (10-41)	8 (5-11)	9 (6-13)	17 (12-23)	18 (12-25)	26 (16-38)	14 (9-21)	14 (9-22)	25 (18-33)	25 (16-34)	32 (20-45)
...	40 (19-60)	16 (10-24)	17 (11-25)	29 (21-38)	29 (19-40)	37 (24-52)	...	51 (25-72)	24 (15-36)	24 (15-35)	36 (25-48)	35 (23-48)	42 (27-58)

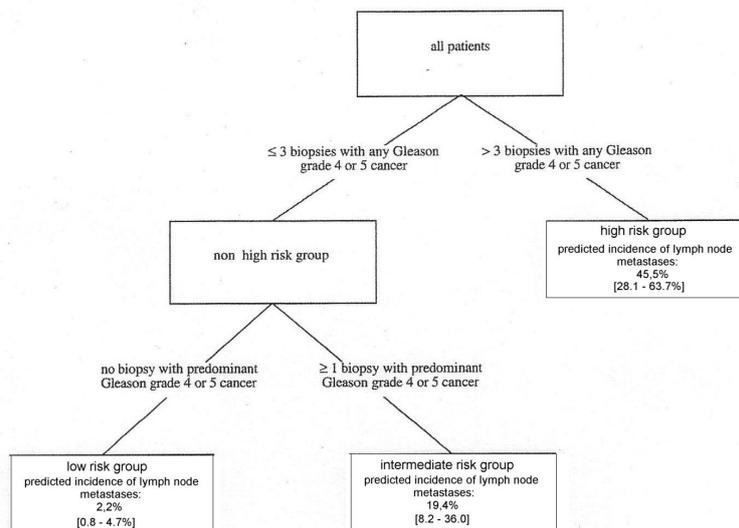
Während das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientengut palpatorisch und sonographisch in die Kategorien „nicht suspekt“, „suspekt“ und „fraglich suspekt“ eingeteilt wurde, erfolgte in der Partin-Studie ein klinisches Staging nach der 1992 gültigen klinischen TNM-Klassifikation, wodurch eine differenzierte Kategorisierung des Patientengutes möglich wird: [44]

Tab. 103: Definition des klinischen Tumorstadiums nach TNM 1992

TNM Stage	Description	Subjects, No. (%)
T1a	Nonpalpable, with ≤5% of tissue with cancer, low grade	74 (1)
T1b	Nonpalpable, with >5% of tissue with cancer and/or high grade	149 (3)
T1c	Nonpalpable, but prostate-specific antigen elevated	1358 (33)
T2a	Palpable, half of 1 lobe or less	1186 (29)
T2b	Palpable, more than half of 1 lobe, not both lobes	852 (21)
T2c	Palpable, involves both lobes	398 (10)
T3a	Palpable, unilateral capsular penetration	116 (3)
Total		4133 (100)

Hinzu kommt, dass Partin et al 4133 Patienten in ihre als Multicenter-Studie angelegte Untersuchung einschließen konnten; von diesen Patienten wiesen immerhin 212 einen positiven Lymphknotenstatus auf.

Als Beispiel für eine kleiner angelegte Studie kann eine Untersuchung dienen, die 2002 von Conrad et al publiziert und an 344 Patienten durchgeführt wurde; hier bestand bei 28 Patienten eine Lymphknoten-Metastasierung. Allein anhand der Gleason-Klassifikation, angewandt auf mittels systematischer Sextanten-Biopsie gewonnene histologische Proben, werden Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom einer von drei Risikogruppen zugewiesen: [11]



Classification algorithm to predict risk of lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic cancer. Asterisk indicates 95% CI.

Abbildung 17: Algorithmus nach Conrad, Graefen et al [11]

Die Autoren geben die Spezifität ihres Algorithmus mit 88,4% und die Sensitivität mit 58,8% an – gesetzt den Fall, man setze bei den Patienten der „low risk group“ ein pN0-Stadium und bei allen anderen Fällen einen Lymphknotenbefall voraus. [11]

Zwar erreicht dieser Algorithmus trotz einer vergleichsweise geringen Fallzahl eine hohe Präzision, allerdings beruht er auf einem einzigen präoperativ verfügbaren Parameter. Dabei setzt die hierzu nötige Quantifizierung der Zylinder pro Gleason-Muster durch den Anwender des Algorithmus eine aufwändige Dokumentation seitens des beurteilenden Pathologen voraus. So müssen für jeden Stanzzyylinder sowohl der schlechteste als auch der dominante Gleason-Grad festgehalten werden – also bis zu zwölf Gleason-Grade –, während die gängige und auch dieser Arbeit zugrunde liegende Dokumentation der Gleason-Klassifikation auf nur zwei Gleason-Graden beruht, aus deren Addition der Gleason-Score resultiert.

Dieser Algorithmus wurde von Haese et al 2002 auf ein Patientengut von 443 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom angewandt; darunter waren 20

Patienten mit metastatischem Lymphknotenbefall. Die Sensitivität wird hier mit 50,0%, die Spezifität mit 93,14% angegeben, nimmt man an, dass die Patienten der niedrigen Risikogruppe pN0- und die Patienten der beiden anderen Risikogruppen lymphknotenpositiven Patienten entsprechen.

