

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

**Identifikation von Risikogruppen des PSA-Rezidivs beim lokalisierten
Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie**

Andreas Häglsperger

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 06.02.2006 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.03.2006
angenommen.

Meiner Familie
in Dankbarkeit gewidmet.

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	<u>Seite:</u>
<u>A.</u> <u>Einleitung</u>	5
1. Die Prostata	6
1.1 Anatomie der Prostata	6
1.2 Auf- und Feinbau der Prostata	7
1.3 Funktion der Prostata	9
1.4 Hormoneller Regelkreis der Prostata	9
2. Das Prostatakarzinom	11
2.1 Epidemiologie	11
2.2 Ätiologie	11
2.3 Pathologie	12
2.3.1 Differenzierung und Klassifizierung des Prostatakarzinoms	12
2.3.2 Potentiell präkanzeröse Epithelveränderungen	14
2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	15
2.4.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)	15
2.4.2 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	16
2.4.3 Transrektal durchgeführte Ultraschalluntersuchung der Prostata	17
2.4.4 Prostatabiopsie	18
2.4.5 Bildgebende Untersuchungsverfahren	19
2.4.5.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie	19
2.4.5.2 Knochenszintigraphie und Röntgenaufnahmen	19
2.4.6 Tumorklassifizierung („Staging“)	20
2.4.7 Therapie	22
2.4.7.1 Die radikale Prostatektomie	22
2.4.7.2 Neoadjuvante Hormontherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom	24
<u>B.</u> <u>Material und Methode</u>	25
1. Ziel der Arbeit	25
2. Datenmaterial und Patientengut	25
3. Statistische Auswertung	25

<u>C.</u>	<u>Ergebnisteil</u>	26
1.	Erfasste Patientendaten	26
2.	Vergleichende Statistik	38
2.1	Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Tests	38
2.2	Cox-Regression (multivariate Analysen)	78
<u>D.</u>	<u>Diskussion</u>	83
<u>E.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	99
<u>F.</u>	<u>Tabellenverzeichnis</u>	101
<u>G.</u>	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	103
<u>H.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	105
<u>I.</u>	<u>Danksagung</u>	113

A. Einleitung:

Die Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) vor 25 Jahren und die verstärkte Nutzung dieses Tumormarkers in der Früherkennung des Prostatakarzinoms, hat neben dem Wandel des demographischen Faktors in unserer Bevölkerung mit einem ständig steigendem Altersdurchschnitt, zu einer Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms geführt. So ist z. Zt. nach dem Bronchialkarzinom das Prostatakarzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache des Mannes, mit einem Lebenszeitrisiko von etwa 2,6-4,3%, sowie der häufigste maligne Tumor in der westlichen Welt [45,57]. Nach Graefen et al. [25] finden sich in der Literatur Ergebnisse zahlreicher unabhängiger Arbeitsgruppen, welche die Effektivität der radikalen Prostatektomie beim organbegrenzten Prostatakarzinom belegen. Die rezidivfreien Überlebensraten 5 und 10 Jahre nach radikaler Prostatektomie, definiert durch einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze und dem Fehlen eines klinischen Progresses, liegen je nach untersuchtem Patientenkollektiv bei 77-83%, weshalb die radikale Prostatektomie beim organbegrenzten Prostatakarzinom noch immer als Goldstandard gilt. Nach Lerner et al. [42] muss aber bei 10-26% der Patienten auch dann mit einem klinischen Rückfall gerechnet werden, wenn das Ergebnis des Pathologen für ein auf die Prostata begrenztes Karzinom spricht.

Eine Studie von Pound et al [53] ergab, dass von 315 Patienten, die nach radikaler Prostatektomie einen PSA-Progress zeigten, 103 (34%) Patienten noch innerhalb der Studie Metastasen entwickelten, die dann nach einer durchschnittlichen Zeit von 5 Jahren nach erneutem PSA-Anstieg zum Tod führten. Diese Zahlen haben bereits zahlreiche Gruppen dazu veranlasst, unabhängige Parameter zu suchen, welche präoperativ eine Aussage über die statistische PSA-Progresswahrscheinlichkeit zulassen, um so Patienten herauszufiltern, deren Risiko eines postoperativen PSA-Progresses und damit auch der Entwicklung eines Lokalrezidives bzw. der Entwicklung von Metastasen erhöht ist.

Ziel dieser Arbeit ist die Suche und Identifikation von Risikogruppen eines PSA-Rezidivs beim lokalisierten Prostatakarzinom, nach radikaler Prostatektomie, anhand unseres Patientenguts.

Abschnitt der Harnröhre, die Pars prostatica urethrae, zieht durch die Vorsteherdrüse. [6]

1.2 Auf- und Feinbau der Prostata

Umgeben von einer derben bindegewebigen Kapsel, besteht die Prostata aus fibromuskulärem Stroma, in welches etwa 30 - 50 tubuloalveoläre Drüsen eingelagert sind. Diese münden mit ihren Öffnungen in der Nähe des Samenhügels in die Harnröhre. Hier münden ebenfalls die Samenleiter, welche sich zuvor mit den Ausführungsgängen der Bläschendrüsen vereinigen.

Die Gefäßversorgung der Prostata erfolgt u.a. aus Ästen der Aa. rectalis media, vesicalis inferior und pudenda interna. Weite muskelarme Venen in der äußeren Schicht haben Anschluss an den Plexus vesicoprostaticus im kleinen Becken, welcher über die Vv. vesicales die Vena iliaca interna erreicht. Der Lymphabfluss erfolgt in die regionären Beckenlymphknoten. Die Nervenversorgung erfolgt durch sympathische Fasern aus dem Plexus prostaticus, welcher eine Fortsetzung des Plexus hypogastricus inferior ist, sowie durch parasympathische Fasern aus dem Sakralmark. [6]

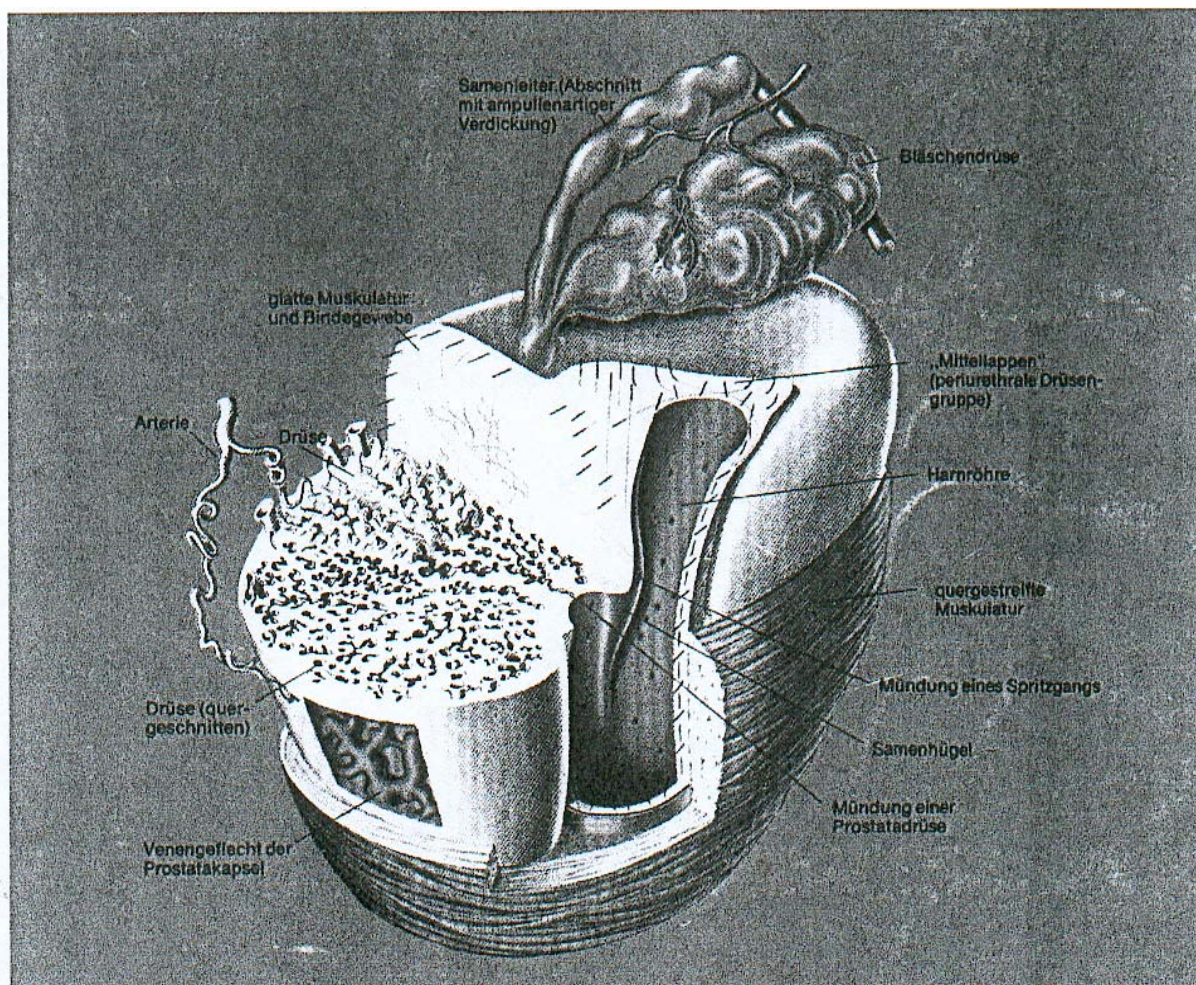


Abbildung 2: Anatomischer Aufbau und Feinstruktur der Prostata

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).

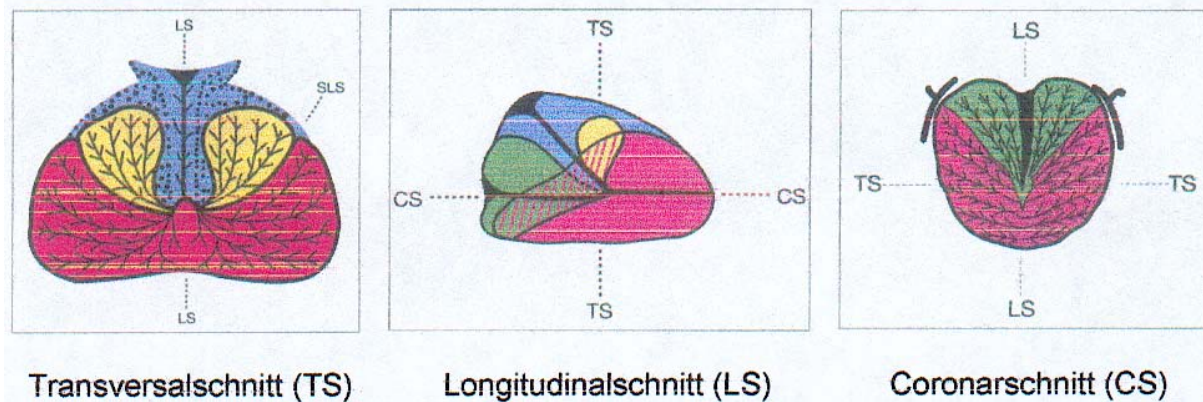


Abbildung 3: Zonale Anatomie der Prostata aus „Transrektale Sonographie von Prostata und Samenblasen“ von H. Bertermann (1997)
 (Periphere Zone = Rot; Urethra und periurethrales Stroma = Blau; Transitionalzone = Gelb; Zentrale Zone = Grün)

Tab.1: Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal

=> Anteriore Zone	- Fibromuskuläres Gewebe ohne glanduläre Strukturen
=> Zentrale Zone	- 25% des Prostatavolumens - Enthält die Ductus ejakulatorii - 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

Die tubuloalveolären Drüsen bestehen aus einem zwei- bis mehrreihigen Epithel. Die Zellen können eine hochprismatische, isoprismatische oder flache Form annehmen, welche neben der sekretorischen Aktivität auch von der hormonellen Situation und vom Alter des Mannes abhängt. Die eigentlichen Drüsenzellen sind die hochprismatischen Zellen, welche in Form von Sekretgranula und Sekretvakuolen das gebildete Sekret an der Zellkuppe abgeben. In den Drüsenzellen der Prostata findet man neben der prostataspezifischen sauren Phosphatase auch noch die Enzyme 5 α -Reduktase und Arginase. Das dabei in den Drüsenlichtungen gesammelte Sekret wird über die Drüsenausführungsgänge bei der Ejakulation mit Hilfe der Prostatamuskulatur ausgepresst. Durch Ausfällung von im Prostatasekret enthaltenen Stoffen, kann es in den Drüsenlumina zur Eindickung des Sekrets und damit zur Bildung so genannter Prostatasteine kommen. Zwischen den

hochprismatischen Drüsenzellen liegen so genannte Basalzellen, welche als Vorläuferzellen der Drüsenzellen zur Erneuerung des Prostataepithels beitragen. [6]

1.3 Funktion der Prostata

15 - 30 % des Ejakulatvolumens stammen von der Prostata, deren Sekret farblos und dünnflüssig ist und mit einem pH-Wert von 6,4 sauer reagiert. Zu den Bestandteilen des Sekrets gehören u.a. Zink, Zitronensäure, Prostaglandine, Spermin, Spermidin, Proteasen, saure Phosphatase und Immunglobuline. Die Funktion dieser Substanzen ist nur zum Teil bekannt. Zink scheint einen Einfluss auf den Testosteronmetabolismus in der Prostata zu haben. Prostaglandine stimulieren den Uterus, während Zitrone eine Pufferwirkung mit Seminalplasma ausüben. Spermin hat Einfluss auf die Motilität und die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen und die Proteasen sind dabei dienlich, das Ejakulat zu verflüssigen. [6]

1.4 Hormoneller Regelkreis der Prostata

Das im Blut zirkulierende Testosteron wird in der Prostata in Dihydrotestosteron (= DHT) umgewandelt, was der biologisch aktiven Form entspricht. Bildungsort der Androgene ist zu 95% der Hoden, wo hauptsächlich Testosteron und Androstenoide produziert werden. Nur 5 % der Androgene werden in der Nebenniere gebildet, hier v.a. Androstenoide, Dehydroepiandrosterone und Dehydroepiandrosteron-Sulphate. Die Umwandlung dieser Vorstufenhormone in Testosteron, welches zu den Wachstumsfaktoren der Prostata zählt, erfolgt in Zielzellen, u.a. auch in der Prostata. (siehe auch Abbildung)

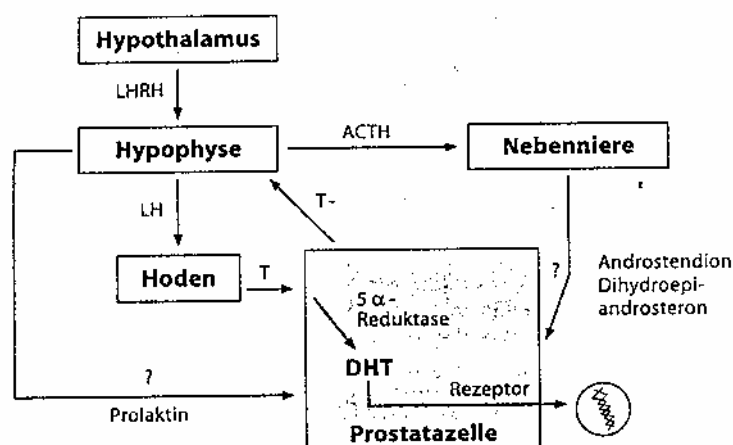


Abbildung 4: Regulation der Wirkung von Androgenen an der Prostatazelle (aus: Uroonkologie von H. Rübben, 3. Auflage 2003, Springer Verlag, S. 314)

Dagegen ist die Wirkung der Östrogene beim Mann noch weitgehend ungeklärt. Vermutet wird ein synergistischer Effekt zu den Androgenen der Prostata.

Während der Plasmaspiegel des Testosterons, der beim 20 - 60 jährigen Mann zwischen 500 +/- 270 ng/100ml schwankt, im weiteren Lebensverlauf abnimmt, steigt der Östrogenspiegel an, wodurch der Östradiol-Testosteron-Quotient zunimmt. [33]

Das in der Hypophyse gebildete Hormon „Prolaktin“ steigert die Androgensynthese in Hoden und Nebenniere und hat einen positiven Effekt auf die Testosteronaufnahme, sowie auf die Testosteronwirkung im Prostatagewebe. Dennoch scheint das Prolaktin nur eine geringe Rolle bei der Entstehung der Benigen Prostatahyperplasie und bei der Entwicklung des Karzinoms der Prostata zu spielen. [33]

2. Das Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. In den Industrieländern stellt das Prostatakarzinom die zweithäufigste und weltweit die fünfhäufigste Todesursache dar. Die Jährliche Inzidenzrate in Deutschland liegt zwischen 32000 und 38000 Fällen pro Jahr. Etwa 9000 Männer sterben pro Jahr in Deutschland an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Das kumulative Risiko, im Laufe des Lebens ein Prostatakarzinom nachzuweisen, beträgt 24,2% und der Häufigkeitsgipfel liegt im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Auffällig ist der starke Anstieg der Inzidenz zwischen den Jahren 1979 und 1995, der vor allem in den USA „epidemisches“ Niveau angenommen hat. Nach Landis et al. [41] stieg die Zahl der Erkrankten in den USA von 64000 im Jahre 1979 auf 184500 im Jahre 1995. Auch in Deutschland ist ein Anstieg zu erkennen, wenn auch nicht so stark ausgeprägt, wie in den USA. Erkrankten nach Hölzel et al. [11] 1991 etwa 16000 Männer in Deutschland, waren es 1995 bereits etwa 20000. Die unterschiedlich hohe Inzidenz lässt sich u.a. durch einen Unterschied in der Aggressivität von Früherkennungsprogrammen erklären. [2, 3]

2.2 Ätiologie

Zu den unbestrittenen Risikofaktoren gehören die ethnographischen Faktoren. So findet man die höchste Inzidenzrate bei schwarzen Amerikanern, die in etwa 30mal höher ist, als bei Japanern. [2] Aber auch geographische Faktoren spielen eine Rolle. So ist die Gefahr einer Neuerkrankung in der Schweiz höher als in Kanada oder den USA, während die Inzidenzrate in Japan und den asiatischen Ländern geringer ist. [8]

Zahlreiche Studien sprechen auch dafür, dass die Ernährung ein wesentlicher Risikofaktor für das Entstehen und Fortschreiten des Prostatakarzinoms ist. Nach Schmitz-Dräger et al. [56] wirken z.B. Pflanzenstoffe wie Flavone, aber auch Selen und Vitamin D protektiv beim Prostatakarzinom. Außerdem soll ein hoher Anteil tierischer Fette an der Ernährung das Prostatakarzinomrisiko erhöhen.

Weitere diskutierte Risikofaktoren sind z.B. genetischer Art, wie die positive Familienanamnese eines Prostatakarzinoms. Auch Karzinogene wie Viren, Schwermetalle und Strahlenexposition, scheinen eine Rolle zu spielen. Daneben können auch hormonelle Faktoren, sowie das Alter, an der Entstehung des Prostatakarzinoms beteiligt sein. [2]

2.3 Pathologie

Es werden 4 Kategorien des Prostatakarzinoms unterschieden [2] :

- „Latentes“ Prostatakarzinom

Das latente Prostatakarzinom wird im Rahmen einer Autopsie entdeckt, wurde also zu Lebzeiten nicht diagnostiziert und hat auch nicht zu klinischen Symptomen geführt.

- „Inzidentes“ Prostatakarzinom

Hier wird das Prostatakarzinom zufällig durch den Pathologen bei der Untersuchung von Prostatagewebe entdeckt, welches durch transurethrale Resektion (TUR) oder offene Adenomektomie gewonnen wurde.

- „Okkultes“ Prostatakarzinom

Das okkulte Prostatakarzinom macht sich erstmals durch Metastasen bemerkbar bzw. wird durch die Metastasen diagnostiziert. Rektale Palpation ist unauffällig. Klinische Symptome des Primärtumors fehlen.

- „Klinisches“ Prostatakarzinom

Dieses umfasst alle Tumorerkrankungen, die weder Punkt 1, noch Punkt 2, zugeordnet werden können. Ein auffälliger Tastbefund der Prostata in Verbindung mit einem erhöhtem Serumwert des Prostataspezifischen Antigens (PSA), ist ein sicherer Hinweis für das klinisch manifeste Prostatakarzinom.

2.3.1 Differenzierung und Klassifizierung des Prostatakarzinoms

In Anlehnung an die Tumorarchitektur erfolgt die histopathologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms. In über 90% der Fälle handelt es sich um ein Adenokarzinom. Nach Dhom (1981) [18] unterscheidet man uniforme von pluriformen Prostatakarzinomen. Ergänzt wird diese Einteilung durch seltenere histologische Typen, wie z.B. durch Denis et al. (1995) [17] beschrieben.

Tab.2: Überblick über die Klassifizierung des Prostatakarzinoms

A: Uniformes Prostatakarzinom	1. Hoch differenziertes Adenokarzinom
	2. Wenig differenziertes Adenokarzinom
	3. Kribriformes Karzinom
	4. Solides,undifferenziertes Karzinom
B: Pluriformes Prostatakarzinom	1. Hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom
	2. Kribriformes und solides Karzinom
	3. Kribriformes Muster in anderen Typen
	4. Andere Kombinationen

C: Seltene Formen des Prostatakarzinoms	- azinäres Adenokarzinom
	- duktales Adenokarzinom
	- muzinöses Adenokarzinom
	- Transitionalzellkarzinom
	- Plattenepithelkarzinom
	- neuroendokriner Tumor
	- kleinzelliges anaplastisches Karzinom
	- undifferenziertes Karzinom

Festzuhalten bleibt, dass bei der Klassifizierung zytologische Veränderungen, insbesondere der Grad der Kernanaplasie, nicht berücksichtigt werden. Dies erfolgt anhand des sogenannten „Gradings“ und hat zum Ziel, den Malignitätsgrad von Prostatakarzinomen festzulegen, um so Korrelationen zu klinischen Verläufen der Erkrankung herauszuarbeiten und die Entscheidung der Therapieform möglicherweise zu erleichtern.

Folgende Klassifikationssysteme des Gradings haben sich durchgesetzt:

1. Gleason-Grading:

Die Einteilung des Prostatakarzinoms nach Gleason erfolgt anhand des Wachstumsmusters. Beurteilt werden die Drüsenform, die Drüsengröße, der Drüsenabstand, die Herdgrenze und die Stromainvasion. Es wird eine primäre und eine sekundäre Differenzierung der Drüsen vorgenommen, wobei jeweils 5 Grade eingeteilt werden. Die Grade beider Differenzierungsmuster werden addiert. Der resultierende Gleason-Score nimmt Werte zwischen 2-10 an. [2]

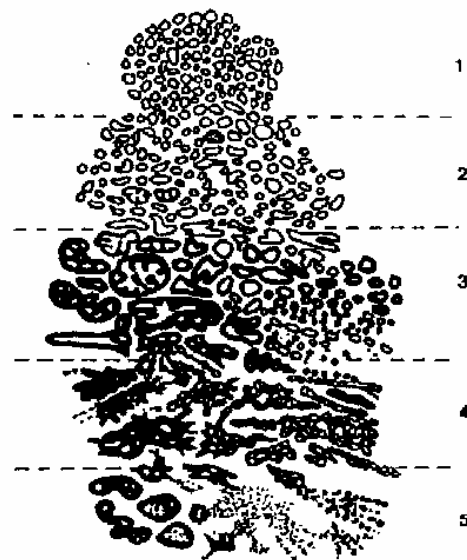


Abbildung 5: Differenzierung der Prostata-Drüsen nach Gleason

2. Mostofi-Klassifikation (WHO-Grading):

Die Einteilung des Prostatakarzinoms nach Mostofi erfolgt in 3 Grade und berücksichtigt dabei neben der Differenzierung auch die Kernanaplasie. Es konnte gezeigt werden, dass diese Einteilung gut reproduzierbar ist und außerdem auch mit der Prognose der Erkrankung korreliert. [28, 26]

Tab.3: Grad 1 - 3 der Mostofi-Klassifikation

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

3. Grading nach dem Pathologisch-urologischen Arbeitskreis:

Das kombinierte histologisch-zytologische Grading berücksichtigt 6 verschiedene Kriterien: mittlere Kerngröße, Kerngrößenvariabilität, mittlere Nukleolengröße, Nukleolenvariabilität, Zelldissoziation und Kernordnung. In Abhängigkeit dieser Kriterien erfolgt die Einteilung in die Malignitätsgrade I a,b, II a,b, und III a,b und hat sich als prognostisch bedeutsam bewährt. [3]

Tab. bietet einen Vergleich zwischen den 3 oben angeführten Grading-Schemata:

Tab.4: Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap [18]

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 Potenziell präkanzeröse Epithelveränderungen

Zu den potenziell präkanzerösen Epithelveränderungen des Prostatakarzinoms gehören insbesondere die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und je nach Autor auch die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH).

Die PIN wird in eine „Low-grade-PIN“ und in eine „High-grade-PIN“ eingeteilt. Entstehungsort der PIN ist typischerweise die periphere Zone der Prostata und ist gekennzeichnet durch eine intakte Basalmembran, sowie intraazinäre Zellproliferationen und zytologische Atypien der sekretorischen Zellen.

Im Gegensatz zur Low-grade-PIN zeigt die High-grade-PIN eine fragmentierte Basalzellschichtung, ausgeprägtere Atypien der Epithelzellen und mit 40-80% eine gehäufte Koinzidenz zum Karzinom der Prostata. Als Konsequenz sollte bei Vorliegen einer High-Grade-PIN eine vollständige Aufarbeitung des gewonnenen Materials erfolgen. Da Hinweise existieren, dass eine High-Grade-PIN der Entwicklung eines manifesten Prostatakarzinoms um 10 Jahre vorangehen kann, sollte v.a. bei jüngeren Patienten eine engmaschige Kontrolle erfolgen, wenn sich kein Karzinom im Biopsat nachweisen lässt.

Die AAH dagegen entwickelt sich in der Transitionalzone der Prostata und zeichnet sich durch eine umschriebene adenomatöse Proliferation von kleinazinären und tubulären Drüsen, in Verbindung mit zellulären Atypien, aus. Histologisch und zytologisch betrachtet, liegt die AAH zwischen einer benignen Prostatahyperplasie und einem hochdifferenzierten Prostatakarzinom. Dennoch lässt sich eine erhöhte Koinzidenz zum Karzinom der Prostata nicht sicher

nachweisen. Eine diagnostische bzw. therapeutische Konsequenz ist daher bei der Entdeckung einer AAH eher fraglich. [3]

2.4 Diagnostik und Stadienteilung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom als langsam wachsender Tumor verursacht nur selten Symptome. Oft kommt es erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zur klinischen Manifestation, mit z.B. Obstruktionssymptomen, wie bei einer benignen Prostatahyperplasie. Selten kann auch eine Hämaturie zum Leitsymptom werden. Oft macht sich ein Prostatakarzinom durch Knochenschmerzen, infolge von Metastasen, bemerkbar. [29] Aus diesem Grund sollte eine adäquate Basisdiagnostik nicht nur beim Auftreten von Symptomen, sondern auch im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen erfolgen, um ein Karzinom der Prostata möglichst frühzeitig zu entdecken. Zu einer solchen Basisdiagnostik gehört neben der digital rektalen Untersuchung (DRU) und der laborchemischen Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), optional auch noch der transrektal durchgeführte Ultraschall (TRUS). Sollte ein suspekter Befund auftreten, erfolgt eine weitere Abklärung mittels Biopsie der Prostata. [3]

2.4.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)

Neben einer ausführlichen Anamneseerhebung und einer gewissenhaften körperlichen Untersuchung, stellt die DRU die Grundlage der Früherkennung des Prostatakarzinoms dar. Sie erfolgt entweder in Steinschnittlage, Seitenlage, oder beim vorgebeugten Patienten:

Beurteilt werden die Größe, die Form, die Oberflächenbeschaffenheit, die Abgrenzbarkeit und mögliche Indurationen der Prostata. Außerdem werden auch der Sphinktertonus, Hämorrhoidalveränderungen, sowie die Rektumampulle untersucht. Bis zum Beweis des Gegenteils gilt jede Verhärtung, jeder isolierte Knoten und auch eine höckrige Oberfläche als suspekt. Jedoch lassen sich gutartige Veränderungen bzw. Erkrankungen der Prostata, wie z.B. Entzündungen, Ver-