Die Autoren stellen außerdem eine interessante Rechnung auf, die die ökonomische Relevanz des Studienresultates offen legt: Von den 404 Patienten der Gruppe mit niedrigem Risiko waren zehn lymphknotenpositiv. Da eine Lymphadenektomie an der die Studie durchführenden Klinik ca. 935 US\$ kostete, betrüge der „Preis“ eines Lymphknotenbefalls ca. 38.000 US\$, angenommen, die 404 low-risk-Patienten wären nicht lymphadenektomiert worden. [19]

Eine spanische Studie aus dem Jahr 1995 beschäftigt sich mit den konkreten Auswirkungen der Patientenselektion hinsichtlich der Indikationsstellung zur laparoskopischen Lymphadenektomie vor perinealer radikaler Prostatektomie. Parra et al rekrutierten 155 Patienten und teilten sie anhand definierter Selektionskriterien entweder einer low-risk- oder einer high-risk-Gruppe zu; die Cut-off-Werte lagen bei einem PSA von < 10 ng/ml und einem Gleason-Score von < 7 für die low-risk-Gruppe. In diese Kategorie fielen 74 Patienten, wovon 40 sich einer laparoskopischen Lymphadenektomie unterzogen (keiner dieser 40 Patienten wies retrospektiv einen Lymphknotenbefall auf); die high-risk-Patienten erfuhren sämtlich ein operatives Staging.

Der Verzicht auf die laparoskopische Lymphadenektomie reduziere laut den Autoren die durchschnittliche Operationszeit um 55 Minuten, die durchschnittliche Verweildauer um $2,25 \pm 1$ Tag sowie die Operationskosten um 1500\$ auf rund 2000\$ für die isolierte radikale perineale Prostatektomie ohne laparoskopische Lymphadenektomie. [35]

Diese Rechnungen machen deutlich, dass neben den essentiellen therapeutischen Überlegungen ein nicht unerhebliches ökonomisches Interesse an einer prätherapeutischen Abschätzung des Krankheitsstadiums zu Recht besteht.

Mittels eines sehr kleinen Patientengutes rechtfertigte eine französische Studiengruppe im Jahr 2000 den Verzicht auf die Lymphadenektomie bei Patienten mit einem Gleason-Score von < 7 und einem präoperativen PSA-Wert von < 10 ng/ml. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt; die erste Gruppe – bestehend

aus 43 Patienten – wurde einer perinealen Prostatektomie ohne Lymphadenektomie unterzogen, die 25 Patienten der zweiten Gruppe wurden radikal prostatektomiert und in gleicher Sitzung lymphadenektomiert.

Als Zielvariable wurde die Rate der 5-Jahres-Rezidivfreiheit hinsichtlich eines PSA-Progresses definiert. Sie lag in der ersten Gruppe – hier waren die Lymphknoten belassen worden – bei 78% und bei 80% in der Gruppe der lymphadenektomierten Patienten. Die Autoren folgern daraus, dass der Verzicht auf die Lymphadenektomie bei Patienten mit einem Gleason-Score von <7 und einem präoperativen PSA-Wert von <10 ng/ml keinen Einfluss auf das mittelfristige Operationsergebnis der perinealen Prostatektomie habe. [43]

Kritisch muss hier die Fallzahl von 43 und 25 Patienten angemerkt werden; der Bedarf an weiteren Untersuchungen ist offensichtlich.

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Lymphknoten-Metastasen werden jedoch nicht nur Nomogramme und Algorithmen eingesetzt. Es gibt auch Ansätze im Bereich der Immunhistochemie und der Bildgebung.

So verglichen Polascik et al 1999 die Immunoszintigraphie mit ¹¹¹Indium-Capromab Pendetid mit mehreren klinischen Algorithmen. Hierbei war die Immunoszintigraphie den Algorithmen hinsichtlich des positiv prädiktiven Wertes mit 66,7% vs. 40,5-46,6% überlegen; die Kombination aus beiden Verfahren brachte eine nochmalige Verbesserung auf 72,1%. [37]

Eine skandinavische Arbeitsgruppe untersuchte 1998, ob eine beidseitige Lymphangiographie, kombiniert mit einer Feinnadelbiopsie aus dem Bereich der pelvinen Lymphknoten sowie die Computertomographie des Beckens eine zuverlässige präoperative Abschätzung des Lymphknotenstatus erlaubt.

Die Lymphangiographie wurde bipedal durchgeführt, was zur Konsequenz hat, dass mit der Präparation je eines Lymphgefäßes an jeder unteren Extremität ein hoher Aufwand betrieben werden muss. Zudem ist die Feinnadelbiopsie aus den pelvinen Lymphknoten stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Sowohl die isolierte Lymphangiographie als auch ihre Kombination mit der Feinnadelbiopsie waren nach der statistischen Auswertung – wie auch die Computertomographie des Beckens – nicht zum verlässlichen Lymphknoten-Staging

bei Patienten mit niedriger oder mittlerer zu erwartender Metastasen-Wahrscheinlichkeit geeignet. [41]

Dass die Computertomographie des Beckens als Routine-Untersuchung zum Staging vor radikaler Prostatektomie bei Prostatakarzinom nicht geeignet ist, zeigt auch eine Arbeit aus dem Jahr 1996. Flanigan et al führten eine retrospektive Studie an 173 Patienten durch, welche sämtlich radikal prostatektomiert worden waren. Die Lymphknoten-Histologie war entweder im Rahmen einer beidseitigen pelvinen Lymphadenektomie oder mittels Biopsie aus computertomographisch suspekten Lymphknoten gewonnen worden.

Die Computertomographie war bei 165 der 173 Patienten als unauffällig befundet worden; hiervon litten immerhin neun Patienten dennoch im Nachhinein an einer lymphonodalen Tumorausbreitung.

Auch hohe präoperative PSA-Werte konnten nach Meinung der Autoren nicht als Selektionskriterium zur Indikationsstellung eines CT herangezogen werden, zumal die PSA-Werte bei den Patienten mit Lymphknoten-Metastasen zwischen 0,7 und 130 ng/ml betragen hatten. 33 Patienten wiesen PSA-Werte über 25 ng/ml auf; darunter waren neun mit positiven Lymphknoten. Hiervon konnten mittels CT wiederum nur drei Patienten detektiert werden.