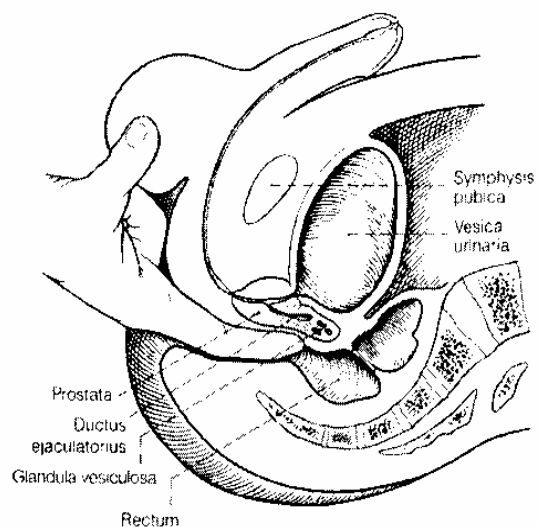


Abbildung 6: Schema der digitalen Rektalen Untersuchung der Prostata

kalkungen, Zysten, aber auch die Prostatatuberkulose u.a., nicht vom Karzinom durch Palpation unterscheiden. [3]

Die Sensitivität der DRU für die Diagnose eines Prostatakarzinoms ist von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und liegt je nach prospektiver Studie zwischen 60 und 92%, während die Spezifität mit 48-89% angegeben wird. [1]

Die offensichtlich große Variabilität der Ergebnisse der einzelnen Studien erklärt sich u.a. durch die Unterschiede in der subjektiven Beurteilung des Untersuchers, sowie der Präselektion des Patientengutes. Außerdem entziehen sich Tumoren mit einem Volumen < 0,5ml und Tumoren, die sich in der Transitionalzone entwickeln, im Frühstadium der Detektion mittels DRU. [3]

2.4.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA spielt unter den Tumormarkern des Prostatakarzinoms die wichtigste Rolle. Es handelt sich um eine Glykoprotein-Serin-Protease, die von den sekretorischen Prostatadrüsenzellen produziert wird und im Zytoplasma von epithelialen Zellen der Prostata innerhalb der endoplasmatischen Vesiculae und Vakuolen nachgewiesen werden kann. Es handelt sich also nicht um einen karzinomspezifischen, sondern um einen gewebsspezifischen Marker der Prostata. Hauptfunktion des PSA ist die Verflüssigung des Ejakulats. [2]

In Deutschland stehen zur Bestimmung des PSA zahlreiche Testverfahren zur Verfügung, deren Ergebnisse jedoch nicht vergleichbar sind. Daher sollte, wenn möglich, die PSA-Bestimmung eines Patienten mit ein und demselben Testverfahren durchgeführt werden. [5]

Mehrere Studien haben gezeigt, dass in Kombination mit der Größenzunahme der Prostata im Alter auch der PSA-Wert ansteigt, weshalb man mit Hilfe von Reihenuntersuchungen versucht, altersspezifische Grenzwerte für das PSA festzulegen. (siehe Tabelle 5)

Tab. 5: Altersgrenzen des PSA-Spiegels (nach Oesterling et al. 1993) [49]

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

Zu einem Anstieg der Serumkonzentration von PSA kommt es, wenn die Gewebeschranke zwischen Drüsenlumina und dem Gefäßsystem durchbrochen wird. Ursachen dafür können neben dem Prostatakarzinom auch die benigne Prostatahyperplasie und entzündliche Prozesse sein. Aber auch Manipulationen der Prostata, wie sie zum Beispiel bei der Katheterisierung, bei der DRU und auch bei der Biopsie der Prostata vorkommen, können zu einem Anstieg der Serumkonzentration des PSA führen.

PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml finden sich bei einem Großteil der organbegrenzten und damit auch potenziell heilbaren Prostatakarzinome. In diesem Bereich befinden sich aber auch ca. 20 % der Männer mit einer symptomatischen benignen Prostat hyperplasie, weshalb man nach Modifikationen des PSA gesucht hat, um so besser zwischen einem gut- und bösartigen Prozess unterscheiden zu können [3]:

1. PSA-Dichte (-Density): Aufgrund der Korrelation zwischen PSA und Prostata volumen bildet man hier den Quotienten: PSA/Prostata volumen. Werte $< 0,15$ sollen ein Karzinom der Prostata unwahrscheinlich machen. Leider zeigten Untersuchungen von Catalona et al. 1994 [11] und von Brawer et al. 1995 [9], dass weder die Sensitivität, noch die Spezifität bei der Diagnose des Prostatakarzinoms, gegenüber der alleinigen PSA-Bestimmung, zugenommen haben.

2. PSA-Anstiegsrate (-Velocity): Die Tumorverdoppelungszeit beim organbegrenzten Prostatakarzinom beträgt in etwa 3 bis 4 Jahre. Kommt es innerhalb eines Jahres zu einem PSA-Anstieg von über 0,75 ng/ml, so gilt dies als karzinomverdächtig. Voraussetzung ist aber die Bestimmung des PSA mit ein und demselben Assay. [3]

3. Bestimmung des Quotienten: freies PSA/gesamtes PSA: Bei Karzinomen der Prostata ist der Anteil des freien PSA verringert. Die zusätzliche Bestimmung des Quotienten aus freiem PSA und gesamten PSA erhöht die Spezifität und kann so die Anzahl überflüssiger Biopsien verringern. [3]

Zur Diagnose eines Prostatakarzinoms bzw. zur Therapieentscheidung reicht das PSA als alleiniges Kriterium nicht aus, da es bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zu keinem PSA-Anstieg kommt. Dagegen kann der Prozentsatz früher Diagnosen von Prostatakarzinomen durch die kombinierte Anwendung von DRU, PSA-Bestimmung und Sonographie, erhöht werden. [7]

Unbestritten aber ist die Bedeutung des PSA in der Verlaufskontrolle und Therapiekontrolle des Prostatakarzinoms. PSA-Werte $> 0,2$ ng/ml nach durchgeführter radikaler Prostatektomie sprechen entweder für einen Residualtumor, oder noch nicht fassbare Metastasen. [3]

2.4.3 Transrektal durchgeführte Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS)

Besteht nach DRU und/oder PSA-Bestimmung Karzinomverdacht, so kann mittels TRUS eine weitere Abklärung erfolgen. Hierbei wird eine mit Gel versehene Ultraschallsonde, in Seitenlage des Patienten, in das Rektum eingeführt. Hierbei werden biplanare Hochfrequenzsonden mit 5 - 7,5 MHz eingesetzt. Neben der Volumetrie und der Darstellung des Sonogrammiemusters des Prostatagewebes, ist auch eine Verlaufüberwachung bei laufender Therapie

möglich. [2] Mittels anatomisch angepasster Sonden gelingt es, die Prostata und die Samenblasen von der Basis bis zum Apex transversal und außerdem von der rechten Außenkontur über die Mitte bis zur linken Außenkontur zu explorieren. [35] Desweiteren lassen sich die Samenblasen kranio-lateral beiderseits der Prostata darstellen.

Prostatakarzinome stellen sich typischerweise als hypodense Areale mit herabgesetzter Echogenität in der Peripherie der Drüse dar. Diese Areale enthalten in 20 - 30 % der Fälle maligne Zellen. [2] Nach Ellis et al. 1994 [19] würde man aber etwa 25 % der Karzinome übersehen, wenn man nur die hypodensen Areale biopsieren würde. Obwohl der TRUS beim Vergleich mit DRU und PSA diagnostisch dem PSA-Test unterlegen war [2], ist es laut Terris et al. 1990 untersucherabhängig möglich, einen Samenblasenbefall mittels TRUS nachzuweisen. Dieser zeigt sich durch Echoverstärkung, zystische Auftreibung, Asymmetrie und anteriore Verlagerung der Samenblasen. [58]

Unbestritten ist jedoch die besondere Bedeutung der TRUS bei der sonographisch steuerbaren Stanzbiopsie der Prostata.

2.4.4 Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist bei jedem Verdacht auf ein Prostatakarzinom indiziert. Mögliche Biopsietechniken sind die transrektale Feinnadelbiopsie bei palpablem Tumor, die perineale Stanzbiopsie mit der Travenolnadel und die transrektale, ultraschallgesteuerte Biopsie mit der Biopsy Gun [2], bei der in etwa 1,5 cm große Biopsieproben über eine Punktionskanüle entnommen werden. Nach Engelstein et al. 1994 [20] bzw. Narayan et al. 1991 [47], stellt das letztgenannte Verfahren das derzeit leistungsfähigste dar. Methode der Wahl ist dabei die sogenannte Sextantenbiopsie, bei der Proben aus 6 verschiedenen Regionen der Prostata (beidseitig Basis, Mitte und Apex) entnommen werden. Mögliche Komplikationen bei der TRUS-geführten Biopsy-Gun-Biopsie zeigt Tab. auf:

**Tab. 6: Komplikationen nach TRUS-geführter Biopsy-Gun-Biopsie (16 G Nadel);
>= 6 Stenzen (n= 89 Patienten). (Nach Collins et al. 1993) [14]**

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 (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Die bildgebenden Untersuchungsverfahren sind in Screening, Diagnostik und Stadieneinteilung ungenügend sensitiv und z.T. zu unspezifisch. [2] Frühe Stadien des Prostatakarzinoms, welche die Organgrenzen noch nicht überschritten haben, können weder durch CT, noch durch MRT zuverlässig diagnostiziert werden. [34] Ebenso kann eine benigne Prostatahyperplasie durch CT oder MRT nicht sicher von einem Prostatakarzinom unterschieden werden. [43] Nach Bretan et al. 1987, erreicht die diagnostische Zuverlässigkeit des CT's, bezogen auf das T-Stadium, lediglich 56%. [10] Das MRT liefert dem CT vergleichbare Ergebnisse. [55, 27] Dennoch werden beide Verfahren zum Ausschluss einer Infiltration benachbarter Organe durch den Tumor, oder zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen besonders dann eingesetzt, wenn prognostische Faktoren, wie großes Tumolvolumen und hoher PSA-Wert auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hindeuten.

2.4.5.2 Knochenszintigraphie und Röntgenaufnahmen

Die Knochenszintigraphie ist derzeit die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen. Die MRT ist sensitiver als die Szintigraphie, wird aber auf Grund des hohen Aufwands, ebenso wie konventionelle Röntgenaufnahmen, nur zur Abklärung suspekter Befunde verwendet. [3]

Der Nachweis von Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie erfolgt in Form der Detektion eines lokal gesteigerten Stoffwechsels durch knochenaffine Radionukleotide.

2.4.6 Tumorklassifizierung („Staging“)

Um eine stadiengerechte Bewertung der Prognose und Entscheidung der Therapie möglich zu machen, ist eine genaue Tumorklassifizierung nötig. Die wichtigsten beiden Klassifikationen sind zum einen das TNM-System der UICC („Union International contre le Cancer“), welches seit 1987 international eingesetzt wird (siehe Tab.) und zuletzt 2002 modifiziert wurde [3] und das v.a. in den USA immer noch gebräuchliche ABCD-System der „American Joint Commission“. Da im Rahmen dieser Arbeit noch mit dem TNM-System der UICC von 1997 gearbeitet wurde, wird auch dieses im Folgenden dargestellt:

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 illiacae 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	Inzidentell, 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 Therapie:

Bei der Therapieentscheidung im Rahmen der Behandlung des Prostatakarzinoms, sollten mehrere Faktoren beachtet werden [3]:

- **Prognose:** wichtig hierbei sind u.a. das klinische Stadium , der PSA-Wert und der Gleason-Score
- **Lebenserwartung und Komorbidität**
- Der **Therapiewunsch** des informierten Patienten
- Die **Erfahrung** des Urologen

Je nach Stadium der Erkrankung, sowie Alter und Zustand des Patienten, wird eine kurative, palliative oder abwartende Strategie geführt.

Eine kurative Behandlung ist nur dann angebracht, wenn es sich um ein lokal begrenztes Karzinom der Prostata handelt, der Gesundheitszustand des Patienten die Behandlung zulässt und die Lebenserwartung des Patienten noch mindestens 10 Jahre beträgt.

Ist die Erkrankung bereits fortgeschritten und somit eine potentielle Heilung nicht mehr möglich, wird auf palliative Therapieformen zurückgegriffen, deren Ziel die Verbesserung der Lebensqualität, bei gleichzeitiger Verlangsamung der Tumorprogression, ist.

In speziellen Fällen wird auch eine so genannte abwartende („watch and wait“-) Strategie angewandt. Diese ist nur bei Patienten mit klinisch nicht signifikanten Mikrokarzinomen angezeigt. Jedoch ist hier eine gewissenhafte und engmaschige Verlaufskontrolle obligat.

Die Therapieformen für alle Stadien der Erkrankung vorzustellen, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Da in unserer Studie nur Patienten aufgenommen wurden, die sich im Rahmen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, werde ich zum Ende dieser Einleitung nur noch auf diese Behandlungsform eingehen.

Ergänzend möchte ich hinzufügen, dass neben der radikalen Prostatektomie noch weitere kurative Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen [25]:

- **perkutane Strahlentherapie**
- **Brachytherapie**
-

Als palliative Behandlungsmethoden stehen noch zur Verfügung:

- **Hormontherapie**
- **abwartende sog. „Wait-and-see-Strategie“** (nur bestimmte Stadien)

2.4.7.1 Die radikale Prostatektomie

Das operative Standardverfahren des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, bei einer Lebenserwartung des Patienten von mindestens 10 Jahren, ist die radikale Prostatektomie. [62]

Die perineale radikale Prostatektomie wurde von Hugh Hampton Young im Jahre 1904 eingeführt. Es sollte anschließend noch gut 40 Jahre dauern, bis Millin 1945 erstmalig die Prostatektomie retropubisch durchführte. Diese Technik wird auch heute noch bevorzugt, da sie den Vorteil hat, simultan eine pelvine Lymphadenektomie durchzuführen. [2]

Durch ständige Verbesserung der Operationstechniken, v.a. der Einführung der nerv- und potenzehaltenden Operationstechniken durch Walsh, Donker et al. [60], hat die radikale Prostatektomie stark an Bedeutung gewonnen.

Technik der radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP):

Ausgehend von einer medianen Unterbauchinzision wird im Anschluß an eine Lymphadenektomie, die auf die Fossa obturatoria begrenzt bleibt, die Prostata mitsamt den Samenblasen, den Ampullen der Ductus efferentes und einer Manschette des Blasenhalbes entfernt. Die Ligg. Puboprostatica werden nur partiell durchtrennt, um ohne Absinken der intrapelvinen Urethra eine zuverlässigere Kontinenz zu erreichen. Eine Erhaltung des neurovaskulären Bündels, welches dorsolateral der Prostata verläuft, ist dann möglich, wenn Apex und Basis der Prostata nicht betroffen sind und kein Verdacht auf Kapselinfiltration oder perineurale Invasion gegeben ist. Man spricht dann von nervschonendem Operieren. Bei Tumorfreiheit der Prostatabasis kann außerdem auch der Blasenhalbes geschont werden. [3]

Laparoskopische radikale Prostatektomie als zukunftssträchtige OP-Variante:

Die radikale Prostatektomie mittels Laparoskopie wurde 1999 eingeführt. Geringere Invasivität des Eingriffs, kürzere Klinikaufenthalte, niedrige Komplikationsraten und niedrigerer Blutverlust, machen die laparoskopische radikale Prostatektomie zu einer interessanten und zukunftssträchtigen Variante. Da bisher nur Nachbeobachtungszeiträume von maximal 2-3 Jahren zur Verfügung stehen, bleibt abzuwarten, ob sich diese Op-Technik durchsetzen wird. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass funktionelle und onkologische Resultate vergleichbar zum offenen Eingriff sind. [54]

Als Nachteile sind zu nennen:

- **relativ lange Lernkurve**
- **längere Operationszeit**
- **höhere Kosten der Ausstattung**

Ergebnisse der radikalen Prostatektomie:

Die onkologische Sicherheit der perinealen und retropubischen Operation ist bei Nachsorgeintervallen von >10 Jahren vergleichbar. [45]

Die Studien zahlreicher Arbeitsgruppen zeigten die Effektivität der radikalen Prostatektomie. Zincke et al. [63] berichten über eine tumorspezifische Überlebensrate von 90 % nach 10 Jahren und 82 % nach 15 Jahren. Zur Festlegung des Therapieerfolges wird meist das rezidivfreie Überleben, das definiert ist

durch einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze und dem Fehlen eines klinischen Progresses, verwendet. Je nach Patientenkollektiv liegen die rezidivfreien Überlebensraten 5 und 10 Jahre nach der Operation bei 77 - 83 %. [25]

2.4.7.2 Neoadjuvante Hormontherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom

Die Hormontherapie allein zählt nicht zu den primär kurativen Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms. Da sie aber u.a. mit der radikalen Prostatektomie kombiniert werden kann und so einen kurativen Ansatz liefert, soll sie hier kurz erwähnt werden.

Die neoadjuvante Hormontherapie erfolgt zeitlich gesehen vor der radikalen Prostatektomie und hat zum Ziel, durch Androgenentzug der Tumorzellen eine Progression des lokal fortgeschrittenen, aber noch nicht metastasierten Karzinoms zu verhindern. Außerdem soll die Tumormasse verringert werden, um so ein „Down-Staging“ zu erreichen.

Dazu gibt es zwei Möglichkeiten:

1. **Einfache Androgenblockade:** Durch die Gabe von LHRH-Analoga kommt es zur medikamentösen Kastration. Die im männlichen Hoden gebildeten Androgen werden ausgeschaltet, wodurch der Spiegel des peripher zirkulierenden Testosterons um ca. 90 - 95 % abgesenkt wird.
2. **Komplette Androgenblockade:** Durch Gabe von Antiandrogenen und damit Ausschaltung der Steroidrezeptoren in der Tumorzelle wird zusätzlich auch noch die Androgenproduktion in der Nebennierenrinde gehemmt.

B. Material und Methode

1. Ziel der Arbeit:

Ziel der vorliegende Arbeit ist es, Risikogruppen eines PSA-Rezidives beim lokalisierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie, retrospektiv am Patientengut der Urologischen Klinik der Technischen Universität München, zu identifizieren.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wird auch geprüft, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den ausgewählten Parametern, welche im Laufe der Arbeit noch vorgestellt werden und den Ereignissen: „Lokalrezidiv“, „Metastasen“, „Tod“ und „Tod durch Prostata-Ca“, gibt!

2. Datenmaterial und Patientengut:

Das Datenmaterial der vorliegenden Arbeit stammt vom Patientengut der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München!

Es handelt sich dabei um die Daten von 1355 Männern mit manifestem Prostatakarzinom, die sich im Zeitraum von 1984 bis 2001 einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben.

Die Daten stammen aus den präoperativen Untersuchungsbefunden, den Operationsprotokollen, den postoperativen Patientenunterlagen, die während des stationären Aufenthaltes angelegt wurden, sowie aus der histologischen Beurteilung durch die Pathologen!

Unsere Datenbank wurde im Rahmen von ärztlichen Nachsorgeuntersuchungen, sowie durch telephonische Befragungen der Patienten und/oder ihrer Urologen ergänzt!

Insgesamt war es bei 1036 Patienten möglich, Informationen über den Verlauf der Krankheit zu erfahren!

Bei rund 319 Männern war es nicht möglich Informationen über den Krankheitsverlauf zu gewinnen, da sich die Patienten einerseits nicht im RdI zur Nachsorge vorstellten und andererseits telephonisch nicht zu erreichen waren!

Zum Zeitpunkt der Datenerhebungen waren 103 Patienten verstorben, davon 24 Patienten an den Folgen des Prostatakarzinoms! Bei 37 Patienten waren bereits Metastasen diagnostiziert!

Größtes Augenmerk im Rahmen dieser Arbeit liegt aber auf einer Gruppe von 185 Männern, die zum Zeitpunkt des Follow-Up ein PSA-Rezidiv zeigte (vgl. Tabelle 9)!

Tabelle 9: Stand bzw. Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow up

Follow up	n
NED	1036
PSA-Rezidiv	185
Lokalrezidiv	25
Metastasen	37
Tod	79
Tod durch Prostata-Ca	24
missing	319

3. Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung bildet den Ergebnisteil dieser Arbeit! Es handelt sich dabei einerseits um eine deskriptive Statistik und zum anderen um eine vergleichende Statistik, die mit dem Software Paket SPSS 11.0 für Windows erstellt wurden.

Die vergleichende Statistik setzt sich aus univariaten (Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Tests) und multivariaten Analysen (Cox-Analysen) zusammen! Mehr dazu im entsprechenden Kapitel!

Die Vorstellung der in dieser Arbeit verwendeten Parameter erfolgt durch eine deskriptive Statistik, welche mit dem Programm SPSS 11.5 für Windows erstellt wurde! Diese deskriptive Statistik enthält den Minimal-, Maximal- und den Mittelwert, sowie den Median und die prozentuale Verteilung der einzelnen Befundergebnisse der jeweiligen Parameter bezogen auf das Gesamtkollektiv des gesammelten Patientenguts, sowie um Häufigkeitsverteilungen bei nominalen Datenreihen!

Entstanden ist der Statistikteil in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München.

C. Ergebnisteil:

I. Erfasste Patientendaten:

Zu Beginn des Ergebnisteils möchte ich die erhobenen Patientendaten in Form einer deskriptiven Statistik vorstellen, indem ich auf die Anzahl, die Minimal-, Maximal-, Mittel- und Medianwerte der einzelnen Parameter für das Gesamtkollektiv eingehen werde!

Handelt es sich bei einzelnen Parametern um nominale Datenreihen, so werden jeweils Anzahl und Prozent der Patientendaten angegeben.

I.1 Alter der Patienten

Von den 1355 in die Studie aufgenommenen Männern konnte von 1354 Patienten das Alter ermittelt werden. So liegt das Durchschnittsalter aller Patienten bei 64,72 Jahren, der Median bei 65 (vgl. Tab. 10)!

Tab. 10: Altersvergleich der Patienten in Jahren

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

I.2 Jahrgang der Operation

Die in dieser Arbeit gesammelten Daten stammen von Patienten, die sich zwischen 1984 und 2001 im RdI einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben! Um mögliche Änderungen der Prognose durch Änderungen der Operationstechnik im Laufe der Zeit zu erfassen und um die Datenmenge überschaubar zu halten, habe ich die Operationsjahrgänge in 5 Gruppen eingeteilt (vgl. Tab. 11)!

Prozentual die größte Gruppe mit 46 % bilden die zwischen 1995 und 1999 operierten Patienten, gefolgt von der Periode zwischen 2000 und 2001 mit 22% der Operierten! Der Rest verteilt sich wie folgt: 5% auf die Jahre 1984 bis 1989, 13% auf die Zeitspanne zwischen 1990 und 1992, sowie 14% auf die Jahre 1993 bis 1994!

Tab. 11: Prozentuale Verteilung der Operationsjahrgänge

	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%

I.3 PSA-Wert bei Diagnose bzw. präoperativ

Insgesamt konnte von 1076 Patienten der PSA-Wert bei Diagnose ermittelt werden. Dieser lag im Durchschnitt bei 15,509 ng/ml, während der Median bei 9,40 ng/ml lag (vgl. Tab. 12)!

Tab. 12: PSA-Werte des Gesamtkollektivs bei Diagnose in ng/ml

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

Der präoperative PSA-Wert konnte dagegen bei rund 1284 Patienten bestimmt werden und zeigte einen Mittelwert von 12,544 ng/ml, sowie einen Median von 8,60 ng/ml (siehe Tab. 13)!

Tab. 13: Präoperative PSA-Werte des Gesamtkollektivs in ng/ml

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

I.4 Digitale rektale Untersuchung

Insgesamt konnten von 1263 Patienten die Daten der digital rektalen Untersuchung erhoben werden! Die Einteilung erfolgt in einen nicht suspekten, einen fraglich suspekten und schließlich in einen suspekten Tastbefund! So fand sich bei 328 (24,2%) Männern ein nicht suspekter-, bei 153 (11,3%) Männern ein fraglich suspekter- und bei 782 (57,7%) Patienten ein suspekter Tastbefund (vgl. Tab. 14)!

Tab. 14: Prozentuale Verteilung des digital-rektalen Tastbefundes

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

I.5 Transurethrale Sonographie (TRUS)

Bei 1214 Männern fanden sich Aufzeichnungen über die transurethrale Sonographie, die analog zur digital rektalen Untersuchung in einen nicht suspekten, einen fraglich suspekten und in einen suspekten Befund eingeteilt wird! Dabei zeigten 220 (16,2%) Patienten einen nicht suspekten, 157 (11,6%) Patienten einen fraglich suspekten und 837 (61,8%) Männer einen suspekten Schall (vgl. Tab. 15)!

Tab. 15: Prozentuale Verteilung des TRUS-Befundes

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

I.6 Vorbehandlung des Patienten

Von den 1355 Patienten konnte nur bei 1044 (77%) eine Aussage darüber gemacht werden, ob sie vorbehandelt wurden oder nicht! Demnach wurden 176 (13%) Männer präoperativ vorbehandelt, im Gegensatz zu 868 (64,1 %) Männern, die keine Vorbehandlung erhalten haben (vgl. Tab. 16)!

Tab. 16: Prozentuale Verteilung vorbehandelter Patienten

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

I.7 Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)

Bei 96 (7,1%) Patienten wurde vor der radikalen Prostatektomie eine transurethrale Resektion der Prostata durchgeführt! Dagegen wurden 1151 Patienten ohne vorherige TURP operiert! In 8% der Fälle konnten diesbezüglich keine Daten gefunden werden (vgl. Tab. 17)!

Tab. 17: Häufigkeit einer transurethralen Resektion der Prostata

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

I.8 Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation AJCC/UICC 1997

Um das pT-Stadium beurteilen zu können, wurde das Operationspräparat durch den Pathologen mikroskopisch untersucht und das Ergebnis nach dem TNM-System AJCC/UICC eingeteilt! Zur Erläuterung der einzelnen Stadien von pT1a bis pT4 siehe Einleitung!

Aufgrund der hohen Signifikanz bezüglich dem PSA-Rezidivs hat sich für diese Arbeit folgende Einteilung bewährt: \leq pT2b (lokal Begrenzt); pT3a (lokal fortgeschritten) und \geq pT3b (Infiltration von Nachbarorganen)!!!

Insgesamt fehlten lediglich von 52 Patienten (3,8%) Daten bezüglich dem pT-Stadium! 811 der Männer (59,9%) lagen im Bereich \leq pT2b! Dagegen zeigten 270 Patienten (19,9%) ein pT3a-Stadium! Ein fortgeschrittener Tumor mit einem pT-Stadium \geq pT3b wurde bei 222 Männern (16,4%) diagnostiziert (vgl. Tab. 18)!

Tab. 18: Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation

	Anzahl d. Fälle:	<= pT2b	pT3a	>= pT3b
Gesamtkollektiv	1303	811	270	222
Prozent	96,2%	59,9%	19,9%	16,4%

I.9 pN-Stadium

Wie bereits in der Einleitung beschrieben erfolgt durch den Pathologen je nach Lymphknotenbefall die Einteilung in eines der folgenden pN-Stadien: pN0, pN1 u. pNx! Auch hier erfolgte die Einteilung nach der TNM-Klassifikation AJCC/UICC 1997! Tab.19 vergleicht die Patientendaten hinsichtlich ihres pN-Stadiums:

Tab. 19: 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%

Bei 49 Patienten (3,6%) waren keine Daten hinsichtlich dem pN-Stadium verfügbar!

I.10 Beurteilung des Schnittrandes des Operationspräparates durch den Pathologen

Das während der Operation gewonnene Präparat wird durch den Pathologen hinsichtlich des Schnittrandes histologisch untersucht! Findet der Pathologe am Absetzungsrand Tumorzellen, spricht man von einer R1-Resektion. Sind dagegen am Resektionsrand des Operationspräparates keine Tumorzellen nachweisbar, so spricht man von einer Resektion „im Gesunden“, bzw. von einer R0-Resektion. Falls es dem Pathologen nicht möglich ist, eine Beurteilung abzugeben, handelt es sich um eine Rx-Resektion. Tab. zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Resektionsergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Tab. 20: Häufigkeitsverteilung der R-Klassifikation hinsichtlich des Absetzungsrandes am Operationspräparat

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

Zu 5% der operierten Männer konnten keine Daten zum Resektionsrand erhoben werden!!!