Folgerichtig kam das Studien-Team zur Auffassung, ein routinemäßig vor radikaler Prostatektomie gefahrenes CT des Beckens habe keine Berechtigung. [15]

Ein interessanter und erfolgversprechender – wenn auch experimenteller – Ansatz im Bereich der magnetresonanztomographischen Bildgebung wurde 2003 publiziert. In diese Studie waren 80 Patienten mit Prostatakarzinom – im klinischen Stadium T1-T3 – eingeschlossen, welche sich entweder einer Lymphadenektomie oder einer Lymphknoten-Biopsie unterzogen hatten.

Insgesamt waren 334 Lymphknoten gewonnen worden, wovon histologisch in 63 Lymphknoten – gewonnen aus 33 Patienten – Metastasen nachweisbar waren. Im konventionellen MRT erfüllten hiervon wiederum 45 Lymphknoten die Malignitätskriterien nicht.

Mittels Applikation hoch lymphotroper superparamagnetischer Nanopartikel – 2,6 mg Eisen pro Kilogramm Körpergewicht – konnten nicht nur alle 33 Patienten mit Lymphknoten-Metastasen identifiziert werden; auch die Sensitivität der Detektion der

befallenen Lymphknoten selbst lag beim Nanopartikel-gestützten MRT mit 90,5% deutlich über der Sensitivität der konventionellen MRT, die 35,4% erreichte. [22]

Es bleibt abzuwarten, ob diese aufwändige Untersuchungsmethode – je 24 Stunden vor und nach Applikation der superparamagnetischen Nanopartikel ist eine Kernspin-Untersuchung notwendig – sich als praktikabel und ökonomisch rentabel erweist.

Die erste Untersuchung zur Identifikation von besonders aggressiv wachsenden und lymphonodal metastasierenden Tumoren innerhalb einer Patientengruppe mit gleichem Gleason-Score ist 2002 erschienen. Prostatabiopsien von 97 Patienten mit Prostatakarzinom wurden mit Immunglobulin G aus Mäusen, gerichtet gegen Kathepsin B und Stefin A, immunhistochemisch untersucht. Aus den gefundenen Quantitäten wurde ein Quotient gebildet, um das Mengenverhältnis der beiden Proteine zueinander wiederzugeben.

Karzinome mit einem Gleason-Score von 6 zeigten sich dabei heterogen bezüglich des Kathepsin B/Stefin A-Verhältnisses: Tumoren mit einem Quotienten >1 – also einem höheren Anteil an Kathepsin B gegenüber Stefin A – zeigten dabei eine signifikant höhere Tendenz zur Stromainvasion; betrug der Quotient dagegen weniger als 1, so handelte es sich um weniger aggressive Tumoren.

Außerdem korrelierte ein Quotient >1 signifikant mit der Inzidenz von Lymphknoten-Metastasen, während ein Quotient <1 damit nicht positiv assoziiert war. [45]

Betrachtet man sich die Algorithmen und Nomogramme noch einmal näher, so wird deutlich, dass der Gleason-Score dabei eine zentrale Rolle spielt. Conrad et al verlassen sich bei der Prädiktion von Lymphknoten-Metastasen sogar ausschließlich auf die Gleason-Klassifikation des Biopsates, wenn auch in komplexer Form angewandt. [11]

Von den 92 pN1-Patienten, die in die vorliegende Studie eingeschlossen worden sind, liegen nur bei 16 Patienten Informationen zum bioptischen Gleason-Score vor. Bei einer gesamten Patientenzahl von 1355 – insgesamt waren 391 bioptische Gleason-Scores verfügbar – ist das quantitative Missverhältnis offensichtlich. Dementsprechend verbleiben zwar nach Abschluss der logistischen Regression drei Parameter in der multivariaten Analyse – PSA-Density, Gleason-Score und digital-rektale Untersuchung –, jedoch sind diese nicht geeignet, eine präoperative Abschätzung des Lymphknotenstatus zu treffen, nachdem die Spezifität mit nur

27,3% ausgewiesen wird. Die logistische Regression der Cut-off-Werte zum Zweck der Algorithmus-Erstellung liefert gar eine Spezifität von 0,0%.

Eine ähnliche Problematik wird in einer irischen Studie aus dem Jahr 1996 beschrieben: Hier waren 689 Patienten bei einem klinischen Stadium T1-T3 laparoskopisch oder offen lymphadenektomiert worden. 52 Patienten wiesen metastatisch befallene Lymphknoten auf. Als Eingangsvariablen wurden klinisches Stadium, präoperatives PSA, digital-rektale Exploration sowie der bioptische Gleason-Score definiert.

In der univariaten Analyse zeigten sich für all diese Variablen eine signifikante Korrelation mit dem Lymphknotenstatus; die logistische Regression beließ mit dem PSA-Wert und dem Gleason-Score zwei Variablen als signifikant innerhalb der multivariaten Analyse. Auf einer ROC-Kurve basierend konnte jedoch kein statistisches Modell erstellt werden, welches sich durch suffiziente Spezifität und Sensitivität ausgezeichnet hätte. [40]

Auch eine neuere Studie, 2002 publiziert, postuliert die Notwendigkeit einer Lymphadenektomie für alle Patienten mit Prostatakarzinom, die primär für eine radikale Prostatektomie geeignet scheinen. In diese Untersuchung waren 463 Patienten inkludiert, die vor radikaler Prostatektomie mittels CT des Beckens und Abdomens sowie Knochenszintigraphie negativ gestaged worden waren. In gleicher Sitzung war eine erweiterte bilaterale Lymphadenektomie erfolgt, die bei 109 Patienten einen metastatischen Lymphknotenbefall gezeigt hatte.