I.11 „Grading“

Wie in der Einleitung schon angesprochen, erfolgt durch den Pathologen anhand des resezierten Präparates eine Einteilung in verschiedene G-Stadien (G0 – G3)!

Tab. 21: Gegenüberstellung der einzelnen G-Stadien.

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

Von 19 Patienten (1,4%) ist kein „Grading“ bekannt!

I.12 Samenblasenbefall

Vom Pathologen wird auch mikroskopisch geprüft, ob die Samenblasen mit Tumorgewebe infiltriert sind. Die Einteilung erfolgt in -beidseitigen Befall, - linksseitigen oder - rechtsseitigen Befall und in - keinen Befall.

Siehe hierzu Tab. 22 !

Tab. 22: Häufigkeitsverteilung des Samenblasenbefalls

	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%

In 5,3% (72 Patienten) der Fälle konnte keine Aussage über den Samenblasenbefall gemacht werden!

I.13 Perineuralscheidenbefall

Neben den Samenblasen werden auch die Perineuralscheiden auf Tumorbefall untersucht. Dabei unterscheidet man einen - minimalen, einen - ausgeprägten oder - keinen Befall durch Tumorzellen (vgl. Tab. 23).

Tab. 23: Häufigkeitsverteilung des Perineuralscheidenbefalls

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

Leider fehlten hier die Daten von 603 (45,5%) Patienten!

I.14 Tumorbefall der Lymphbahnen

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die Tumordinfiltration der Lymphbahnen. Analog zum Befall der Perineuralscheiden unterscheidet der Pathologe in – minimalen, - ausgeprägten und – keinen Befall!

Tab. 24: Häufigkeitsverteilung des Lymphbahnenbefalls

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

Von 568 Patienten (41,9 %) waren keine Daten über den Lymphbahnen-Status zu erheben!

I.15 Sono abdomen

Bei einem Großteil der Patienten fanden sich Informationen über ein abdominales Sonogramm, wobei v.a. die Frage nach einer Ektasie des oberen Harntraktes (OHT) von Interesse war. Tab.25 zeigt diesbezüglich eine Gegenüberstellung der Abdomensonographien!

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der Befunde bei der Abdomensonographie

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

Lediglich bei 126 Männern (9,3%) fanden sich keine Aufzeichnungen mehr darüber, ob eine Ektasie des OHT vorlag, oder nicht!

I.16 Ermitteltes Gewicht der Prostata beim Transurethralen Schall

Vor der Operation wird das Gewicht der Prostata bei der transurethralen Sonographie (TRUS) ermittelt.

Tab.26 gibt Aufschluss über den Mittelwert, den Median, sowie den Maximal- und den Minimalwert!

Tab. 26: Gewicht der Prostata bei der TRUS

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

Von 208 Patienten fehlten die Daten der TRUS und spielten somit bei der Berechnung von Median, Mittel-, Minimal- und Maximalwert keine Rolle.

I.17 Anhand des Operationspräparates ermitteltes Prostatagewicht

Das bei der Operation gewonnene Resektat wird im Anschluss an die Operation gewogen und so noch mal das Gewicht der Prostata bestimmt. Tab.27 zeigt eine Gegenüberstellung von Median, Mittel-, Minimal- und Maximalwert.

Tab. 27: Operationsgewicht der Prostata

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

Bei 198 Patienten waren keine Aufzeichnungen über das Operationsgewicht zu finden.

I.18 Histopathologische Klassifizierung nach Gleason

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, werden die bei der Stanzbiopsie bzw. Sextantenbiopsie gewonnen Proben aus der Prostata histopathologisch untersucht. Die Einteilung nach Gleason beurteilt eine primäre und eine sekundäre Differenzierung (Gleason I und Gleason II) der Prostata Drüsen, die je in 5 Grade eingeteilt wird (1 – 5)! Die beiden gewonnenen Grade werden schließlich addiert und man erhält den Gleason-Score (2 – 10).

Die folgenden Tabellen geben die Häufigkeitsverteilungen für Gleason Grad und Gleason score, je nach Probengewinnung (Stanzbiopsie, Feinnadelpunktion, Sextantenbiopsie), für das Gesamtkollektiv an!

Tab. 28: Häufigkeitsverteilung Histo Gleason I

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

Tab. 29: Häufigkeitsverteilung Histo Gleason II

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

Tab. 30: Häufigkeitsverteilung Histo Gleason Score

	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

Tab. 31: Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason 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. 32: Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason 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. 33: 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. 34: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason 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. 35: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason 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. 36: 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

Zusätzlich wurde der jeweils schlechteste Wert des Gleason Grades (also der höchste Gleason Grad) sowohl für das Resektionspräparat, als auch für die Stanzbiopsie, statistisch festgehalten, um zu sehen, ob diese Parameter eine Auswirkung auf die spätere Prognose der Erkrankung haben!

Die Tabellen 37 und 38 zeigen die Häufigkeitsverteilung des jeweils schlechtesten Gleason Grades:

Tab. 37: Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad schlechtesten

	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%

Tab. 38: Häufigkeitsverteilung Histo Gleason Grad schlechtesten

	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%

I.19 Anzahl positiver Stanzbiopsien bei der Prostata-Stanzbiopsie und bei der systematischen Sextantenbiopsie

Für die Patienten, die sich einer Biopsie der Prostata (Stanzbiopsie bzw. Sextantenbiopsie) unterzogen haben, wurde die Anzahl der Stanzbiopsien errechnet, in welchen Tumorzellen nachweisbar waren. Bei 384 Patienten des Gesamtkollektivs fanden sich Unterlagen über eine Stanzbiopsie, bei der gewöhnlich 10 Stanzbiopsien entnommen werden. Im Durchschnitt waren hierbei 2,58 positiv!

Bei 382 Männern lagen die Werte einer systematischen Sextantenbiopsie vor. Demnach waren durchschnittlich 2,27 der 6 entnommenen Stanzbiopsien positiv.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzbiopsien:

Tab. 39: Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzbiopsien bei der Stanzbiopsie

Anzahl der positiven Stanzbiopsien	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. 40: Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzes bei der Sextantenbiopsie

Anzahl der positiven Stanzes	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%

I.20 Höhe der Probenentnahme bei der Sextantenbiopsie

Neben dem Gleason grade und der Anzahl der positiven Stanzes gibt man bei der Sextantenbiopsie auch noch die Region der Prostata an, aus der die Stanzbiopsien stammen (zur Einteilung der Prostata in ihre einzelnen Regionen siehe auch Punkt I.2 der Einleitung)!

Zur statistischen Auswertung wurde folgende Einteilung vorgenommen: „apikal“, „basal“, „zentral“, „gesamte Prostata“ und „fehlend“! Eine Gegenüberstellung der einzelnen Punktionsorte bezogen auf das Gesamtkollektiv findet sich in Tab.: 41!

Tab. 41: 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%

I.21 PSA-Density bei Diagnose und präoperativ

Unter der PSA-Density versteht man den Quotienten aus PSA-Konzentration und dem Prostatavolumen, das einerseits mittels der transrektalen Sonographie (TRUS) und andererseits anhand des Operationspräparates bestimmt wurde. So erhält man insgesamt vier Werte => Quotient aus:

- PSA-Konzentration bei Diagnose und dem TRUS-Gewicht
- PSA-Konzentration bei Diagnose und dem Operationsgewicht
- PSA-Konzentration präoperativ und dem TRUS-Gewicht
- PSA-Konzentration präoperativ und dem Operationsgewicht

➔ ein Wert von mehr als 0,15 ng/ml PSA pro ccm Prostatavolumen weist auf ein mögliches Prostatakarzinom hin!

Die folgenden Tabellen geben jeweils den Minimal-, Maximal- und den Mittelwert, sowie den Median für die PSA-Density an:

Tab. 42: PSA-Density bei Diagnose/TRUS-Gewicht:

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

Tab. 43: PSA-Density präoperativ/TRUS-Gewicht:

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

Von 208 Patienten (15,4%) konnten hierzu keine Daten erhoben werden!

Tab. 44: PSA-Density bei Diagnose/OP-Gewicht:

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

Tab. 45: PSA-Density präoperativ/OP-Gewicht:

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

Von 196 Patienten (14,5%) waren hierzu keine Daten vorhanden!

I.22 Prostatiscche intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Unter PIN versteht man dysplastische Veränderungen des sekretorischen Epithels in Drüsen und Gangstrukturen der Prostata! Eine sinnvolle Einteilung ist die Unterscheidung in low grade PIN (LGPIN) und high grade PIN (HGPIN). Klinisch ist nur die HGPIN von Bedeutung, da sie statistisch eine häufige Assoziation mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms aufweist!

Tab.46 zeigt die Häufigkeitsverteilung von HGPIN und LGPIN in unserem Patientengut

Tab. 46: Häufigkeitsverteilung von HGPIN und LGPIN:

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

Von 1006 Patienten (74,2%) waren keine Daten über die prostatiscche intraepitheliale Neoplasie (PIN) zu finden!

II. Vergleichende Statistik:

Die vergleichende Statistik wurde mit dem Software Paket SPSS 11.0 für Windows durchgeführt. Die im Kapitel „erfasste Patientendaten“ vorgestellten Parameter wurden zum Teil in einzelne Kategorien gegliedert! Dadurch konnten eine bessere Übersicht der Ergebnisse und überschaubarere Graphiken erreicht werden.

Die mittels „Kaplan-Meier Überlebensraten“ und „Log-Rank-Tests“ durchgeführten univariaten Analysen versuchen im ersten Schritt einen signifikanten Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern und den in der Tabelle dargestellten Ereignissen, insbesondere dem PSA-Rezidiv, herauszufiltern!

Die in Form von „COX-Analysen“ durchgeführten multivariaten Analysen suchen in einem zweiten Schritt eine Gruppe signifikanter Parameter, die im Kollektiv eine Prognose für den postoperativen Verlauf der Erkrankung, respektive dem „Ereignis“: PSA-Rezidiv, erlauben!

II.1 Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Tests

In Form einer Kaplan-Meier Überlebensrate wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, in den Progress zu kommen, dargestellt. Dabei stellt die x-Achse die „Eventzeit in Monaten“ dar. Damit ist der Zeitraum zwischen der Operation und dem Auftreten eines Ereignisses gemeint. Handelt es sich bei dem Ereignis um einen „Event“, bedeutet dies, dass der Patient in den Progress gekommen ist, was man auch als „nicht zensiert“ bezeichnet. Ist der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses progressfrei, so bezeichnet man das Ereignis als „zensiert“! Die y-Achse stellt die progressfreie Rate dar, welche den Anteil der Männer in Prozent angibt, die zu diesem Zeitpunkt ohne Progress sind.

Die meisten der Parameter sind in Untergruppen gegliedert, welche in den folgenden Graphiken mit unterschiedlichen Farben dargestellt werden. So lässt sich ein möglicher Unterschied in der Progresswahrscheinlichkeit der einzelnen Untergruppen darstellen.

Die Werte der einzelnen Untergruppen des jeweiligen Parameters werden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Ein p-Wert von $< 0,05$ zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der obersten und der untersten Kurve, bezogen auf die Progresswahrscheinlichkeit und lässt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Parameter und dem Auftreten eines Progresses vermuten.

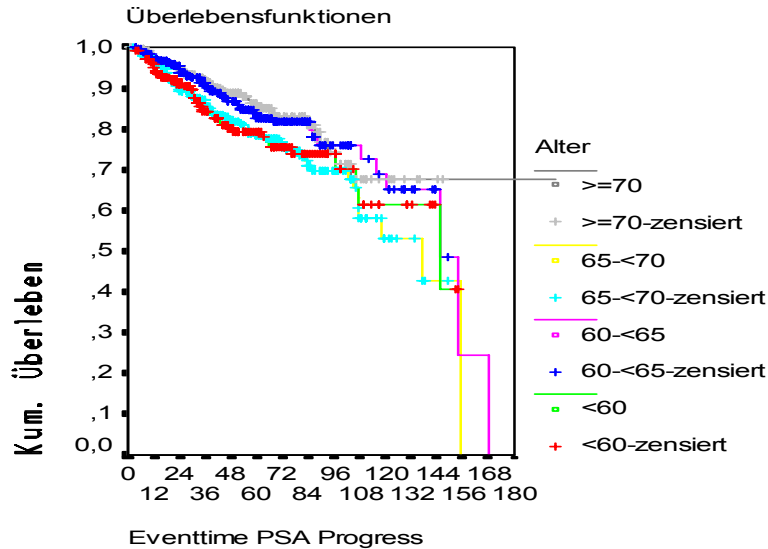
II.1.1. Eventzeit: „PSA-Progress“

Im Folgenden werden die oben vorgestellten Parameter mit der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven verglichen.

- PSA-Progress / Alter

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit in den PSA-Progress zu kommen, mit dem Faktor „Alter des Patienten“:

Abb. 7: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter des Patienten



Alter	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
<60	212	42	79,09	61,23
60 - <65	257	41	82,76	65,00
65 - <70	308	67	78,24	53,18
≥70	259	35	85,18	67,46

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	7,19	3	0,0660

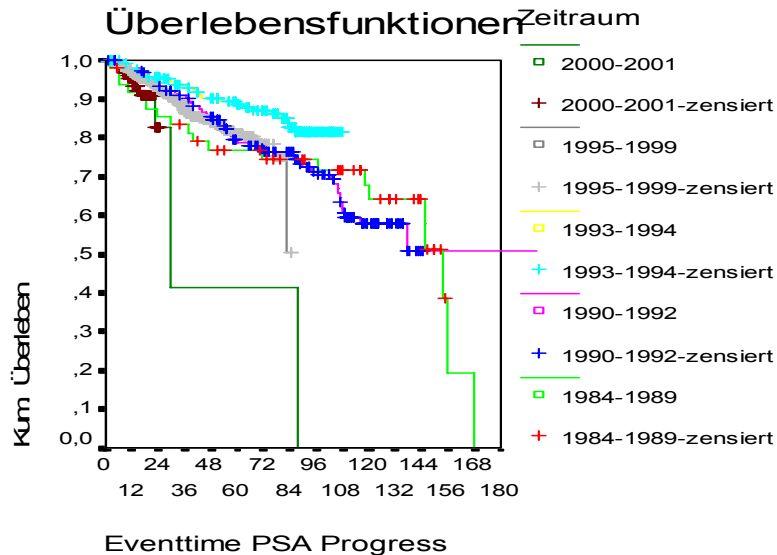
Fazit:

Die Einteilung erfolgte in 4 Untergruppen, wobei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,0660$) der einzelnen Altersgruppen, hinsichtlich eines PSA-Progresses, festzustellen ist! Auch die einzelnen Kurven nehmen einen ähnlichen Verlauf, was ebenfalls gegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu geraten, spricht.