Anhand von präoperativem PSA-Wert, Tumor-Grading des Biopsats sowie dem Gleason-Score erfolgte eine Unterteilung der Patienten in Risikogruppen. Lediglich in der Gruppe mit einem PSA von kleiner oder gleich 10 ng/ml und bioptisch als G1-Tumor eingeschätztem Prostatakarzinom waren keine Patienten mit Lymphknoten-Metastasen zu finden. Laut den Autoren wären bei einer signifikanten Zahl von Patienten metastatisch befallene Lymphknoten verblieben, hätte man aufgrund eines PSA-Werts von <7 ng/ml und einem bioptischen Grading von $<G3$ bzw. eines bioptischen Gleason-Scores von <7 auf die Lymphadenektomie verzichtet. Nach Meinung der Verfasser sei folglich die Lymphadenektomie bei allen Patienten, die mittels radikaler Prostatektomie therapiert werden sollen, indiziert, um ein korrektes

Staging zu erhalten; ausgenommen seien Patienten mit einem PSA-Wert von <10 ng/ml und einem bioptischen Grading von G1. [9]

Die Datenlage zur Validität von Algorithmen, die auf präoperativ verfügbaren Parametern beruhen, ist also durchaus als heterogen und divergent zu betrachten. Folgende Tabelle soll einen Überblick über die herangezogenen Studien geben:

Tab. 104: Herangezogene Studien, der Anteil an Patienten mit metastatischem Befall an der Gesamtpopulation und ihr Outcome hinsichtlich der Validität des Algorithmus

Verfasser	Jahr	Patienten- gesamt	Meta- Patienten	Prozent	Outcome	Quellen- Nr.
Partin et al	1997	4133	212	5,13%	positiv	[36]
Conrad et al	2002	344	28	8,14%	positiv	[11]
Haese et al	2002	443	20	4,51%	positiv	[19]
Rogers et al	1996	689	52	7,55%	negativ	[40]
Burkhard et al	2002	463	109	23,54%	negativ	[9]
Diese Studie ¹	2005	1355	92	6,79%	negativ	-
Diese Studie ²	2005	391	16	4,09%	negativ	-

¹: Alle Patienten

²: Nur Patienten mit verfügbarem bioptischem Gleason-Score

Aus dieser Tabelle wird deutlich, dass die vorliegende Arbeit – berücksichtigt man nur die Patienten, von denen der bioptische Gleason-Score bekannt ist – zum einen nur auf eine geringe absolute Zahl von Patienten mit Lymphknoten-Metastasen zurückgreifen kann und zum anderen einen mit 4,09% vergleichsweise kleinen Prozentsatz der Metastasen-Patienten am Gesamtkollektiv aufweist.

Diese Zahlen sind für die Studie von Haese et al [19] zwar ähnlich, jedoch handelt es sich hierbei um eine Validierungsstudie des Hamburger Algorithmus von Conrad et al. [11]

Die Untersuchungen von Rogers [40] und besonders von Burkhard [9] zeigen, dass ein höherer Anteil von Metastasen-Patienten am Gesamtkollektiv kein Garant für den Erfolg der Algorithmus-Erstellung ist; jedoch kann die These, dass ein gewisser „kritischer“ Anteil von Metastasen-Patienten erforderlich ist, nicht ohne weiteres widerlegt werden.

Dies könnte nur durch eine erneute retrospektive Analyse der Patientendaten zu einem Zeitpunkt, da die Anzahl der die Zielvariable repräsentierenden Patienten einen suffizienten Betrag erreicht hat, erreicht werden.

Diesem Postulat steht jedoch einschränkend die Tatsache gegenüber, dass der Anteil der pN1-Patienten an den Patienten, die sich zwischen 1984 und 2001 einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, über die Zeit tendenziell sinkt (siehe C.2.2: *Jahrgang der Operation und pN-Status*) und somit ein stetiger Anstieg der Anzahl von Patienten mit Lymphknoten-Metastasen eher nicht zu erwarten ist.

Diese Entwicklung mag durch eine zunehmende „Vorverlegung“ des Operationszeitpunkts begründet sein; als potentielle Gründe hierfür sind eine immer konsequenter betriebene und damit erfolgreichere Früherkennung sowie eine im Vergleich zu früheren Jahren strengere Indikationsstellung zur Prostatektomie denkbar.

In jüngerer Zeit wird der Einsatz von neuronalen Netzwerken zur Prädiktion von klinischen Ereignissen vorangetrieben. Hierbei handelt es sich um ein strukturell dem menschlichen Nervensystem nachempfundenen System zur Verarbeitung von Informationen. Die Schnittstelle dieses Systems zum Benutzer besteht in einer „Eingabeschicht“, die die unabhängigen Variablen an eine zweite, „unsichtbare“ Schicht weitergibt. Je nach Komplexität des neuronalen Netzwerkes folgen weitere Schichten. Benachbarte Schichten sind durch (den Neuronen nachempfundene) Datenkanäle verbunden; die Ausgabeschicht liefert schließlich das Analyse-Resultat in Form der abhängigen Variable, nachdem die unabhängige Variable der Eingabeschicht durch individuelle Gewichtung jedes „Neurons“ verarbeitet worden ist. Diese individuellen Gewichtungen werden durch einen Lernprozess determiniert, den man mittels eines Trainings-Datensatzes initiiert. Ein neuronales Netzwerk ist also – im Gegensatz zu einem Nomogramm oder einem Algorithmus – lernfähig.

Es wurden bereits Arbeiten publiziert, die neuronale Netzwerke mit Algorithmen bzw. Nomogrammen – u.a. zur Prädiktion von Lymphknoten-Metastasen bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom – vergleichen.

So konfrontierten Han, Partin et al im Jahr 2001 die Partin-Tables mit einem „Multilayer Perceptron“. Als Eingangsvariablen dienten der bioptische Gleason-Score, der präoperative PSA-Wert, die klinische TNM-Klassifikation des Tumors sowie das Patienten-Alter. Zielvariablen waren das organbeschränkte Wachstum und der Lymphknoten-Status. Von den 5744 Patienten wurden 75% in den Trainings-

Datensatz randomisiert; die übrigen 25% dienten als Test- und Validierungs-Datensatz.

Sowohl hinsichtlich des organbeschränkten Wachstums als auch bezüglich des Lymphknoten-Status erwies sich das neuronale Netzwerk dem Nomogramm überlegen: Sowohl in Sensitivität als auch Spezifität wurden die bewährten Partin-Tables vom „Multilayer Perceptron“ übertroffen. [21]

Es ist davon auszugehen, dass neuronale Netzwerke ihren Platz in der klinischen Routine beanspruchen werden; dieser „Generationswechsel“ könnte sogar durchaus in der Ablösung der bisher bewährten Nomogramme und Algorithmen kulminieren.

Auf Grund der Unzulänglichkeit der Vorhersagemöglichkeit in unserer Analyse kann kein Algorithmus für unser Patientenkollektiv empfohlen werden, um Patienten mit geringem Risiko für Lymphknotenmetastasen die Lymphadenektomie und die damit einhergehende Morbidität zu ersparen. Da für Patienten mit Lymphknotenmetastasen die Lymphadenektomie eine Verbesserung der Prognose mit sich bringt, sollte sie somit routinemäßig am Klinikum rechts der Isar durchgeführt werden. Die verbesserte Prognose resultiert zum einen aus einem kurativen Ansatz in etwa 10-20% der Lymphknoten-positiven Patienten und zum anderen aus dem exakten Staging und damit der Möglichkeit einer adjuvanten Hormontherapie, die wie in der Studie von Messing et al [32] eine Verbesserung der Prognose dieser Patienten gegenüber einer späten Therapie im Tumorprogress mit sich bringt. So lange die angedeuteten modernen Diagnosemöglichkeiten und neuronalen Netzwerke in den klinischen Alltag nicht integriert sind, muss nach unseren Ergebnissen bei allen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die für eine kurative radikale Prostatektomie anstehen, eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden.

E. Zusammenfassung.

In die vorliegende Studie wurden die Patienten eingeschlossen, welche sich in den Jahren zwischen 1984 und 2001 bei Prostatakarzinom einer radikalen Prostatektomie an der Urologischen Klinik der Technischen Universität München unterzogen haben. Von den insgesamt 1355 Patienten waren 1052 frei von Lymphknotenmetastasen im Sinne eines Stadiums pN0; 92 wiesen ein Stadium pN1 auf. Bei 162 Patienten konnte bei pNx keine Aussage über den Lymphknotenstatus getroffen werden. Es wurde untersucht, ob anhand der vorliegenden Daten ein Algorithmus entwickelt werden kann, der eine Vorhersage von Lymphknoten-Metastasen ermöglicht, um den Patienten mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit die pelvine Lymphadenektomie mit ihren Risiken ersparen zu können.

Zwar konnte im Rahmen einer univariaten Analyse gezeigt werden, dass zwischen den präoperativ verfügbaren Befunden aus digital-rektaler Untersuchung, PSA-Wert und Biopsie und dem postoperativen Lymphknoten-Status eine signifikante Korrelation herrscht. Jedoch konnte mittels multivariater sowie ROC-Analyse und Youden-Index kein reliabler Algorithmus zur Prädiktion der Wahrscheinlichkeit von Lymphknoten-Metastasen erstellt werden. Somit ist die pelvine Lymphadenektomie als routinemäßiger Bestandteil der operativen Therapie beim Prostatakarzinom am Klinikum rechts der Isar weiterhin zu fordern. Ferner kommt ihr eine erhebliche diagnostische Bedeutung im Rahmen des Stagings zu, um die Indikation für adjuvante therapeutische Verfahren, wie z.B. die Hormontherapie, stellen zu können.

F. Tabellenverzeichnis.

- Tab. 1:** Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal
- Tab. 2:** Überblick über die Klassifizierung des Prostatakarzinoms
- Tab. 3:** Mostofi-Klassifikation (WHO-Grading), G1 bis G3
- Tab. 4:** Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap
- Tab. 5:** Altersgrenzen des PSA-Spiegels nach Oesterling et al. 1993
- Tab. 6:** Komplikationen nach TRUS-geführter Biopsy-Gun-Biopsie (16 G Nadel); >= 6 Stenzen (n= 89 Patienten). (Nach Collins et al. 1993)
- Tab. 7:** Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997)
- Tab. 8:** Vergleich des TNM-Systems mit dem ebenfalls gebräuchlichen amerikanischen ABCD-System (AJCC)
- Tab. 9:** Altersverteilung
- Tab. 10:** Operationszeitpunkt
- Tab. 11:** Ergebnis der digital-rektalen Exploration
- Tab. 12:** TRUS-Gewicht
- Tab. 13:** Sonographische Dignitätseinschätzung
- Tab. 14:** PSA-Werte bei Diagnose im Gesamtkollektiv
- Tab. 15:** PSA-Werte präoperativ im Gesamtkollektiv
- Tab. 16:** Präoperative Vorbehandlung
- Tab. 17:** Häufigkeit einer TUR-P vor radikaler Prostatektomie
- Tab. 18:** Befunde des perkutanen Abdomen-Sonogramms
- Tab. 19:** Grading anhand des Prostata-Biopsats
- Tab. 20:** Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Grad I
- Tab. 21:** Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Grad II
- Tab. 22:** Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Score
- Tab. 23:** Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad I
- Tab. 24:** Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad II
- Tab. 25:** Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Score
- Tab. 26:** Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad schlechtesten
- Tab. 27:** Häufigkeitsverteilung der positiven Stenzen bei der Stanzbiopsie
- Tab. 28:** Häufigkeitsverteilung der positiven Stenzen bei der Sextantenbiopsie
- Tab. 29:** Häufigkeitsverteilung der Biopsieorte bei der Sextantenbiopsie
- Tab. 30:** Häufigkeitsverteilung von HGPIN und LGPIN