- PSA-Progress / Jahrgang

Für die folgende Gegenüberstellung von PSA-Progress und dem Jahrgang der Operation, wurde der statistisch erfasste Zeitraum zwischen 1989 und 2001 in 5 Gruppen, welche aus folgender Graphik ersichtlich werden, eingeteilt:

Abb. 8: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Datum der Operation



Jahrgang	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1984-1989	49	20	76,90	67,86
1990-1992	158	52	78,66	57,82
1993-1994	172	24	88,71	81,40
1995-1999	524	76	81,29	-
2000-2001	134	13	-	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	12,95	4	0,0115

Wie der p-Wert mit 0,0115 zeigt, besteht zwischen den Untergruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit des PSA-Anstiegs!

Fazit:

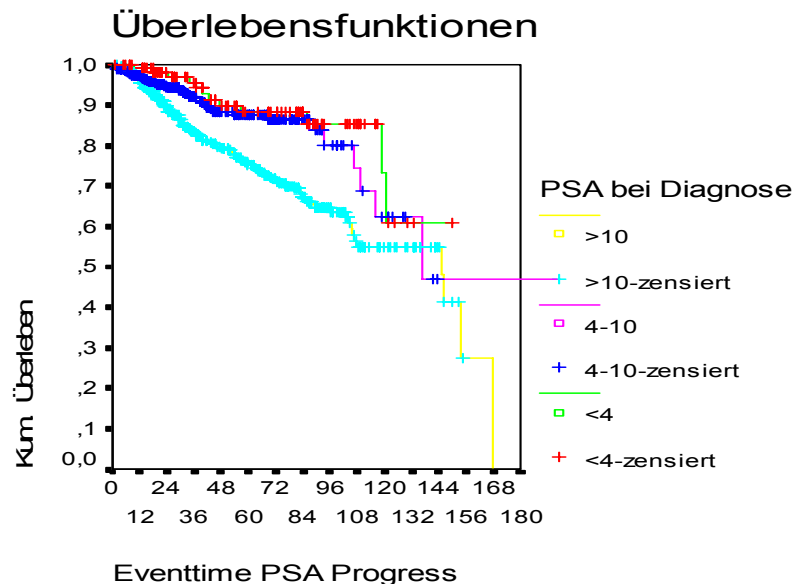
Mit Ausnahme der Jahrgänge zwischen 1995 und 1999 zeigt sich eine Tendenz, wonach die prozentuale Rate progressfreier Patienten mit zunehmendem Alter des Operationsdatums abnimmt. In unserem Kollektiv waren 76,90 % der Patienten nach 5 Jahren progressfrei, deren Operationsdatum zwischen 1984 und 1989 liegt. Dagegen waren 88,71 % der Patienten, die zwischen den Jahren

1993 und 1994 operiert wurden, nach 5 Jahren ohne Progress. Eine Erklärung hierfür könnte die im Laufe der Zeit veränderte und auch verbesserte OP-Technik sein. Für die Patienten, die zwischen den Jahren 2000 und 2001 operiert wurden, stehen die 5- und 10-Jahres-Progressraten noch aus und können deshalb in dieser Arbeit noch nicht herangezogen werden.

- PSA-Progress / PSA bei Diagnose

Der PSA-Wert bei Diagnose wurde in 3 Untergruppen eingeteilt: <4 ng/ml, 4-10 ng/ml und >10 ng/ml! Folgende Kaplan-Meier-Analyse soll herausfinden, ob ein signifikanter Unterschied des PSA-Wertes bei Diagnose, hinsichtlich der kumulativen Progresswahrscheinlichkeit, besteht:

Abb. 9: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose



PSA bei Diagnose	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
<4 ng/ml	118	12	88,21	73,24
4-10 ng/ml	314	35	86,57	62,49
>10 ng/ml	398	108	75,01	55,07

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	19,97	2	< 0,0001

Wie der p-Wert mit < 0,0001 zeigt, besteht zwischen den einzelnen Untergruppen ein signifikanter Unterschied!

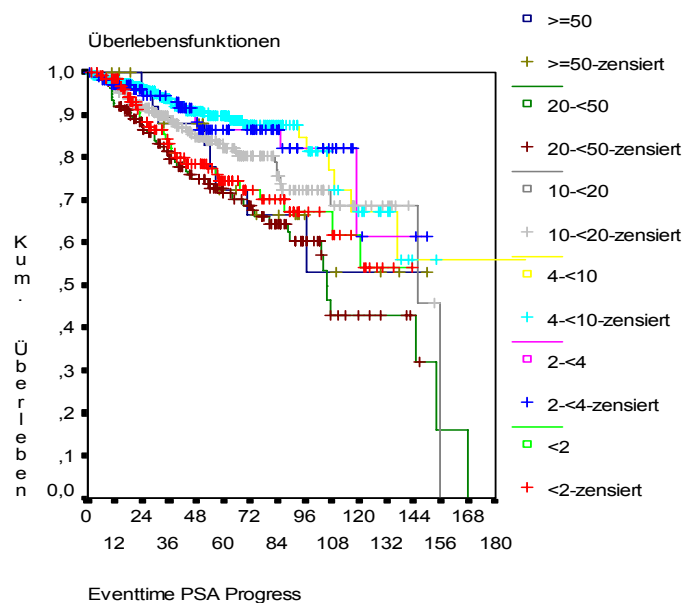
Fazit:

Statistisch gesehen nimmt in unserem Kollektiv der prozentuale Anteil progressfreier Patienten mit steigendem PSA bei Diagnose sowohl nach 5 Jahren, als auch nach 10 Jahren ab. So waren 73,24 % der Patienten, mit einem PSA-Wert < 4 ng/ml, nach 10 Jahren ohne Progress, wohingegen in der Gruppe der Patienten, mit einem PSA > 10 ng/ml, nur noch 55,07 % progressfrei waren.

- PSA-Progress / PSA präoperativ

Die präoperativ gemessenen PSA-Werte wurden sogar in 6 Gruppen eingeteilt: <2 ng/ml, 2-<4 ng/ml, 4-<10 ng/ml, 10-<20 ng/ml, 20-<50 ng/ml u. >=50 ng/ml! Auch hier wurde ein signifikanter Unterschied, mit einem p von ebenfalls 0,0000, festgestellt, was somit auch einen Zusammenhang zwischen den präoperativen PSA-Werten und dem postoperativen PSA-Progress nahe legt, wie die folgende Analyse zeigt:

Abb. 10: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert präoperativ



PSA-Wert präoperativ	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
<2 ng/ml	131	30	74,72	54,22
2-<4 ng/ml	104	12	82,11	61,58
4-<10 ng/ml	353	34	89,73	72,44
10-<20 ng/ml	244	43	82,23	68,59
20-<50 ng/ml	143	49	71,46	42,82
>50 ng/ml	28	8	66,43	53,15

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	29,24	5	< 0,0001

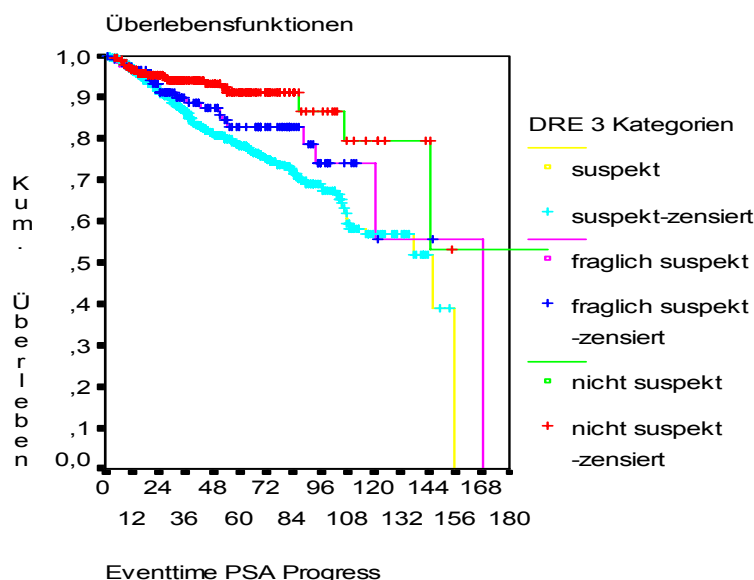
Fazit:

Die höchste kumulative Wahrscheinlichkeit progressfrei zu bleiben, zeigt die Gruppe der Patienten mit einem PSA-Wert zwischen 4 und < 10 ng/ml mit 89,73 % progressfreien Patienten nach 5 Jahren! Auf den ersten Blick überraschend ist die Feststellung, dass die progressfreie Rate in der Gruppe mit einem PSA-Wert < 2 ng/ml mit 74,72 % nach 5 Jahren beinahe so niedrig ist, wie in der Gruppe mit einem PSA-Wert von 20-<50 ng/ml (71,46 %). Ein Erklärungsversuch stellt die Tatsache dar, dass ein Prostatakarzinom mit einem geringen PSA-Anstieg längere Zeit unbemerkt bleibt, im Gegensatz zum Karzinom mit höheren PSA-Werten und somit bei Diagnosestellung häufiger lokal fortgeschrittenes Wachstum vorliegt.

- PSA-Progress / Digital rektale Untersuchung (DRU)

Der Tastbefund bei der digital rektalen Untersuchung gliedert sich in „nicht suspekt“, „fraglich suspekt“ und „suspekt“! Die folgende Analyse soll klären, ob zwischen den einzelnen Befunden bei der DRU, hinsichtlich der PSA-Progresswahrscheinlichkeit, ein signifikanter Unterschied besteht :

Abb. 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom digital-rektalen Untersuchungsbefund



Digital rektale Untersuchung	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
Nicht suspekt	232	19	91,13	79,55
Fraglich suspekt	127	20	82,69	74,12
Suspekt	629	137	78,88	57,04

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	15,06	2	0,0005

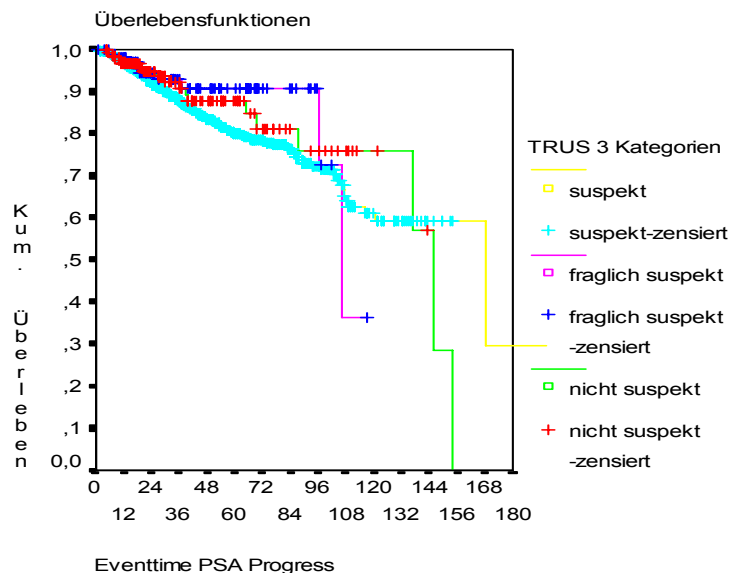
Fazit:

Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,0005. Statistisch gesehen besteht also ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem digital rektalen Tastbefund und der kumulativen Wahrscheinlichkeit des PSA-Progresses. So zeigen die Patienten mit „suspektem“ Tastbefund ein höheres Risiko, in den PSA-Progress zu kommen, als die Patienten mit „nicht suspektem“ Tastbefund. 91,13 % der Patienten in der Gruppe „nicht suspekt“ sind in unserem Kollektiv nach 5 Jahren progressfrei, gegenüber 78,88 % in der Gruppe „suspekt“!!!

- PSA-Progress / Transrektale Sonographie (TRUS)

Ähnlich der digital rektalen Untersuchung, erfolgt die Gliederung bei der TRUS in „nicht suspekt“, „fraglich suspekt“ und „suspekt“! Die folgende Kaplan-Meier-Analyse soll untersuchen, ob zwischen der transrektalen Sonographie und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Abb. 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom transrektalen Sonographiebefund



Transurethrale Sonographie	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
Nicht suspekt	152	18	87,79	75,85
Fraglich suspekt	103	9	90,84	36,34
Suspekt	694	134	79,95	59,21

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	2,23	2	0,3275

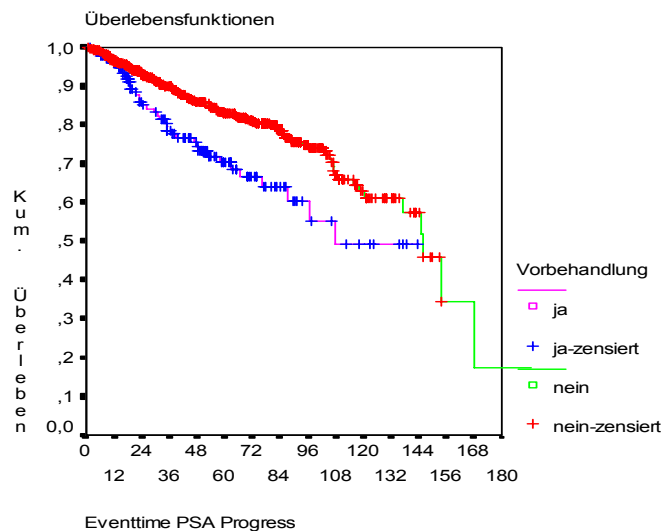
Fazit:

Aus statistischer Sicht besteht bei einem p-Wert von 0,3275 kein signifikanter Zusammenhang. Betrachtet man jedoch die Werte n-progressfreier Patienten in %, so scheint tendenziell bei „nicht suspektem“ Tastbefund die kumulative Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben, höher zu sein (87,79% nach 5 Jahren), als bei Patienten mit „suspektem“ Tastbefund (79,95% nach 5 Jahren)!

- PSA-Progress / Vorbehandlung des Patienten

Die Einteilung erfolgte hier in „vorbehandelt“ und „nicht vorbehandelt“! Die folgende Kaplan-Meier-Analyse vergleicht die Gruppe der vorbehandelten Patienten mit der Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten, hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit, einen PSA-Progress zu erleiden.

Abb. 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Vorbehandlung des Patienten



Vorbehandlung	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
nein	669	122	82,93	61,03
ja	144	39	70,55	49,16

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	10,60	1	0,0011

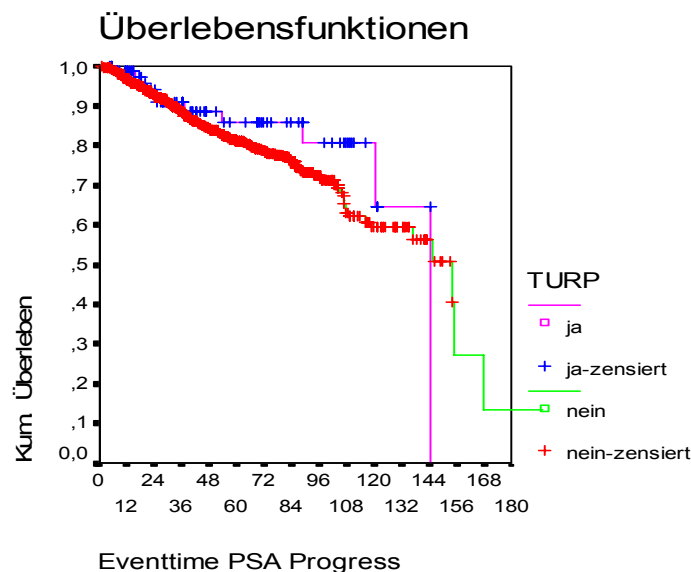
Fazit:

Der Log-Rank-Test ergibt hier einen p-Wert von 0,0011. Statistisch gesehen besteht also hinsichtlich der PSA-Progresswahrscheinlichkeit ein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten und den nicht vorbehandelten Patienten. Dafür spricht sowohl die prozentuale Verteilung der progressfreien Patienten in beiden Gruppen, als auch der steilere Verlauf der Kurve in der Gruppe der Patienten, die eine Vorbehandlung erhalten haben. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben, in der Gruppe der Patienten, die ohne Vorbehandlung operiert wurden, größer.

- PSA-Progress / Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)

Nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten wurde vor der Operation eine TURP vorgenommen. Die nächste Analyse soll einen möglichen signifikanten Zusammenhang zwischen einer präoperativ erfolgten TURP und der kumulativen Wahrscheinlichkeit des PSA-Progresses nachweisen oder ausschließen:

Abb. 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit einer präoperativen TURP



TURP	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
nein	897	166	80,95	59,34
ja	80	11	85,95	64,46

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,06	1	0,3031

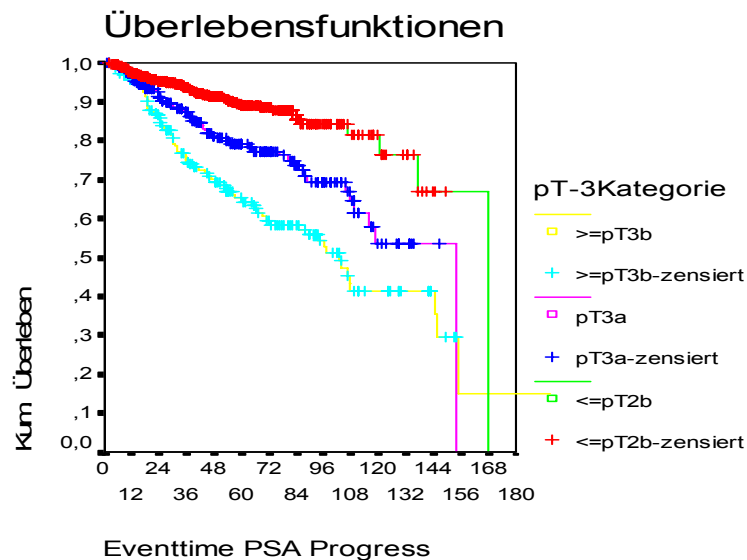
Fazit:

Der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,3031 spricht gegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer präoperativ durchgeführten TURP und der kumulativen Progresswahrscheinlichkeit. Tendenziell scheint die Progressfreiheit in der Gruppe mit TURP mit 85,95 % nach 5 Jahren höher zu sein, als in der Gruppe ohne TURP, mit 80,95 % nach 5 Jahren.

- PSA-Progress / pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation

Wie oben schon beschrieben, hat sich die Einteilung in folgende 3 Untergruppen bewährt: „ \leq pT2b“, „pT3a“ und „ \geq pT3b“! Folgende Kurve zeigt die kumulative Wahrscheinlichkeit dieser Untergruppen, in den PSA-Progress zu kommen:

Abb. 15: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium



pT-Stadium	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
\leq pT2b	608	55	89,00	81,34
pT3a	227	52	79,08	53,45
\geq pT3b	182	74	64,33	41,45

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	53,35	2	$< 0,0001$

Bei einem p-Wert von $< 0,0001$ ist bezüglich der progressfreien Raten ein signifikanter Unterschied zwischen den pT-Stadien zu sehen.

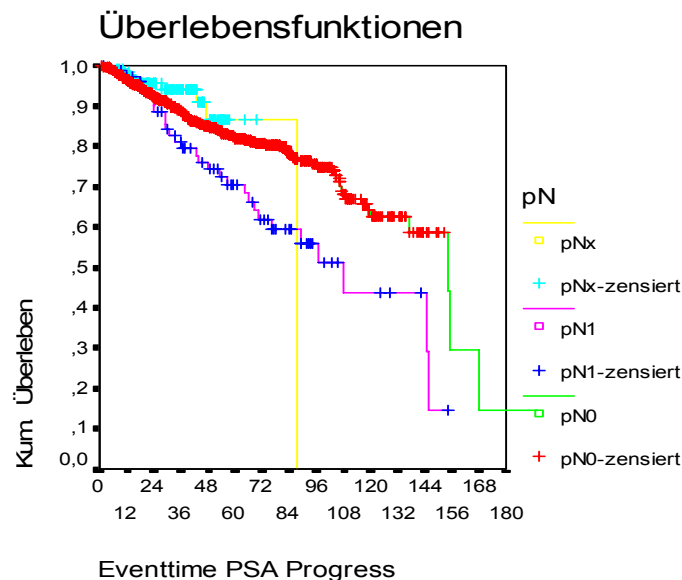
Fazit:

Je geringer das pT-Stadium ist, desto höher ist die kumulative Wahrscheinlichkeit, nicht in den PSA-Progress zu kommen. Während 89,00 % der Patienten mit einem pT-Stadium \leq pT2b nach 5 Jahren progressfrei sind, sind es im Stadium pT3a nur noch 79,08 % und im Kollektiv mit einem pT-Stadium \geq pT3b letztlich nur noch 64,33 %!

- PSA-Progress / pN-Stadium

Folgende Graphik soll klären, ob ein Befall der Lymphknoten mit Tumorzellen die Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, beeinflusst! Wie schon in der vergleichenden Statistik beschrieben, unterscheidet man die pN-Stadien nach UICC: „pN0“, „pN1“ und „pNx“.

Abb. 16: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium



pN-Stadium	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
pN0	823	144	82,04	64,06
pN1	76	29	70,57	43,71
pNx	121	9	86,57	0,00

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	12,65	2	0,0018

Wie der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,0018 zeigt, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den pN-Stadien und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

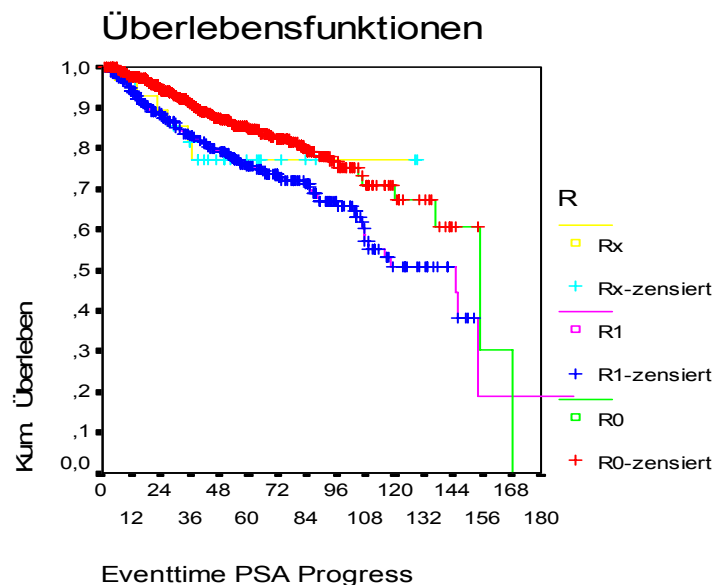
Fazit:

V.a. der Vergleich zwischen der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen (pN=1) und der Gruppe ohne Lymphknotenbefall (pN=0) lohnt sich: Die progressfreie Rate nach 5 Jahren bei Patienten ohne Lymphknotenbefall ist mit 82,04 % deutlich höher, als die Rate bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (70,57 %), was sich auch im unterschiedlich steilen Verlauf der Kurven wieder spiegelt!

- PSA-Progress / histologische Schnittländer (R-Klassifikation)

Die vom Pathologen beurteilten Schnittländer des Operationspräparates werden, wie oben beschrieben, in drei Kategorien eingeteilt: „R0“, „R1“ und „Rx“! Die folgende Kaplan-Meier-Analyse untersucht einen möglichen Zusammenhang der Schnittländer mit der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

Abb. 17: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der R-Klassifikation



pR-Stadium	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
pR0	677	89	84,51	70,92
pR1	303	87	75,40	50,89
pRx	30	6	77,33	77,33

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	12,56	2	0,0019

Auch hier zeigt das Ergebnis des Log-Rank-Tests mit einem p-Wert von 0,0019 einen signifikanten Unterschied zwischen den histologisch festgestellten

Schnittträndern und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen

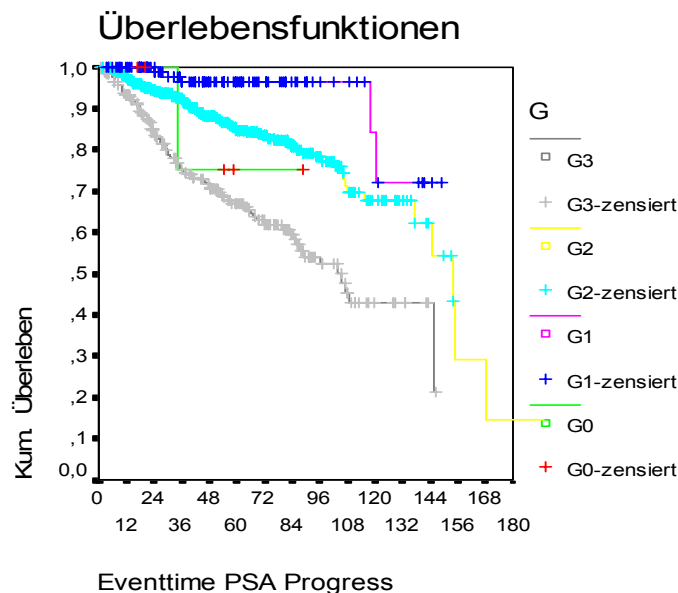
Fazit:

Zeigte sich im Operationspräparat ein tumorfreier Schnitttrand (R0), so war der Prozentsatz an progressfreien Patienten mit 70,92 % nach 10 Jahren deutlich höher als bei der Gruppe von Patienten, deren Operationspräparat einen positiven Schnitttrand (R1) zeigte. Hier lag der Prozentsatz an progressfreien Patienten nach 10 Jahren bei „nur“ noch 50,89 %.

- PSA-Progress / Grading

Im folgenden wird untersucht, ob das durch den Pathologen bestimmte Grading einen Einfluss auf die kumulative Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, hat.

Abb. 18: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading



Grading	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
G1	116	5	96,29	84,25
G2	666	93	84,65	67,65
G3	241	83	66,92	42,72

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	58,65	3	< 0,0001

Der Log-Rank-Test zeigt auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen dem vom Pathologen bestimmten „Grading-Stadium“ und dem postoperativen PSA-Progress. Der p-Wert beträgt hier < 0,0001!

Da G0 Prostatapräparate ohne Residualtumor in der Histologie sind, haben wir diese Kategorie in unserer Auswertung nicht berücksichtigt.

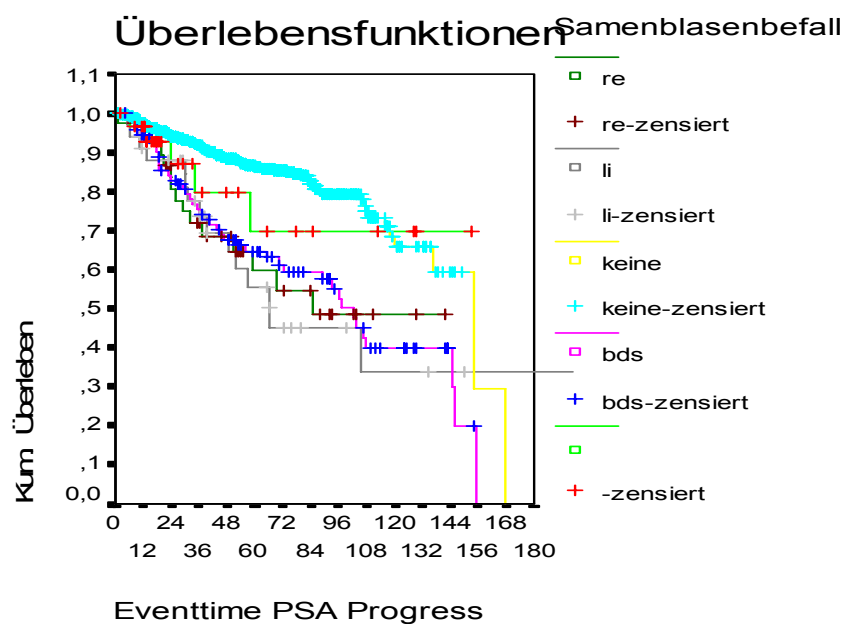
Fazit:

Mit Ausnahme des Stadium G0, zeigt sich ab dem Stadium G1 bei zunehmendem „G“ eine Abnahme der kumulativen Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben. Während in der Gruppe mit einem Grading „G1“ noch 84,25 % der Patienten nach 10 Jahren progressfrei blieben, waren es in der Gruppe mit einem Grading „G3“ nur noch 42,72 % der Patienten.