- Tab. 31:** PSA-Density => PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht
- Tab. 32:** PSA-Density => PSA präoperativ/TRUS-Gewicht
- Tab. 33:** PSA-Density => PSA bei Diagnose/OP-Gewicht
- Tab. 34:** PSA-Density => PSA präoperativ/OP-Gewicht
- Tab. 35:** Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation
- Tab. 36:** Häufigkeitsverteilung der pN-Stadien im Gesamtkollektiv
- Tab. 37:** Häufigkeitsverteilung Gleason-Grad 1 anhand des Operationspräparats
- Tab. 38:** Häufigkeitsverteilung Gleason-Grad 2 anhand des Operationspräparats
- Tab. 39:** Häufigkeitsverteilung Gleason-Score anhand des Operationspräparats
- Tab. 40:** Häufigkeitsverteilung schlechtesten Gleason-Grad anhand des Operationspräparats
- Tab. 41:** Häufigkeitsverteilung der G-Stadien anhand des Operationspräparats
- Tab. 42:** Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus
- Tab. 43:** Häufigkeitsverteilung des Befalls der Bläschendrüsen
- Tab. 44:** Häufigkeitsverteilung des Lymphbahn-Befalls
- Tab. 45:** Häufigkeitsverteilung der Perineuralscheiden-Invasion
- Tab. 46:** Prostatagewicht anhand des Operationspräparates in Gramm
- Tab. 47:** Alter in beiden Patientengruppen
- Tab. 48:** Kreuztabelle – 4 Altersgruppen und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 49:** Kreuztabelle – OP-Jahrgang und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 50:** Kreuztabelle – Digital-rektale Exploration (2 Kat.) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 51:** Kreuztabelle – Digital-rektale Exploration (3 Kat.) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 52:** Sonographisch geschätztes Prostata-Gewicht in beiden Patientengruppen
- Tab. 53:** Kreuztabelle – TRUS-Gewicht (2 Kat.) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 54:** Kreuztabelle – TRUS-Gewicht (3 Kat.) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 55:** PSA bei Diagnose in den beiden Patientengruppen
- Tab. 56:** Kreuztabelle – PSA bei Diagnose (6 Kat.) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 57:** PSA präoperativ in den beiden Patientengruppen
- Tab. 58:** Kreuztabelle – PSA präoperativ (6 Kat.) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 59:** Kreuztabelle – Vorbehandlung und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 60:** Kreuztabelle – TUR-P und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 61:** Restharnmenge der beiden Patientengruppen
- Tab. 62:** Kreuztabelle – Ektasie oberer Harntrakt und pN-Zugehörigkeit

- Tab. 63:** Kreuztabelle – Präoperatives Grading und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 64:** Kreuztabelle – Gleason-Grad 1 aus Sextantenbiopsie und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 65:** Kreuztabelle – Gleason-Grad 2 aus Sextantenbiopsie und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 66:** Kreuztabelle – Gleason-Score aus Sextantenbiopsie und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 67:** Kreuztabelle – Gleason-Grad 1 aus Stanzbiopsie und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 68:** Kreuztabelle – Gleason-Grad 2 aus Stanzbiopsie und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 69:** Kreuztabelle – Gleason-Score aus Stanzbiopsie und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 70:** Kreuztabelle – Anzahl der positiven Sextanten-Zylinder und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 71:** Kreuztabelle – Entnahme-Höhe der Zylinder und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 72:** Kreuztabelle – PIN im Sextanten-Biopsat und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 73:** PSA-Density => PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht in den beiden Patientengruppen
- Tab. 74:** PSA-Density => PSA präoperativ/TRUS-Gewicht in den beiden Patientengruppen
- Tab. 75:** PSA-Density => PSA bei Diagnose/OP-Gewicht in den beiden Patientengruppen
- Tab. 76:** PSA-Density => PSA präoperativ/OP-Gewicht in den beiden Patientengruppen
- Tab. 77:** Kreuztabelle – pT-Stadien (kontinuierlich) und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 78:** Kreuztabelle – pT-Stadien in 2 Kategorien und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 79:** Kreuztabelle – pT-Stadien in 3 Kategorien und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 80:** Kreuztabelle – Gleason-Grad 1 im Resektat und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 81:** Kreuztabelle – Gleason-Grad 2 im Resektat und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 82:** Kreuztabelle – Gleason-Score im Resektat und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 83:** Kreuztabelle – Gleason-Score in 3 Kategorien und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 84:** Kreuztabelle – Postoperatives Grading und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 85:** Kreuztabelle – Resektionsstatus und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 86:** Kreuztabelle – Befall der Bläschendrüsen und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 87:** Kreuztabelle – Lymphbahn-Befall und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 88:** Kreuztabelle – Perineuralscheideninvasion und pN-Zugehörigkeit

- Tab. 89:** Gewicht des OP-Präparates in den beiden Patientengruppen
- Tab. 90:** Signifikanz der einzelnen Parameter
- Tab. 91:** Nach logistischer Regression verbleibende Parameter
- Tab. 92:** Beobachtete und vorhergesagte Ereignisse in den einzelnen Schritten der logistischen Regression
- Tab. 93:** Cut-off-Werte anhand ROC-Analyse und Youden-Index
- Tab. 94:** Kreuztabelle – PSA bei Diagnose: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 95:** Kreuztabelle – PSA-Density: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 96:** Kreuztabelle – Gleason-Score aus Prostatabiopsie: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 97:** Kreuztabelle – DRE, 3 Kat.: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 98:** Kreuztabelle – TRUS-Dignität, 3 Kat.: Cut-off-Wert und pN-Zugehörigkeit
- Tab. 99:** Nach logistischer Regression über die Cut-off-Werte verbleibende Parameter
- Tab. 100:** Beobachtete und vorhergesagte Ereignisse in den einzelnen Schritten der logistischen Regression über die Cut-off-Werte
- Tab. 101:** Partin-Tafeln 1
- Tab. 102:** Partin-Tafeln 2
- Tab. 103:** Definition des klinischen Tumorstadiums nach TNM 1992
- Tab. 104:** Herangezogene Studien, der Anteil an Patienten mit metastatischem Befall an der Gesamtpopulation und ihr Outcome hinsichtlich der Validität des Algorithmus

G. Abbildungsverzeichnis.

- Abb. 1:** Andreas Vesal
- Abb. 2:** Lage der Prostata im männlichen Becken
- Abb. 3:** Tubuloalveoläre Drüse, eingebettet in ein fibromuskuläres Stroma. Aus:
- Abb. 4:** Anatomischer Aufbau und Feinstruktur der Prostata
- Abb. 5:** Zonale Anatomie der Prostata. Aus: „Transrektale Sonographie von Prostata und Samenblasen“, H. Bertermann, 1997
- Abb. 6:** Regulation der Wirkung von Androgenen an der Prostatazelle. Aus: „Uroonkologie“, H. Rübber, 2003
- Abb. 7:** Grading nach Gleason
- Abb. 8:** Digital-rektale Exploration
- Abb. 9:** Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung in den beiden Patientengruppen
- Abb. 10:** Box-Plot-Darstellung des TRUS-Gewichtes in den beiden Patientengruppen
- Abb. 11:** Box-Plot-Darstellung des PSA bei Diagnose in den beiden Patientengruppen
- Abb. 12:** Box-Plot-Darstellung des PSA präoperativ in den beiden Patientengruppen
- Abb. 13:** Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA bei Diagnose / TRUS-Gewicht) in den beiden Patientengruppen
- Abb. 14:** Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA präoperativ / TRUS-Gewicht) in den beiden Patientengruppen
- Abb. 15:** Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA bei Diagnose / OP-Gewicht) in den beiden Patientengruppen
- Abb. 16:** Box-Plot-Darstellung der PSA-Density (PSA präoperativ / OP-Gewicht) in den beiden Patientengruppen
- Abb. 17:** Algorithmus nach Conrad, Graefen et al

H. Literaturverzeichnis.

1. Adolphi HD:

Screening, Diagnostik und Ausschlussdiagnostik urologischer Tumoren.

Prostatakarzinom - rektale Palpation mit hoher Sensitivität.

Therapiewoche 41, 12 (1991); 735 - 740

2. Altwein J.E.

„Prostatakarzinom“

aus: Rübber H. „Uroonkologie“

3. Auflage (2003) Springer Verlag, 169ff

3. Altwein J.E. und Mohandessi B.

„Prostata- und Samenblasentumoren“

aus: Praxis der Urologie Band II

Jocham D. / Miller K.

2. Auflage (2003) Thieme Verlag, 174ff

4. Bauer HW:

Saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen.

TW Urol. Nephrol. 3, (1991); 166 - 172

5. Benninghoff / Dreuckhahn

Vorsteherdrüse

In: „Anatomie Band 1“

Urban & Fischer Verlag

2003, 16. Auflage, S.824

6. Bichler KH:

Prostatakarzinom

Aus: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung.

Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 9 - 19

7. **Blute** ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, Montie JE, Pearson JD, Slezak JM, Zincke H:

Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer.

J Urol 164 (2000); 1591-1595

8. **Bretan** PN, Williams RD:

Imaging techniques in the diagnosis and pelvic staging of prostatic cancer.

In: Bruce AW, Trachtenberg J: Adenocarcinoma of the prostate

Springer, Berlin Heidelberg New York; 83 - 106

9. **Burkhard** FC, Bader P, Schneider E, Markwalder R, Studer UE:

Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection.

Eur Urol 42 (2002); 84-90

10. **Collins** GN, Lloyd SN, Hekir M, Mc Kelvie GB:

Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies - True morbidity and patient acceptance.

Br J Urol 71 (1993); 460 - 463

11. **Conrad** S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Erbersdobler A, Hammerer PG, Huland H:

Prospective Validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma.

J Urol 167 (2002); 521-525

12. **Denis** L.J., Murphy G.P., Schröder F.H.:

Report on the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer

Cancer 75 (1995); 1187 - 1207

13. **Dhom G.:**

Pathologie des Prostata-Carcinoms

Verh. Dtsch. Ges. Urol. 32 (1981); 9 - 16

14. **Ellis WJ, Brawer MK:**

The significance of isoechoic prostatic carcinoma.

J Urol 152 (1994); 2304 - 2307

15. **Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB:**

Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy.

Urology 48 (1996); 428-432

16. **Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Blonski J, Fernandez S, Erbersdobler A, Huland H:**

Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables.

Eur Urol 43 (2003); 6-11

17. **Graefen M., Hammerer P.G., Haese A., Huland H.:**

Indikationsstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie

Urologe 42 (2003); 1203 - 1211

18. **Grayhack J.T., Assimos D.G.:**

Prognostic significance of tumor grade and stage in the patient with carcinoma of prostate

Prostate 4 (1983); 13 - 31

19. **Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW:**

Validation of a Biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma.

Cancer 95 (2002); 1016-1021

20. **Hammerer P**, Huland H:

Zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms: Screening und präoperatives Staging.

Urologe A30 (1991a); 378 - 386

21. **Han M**, Snow PB, Brandt JM, Partin AW:

Evaluation of Artificial Neural Networks for the Prediction of Pathologic Stage in Prostate Carcinoma.

Cancer Suppl. 91 (2001); 1661-1666

22. **Harisinghani MG**, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Hulsbergen van de Kaa C, de la Rosette J, Weissleder R:

Noninvasive Detection of clinically occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer.

NEJM 348 (2003); 2491-2499

23. **Harada M.**, Mostofi F.K., Corle F.K., Byar D.P., Trump B.F.:

Preliminary studies of histological prognosis in cancer of the prostate

Cancer Treat Rep 61 (1977); 223 - 225

24. **Hautmann R.**, Huland H.:

Prostatakarzinom

Aus: Urologie

Berlin, Heidelberg, New York

1. Auflage (1997) Springer-Verlag; 230ff

25. **Helpap B**, Weissenbach L:

Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten Prostatakarzinoms.

In: Die Prostata, 2: Prostatakarzinom.

Helpap B, Senge Th, Vahlensieck W (Hrsg).

Pharm and Medical Inform, Frankfurt (1988); 102-103

26. Holstein AF:

„Die männlichen Geschlechtsorgane“

aus: Benninghoff Anatomie

München, Wien, Baltimore

Fleischhauer K, Staubesand J, Zencker W.

14. Auflage (1985); 493-497

27. Hricak H:

The prostate gland.

In: MRI of the pelvis. A text atlas.

Deutscher Ärzte Verlag, Köln (1991); 249ff

28. Jackse G, Wolff JM:

Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Springer Verlag; 1992

29. Konert J:

Die Entdeckung und Behandlung der Vorsteherdrüse.

In: Vom Steinschnitt zur Nierentransplantation

Konert J, Schattauer-Verlag (2002); 149ff.

30. Kurth KH, Rübgen H:

Prostata

In: Urologie

Altwein JE, Rübgen H., Enke Verlag (1991); 218-243

31. Ling D., Lee JKT, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, Mc Clennan BL:

Prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to distinguish between the two diseases.

Radiology 158 (1986); 103

32. **Messing** EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D:
Immediate Hormonal Therapy compared with Observation after Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Men with node-positive Prostate Cancer.
NEJM 341 (1999); 1781-1788
33. **Michl** U., Graefen M., Noldus J., Eggert T., Huland H.:
Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie
Urologe 42 (2003); 1196 - 1202
34. **Oesterling** JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC:
The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer.
JAMA 269 (1993); 57 - 60
35. **Parra** RO, Isorna S, Perez MG, Cummings JM, Boullier JA:
Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: Selection criteria and early results.
J Urol 155 (1996); 612-615
36. **Partin** AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD:
Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update.
JAMA 277 (1997); 1445-1451
37. **Polascik** TJ, Manyak MJ, Haseman MK, Gurganus RT, Rogers B, Maguire RT, Partin AW:
Comparison of Clinical Staging Algorithms and ¹¹¹Indium-Capromab Pendetide Immunoscintigraphy in the Prediction of Lymph Node Involvement in High Risk Prostate Carcinoma Patients.
Cancer 85 (1999); 1586-1592

38. **Rassweiler** J, Schulze M, Seemann O, Frede T, Hatzinger M:
Laparoskopische radikale Prostatektomie => wo stehen wir heute?
Urologe 42 (2002); 411 – 413
39. **Rifkin** MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ:
Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer.
N Engl J Med 323 (1990); 621 – 626
40. **Rogers** E, Gurpinar T, Dillioglulil O, Kattan MW, Goad JR, Scardino PT, Griffith DP:
The role of digital rectal examination, biopsy Gleason sum and prostate-specific antigen in selecting patients who require pelvic lymph node dissections for prostate cancer.
Br J Urol 78 (1996); 419-425
41. **Rorvik** J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Haukaas S:
Lymphangiography combined with Biopsy and Computer Tomography to detect Lymph Node Metastases in localized Prostate Cancer.
Scand J Urol Nephrol 32 (1998); 116-119
42. **Ross** P, Scardino P, Kattan M:
A Catalog of prostate cancer nomograms
J Urol 165 (2001); 1562 – 1568
43. **Salomon** L, Hoznek A, Lefrere-Belda MA, Bellot J, Chopin DK, Abbou CC:
Nondissection of pelvic lymph nodes does not influence the results of perineal radical prostatectomy in selected patients.
Eur Urol 37 (2000); 297-300

44. **Schroder** FF, Hermanek P, Denis L, Fair WR, Gospodarowicz MK, Porvone-Maculoso M:

TNM classification of prostate cancer.

Prostate 4 (1992); 129.

45. **Sinha** AA, Quast BJ, Wilson MJ, Fernandes ET, Reddy PK, Ewing SL, Gleason DF:

Prediction of pelvic lymph node metastasis by the ratio of cathepsin B to stefin A in patients with prostate carcinoma.

Cancer 94 (2002); 3141-3149

46. **Terris** MK, McNeal J, Stamey TA:

Invasion of the seminal vesicle by prostate cancer: detection with transrectal sonography.

AJR 155 (1990); 811 - 815

47. **Walsh** PC, Epstein JI, Lowe FC:

Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle.

J Urol 138 (1987); 823 - 827

48. **Wirth** M, Otto T, Rübber H:

Prostatakarzinom.

In: Weissbach L und Miller K: Qualitätssicherung in der Onkologie.

Zuckschwerdt (1998); München, Bern, Wien, New York; 92 - 126

I. Danksagung.

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hartung, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, für seine wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Roger Paul für die Überlassung des interessanten Themas, für seine zuwendende Hilfe, sowie sein in mich gesetztes Vertrauen bei der Bearbeitung bedanken. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Ferner gilt mein Dank dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München, insbesondere an Raymonde Busch, für die freundliche und geduldige Beratung bei der Erstellung der Statistik.