- PSA-Progress / Samenblasenbefall

In der folgenden Kaplan-Meier-Analyse wird geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Befall der Samenblasen und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, besteht.

Abb. 19: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Samenblasenbefall



Samenblasenbefall	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
beidseits	93	43	64,68	39,73
kein	837	106	86,22	68,51
links	36	16	55,49	33,63
rechts	40	15	59,69	48,63

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	49,63	3	< 0,0001

Wie der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von $< 0,0001$ zeigt, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Befall der Samenblasen und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

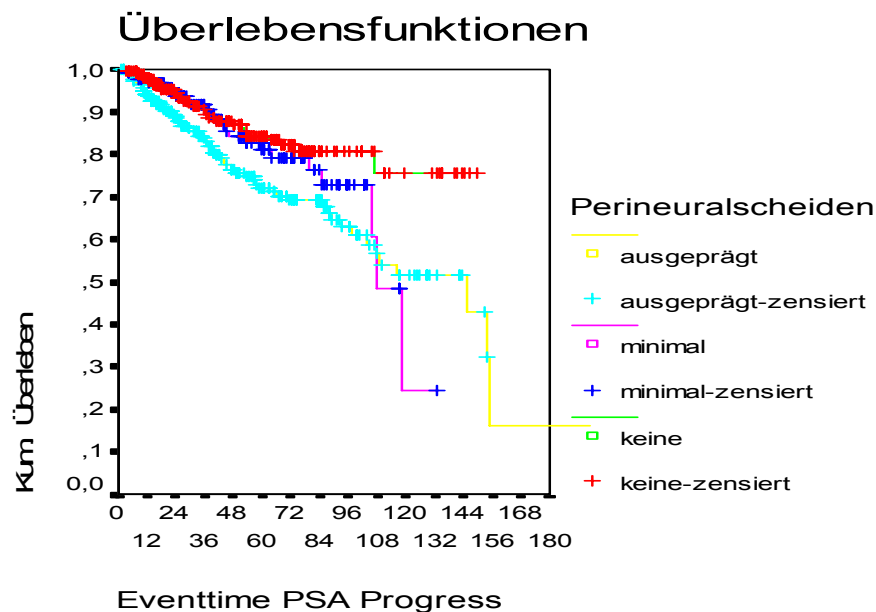
Fazit:

Sowohl die einzelnen Kurven in der Graphik, als auch die Prozentzahlen progressfreier Patienten in den einzelnen Gruppen sprechen für ein deutlich höheres Risiko, in den PSA-Progress zu kommen, sobald die Samenblasen befallen sind (64,68 % progressfreie Patienten nach 5 Jahren bei beidseitigem Befall im Gegensatz zu 86,22 % progressfreien Patienten bei fehlendem Samenblasenbefall).

- PSA-Progress / Perineuralscheidenbefall

Wie oben bereits beschrieben, unterscheidet man in dieser Kategorie 3 Untergruppen: „keinen“, „minimalen“ und „ausgeprägten“ Befall der Perineuralscheiden. Folgende Kaplan-Meier-Analyse soll den möglichen Zusammenhang zwischen Tumorbefall der Perineuralscheiden und dem postoperativen PSA-Progress untersuchen.

Abb. 20: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall



Befall der Perineuralscheiden	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
kein	231	29	84,39	75,63
minimal	122	23	81,00	24,30
ausgeprägt	227	64	72,11	51,47

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	9,48	2	0,0087

Statistisch gesehen besteht hinsichtlich des PSA-Progresses zwischen den Ausprägungen des Perineuralscheidenbefalls ein signifikanter Unterschied. Der ermittelte p-Wert beträgt 0,0087!

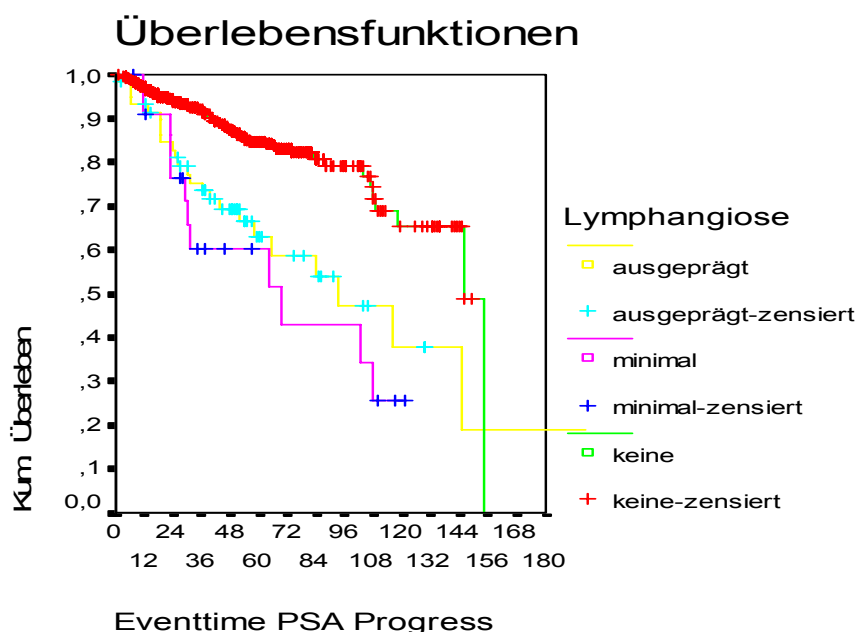
Fazit:

Mit zunehmender Ausprägung des Tumorbefalls der Perineuralscheiden scheint der Prozentsatz der progressfreien Patienten zu sinken, was v.a. nach 5 Jahren zu sehen ist. In unserem Kollektiv waren 84,39 % der Patienten, deren Perineuralscheiden keinen Befall zeigten, nach 5 Jahren progressfrei. Wie schon die steiler abfallende Kurve in der Gruppe der Patienten mit ausgeprägtem Perineuralscheidenbefall zeigt, waren hier nur noch 72,11 % progressfrei.

- PSA-Progress / Lymphangiome

Die Einteilung erfolgt auch hier in „keine“, „minimale“ und „ausgeprägte“ Lymphangiome. Folgende Analyse soll den Einfluss einer evtl. vorhandenen Lymphangiome auf den PSA-Progress untersuchen.

Abb. 21: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von einer Lymphangiome



Lymphangiome	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
keine	489	65	84,79	65,34
minimale	23	12	60,15	25,78
ausgeprägte	60	25	62,92	37,68

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	30,53	2	< 0,0001

Das Ergebnis des Log-Rank-Tests mit einem p-Wert von $< 0,0001$ legt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Lymphangiose und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, nahe.

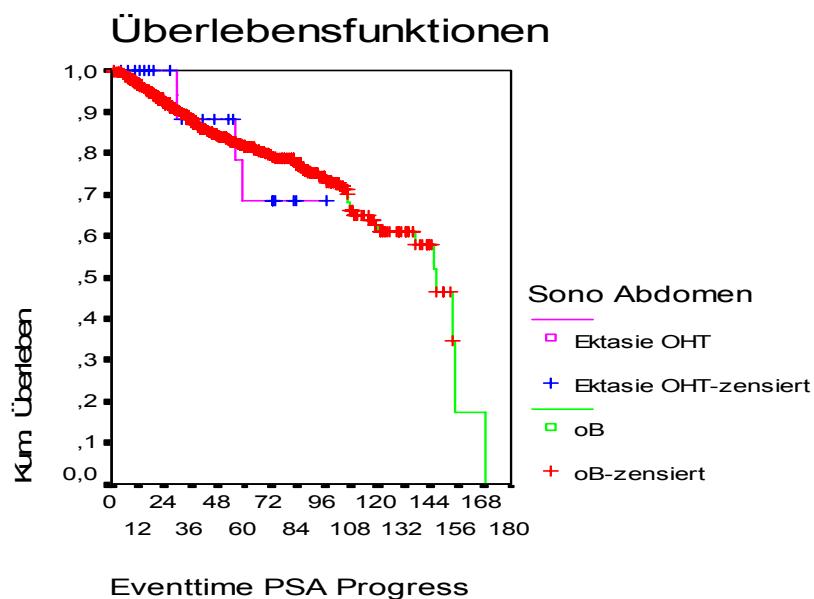
Fazit:

Der deutlich steilere Abfall der Kurven bei vorliegender Lymphangiose im Gegensatz zur Kurve bei fehlendem Tumorbefall der Lymphbahnen, spiegelt sich auch in der statistischen Auswertung der progressfreien Raten wieder: Während in der Gruppe der Patienten ohne Lymphangiose 65,34 % nach 10 Jahren progressfrei waren, zeigten nur noch 37,68 % der Patienten, mit ausgeprägtem Tumorbefall der Lymphbahnen, fehlenden Progress nach 10 Jahren. Etwas aus der Reihe fällt die progressfreie Rate in der Gruppe mit minimaler Lymphangiose: mit 25,78 % zeigt sich hier eine statistisch schlechtere Prognose, als in der Gruppe mit ausgeprägtem Befall.

- PSA-Progress / Sono-Abdomen

Wie schon in der beschreibenden Statistik dargestellt, war hier nur der Nachweis bzw. das Fehlen einer Ektasie des oberen Harntraktes von Bedeutung. Folgende Kaplan-Meier-Analyse soll klären, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Ektasie der oberen Harnwege und dem Auftreten eines PSA-Progresses besteht.

Abb. 22: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Sono-Abdomen-Befund



Sono-Abdomen	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
o.B.	936	164	81,66	62,41
Ektasie OHT	25	4	68,63	68,63

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	0,04	1	0,8342

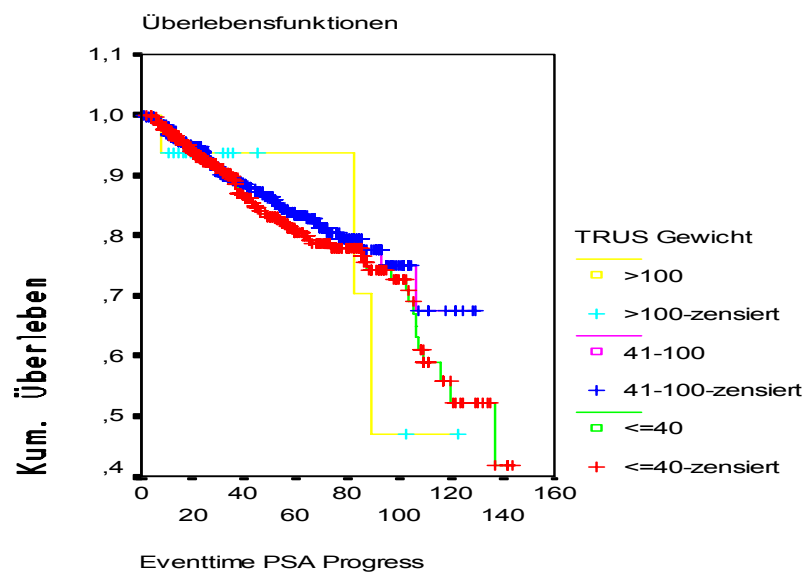
Fazit:

Der Log-Rank-Test ermittelte einen p-Wert von 0,8342. Es besteht also hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit in den PSA-Progress zu kommen kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einer Ektasie des oberen Harntraktes und den Patienten mit unauffälligem Befund in der Sonographie. Auch die beiden Kurven zeigen einen ähnlichen Verlauf.

- PSA-Progress / durch TRUS ermitteltes Prostatagewicht

Die nächste Analyse untersucht den möglichen Einfluss des durch transrektalen Ultraschall (TRUS) ermittelten Prostatagewichtes auf das kumulative Risiko, in den PSA-Progress zu kommen. Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, hat sich die klinisch sinnvolle Einteilung in „ $\leq 40\text{g}$ “, „ $41-100\text{g}$ “ und „ $>100\text{g}$ “ bewährt.

Abb. 23: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom TRUS-Gewicht



TRUS-Gewicht	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
<=40	425	76	80,44	55,93
41-100	446	62	83,37	67,52
>100	16	3	93,75	46,88

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,04	2	0,5938

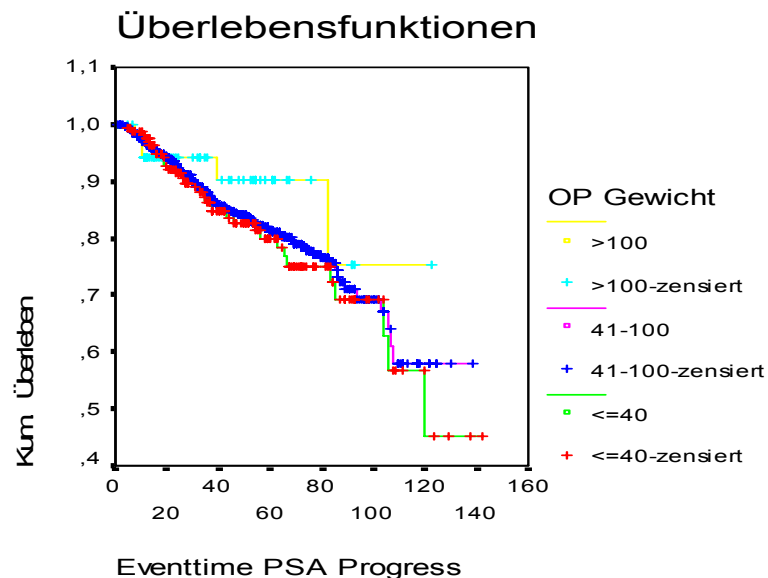
Fazit:

Wie der Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,5938 zeigt, hat das durch TRUS ermittelte Prostatagewicht statistisch gesehen keinen Einfluss auf das Risiko des PSA-Progresses.

- PSA-Progress / Gewicht des Operationspräparates

Das anhand des Operationspräparates ermittelte Gewicht der Prostata wird analog dem durch TRUS berechneten Gewicht in „<=40g“, „41-100g“ und „>100g“ eingeteilt. Im Folgenden wird ein möglicher Zusammenhang, hinsichtlich eines postoperativen PSA-Progresses, überprüft.

Abb. 24: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom OP-Gewicht



Gewicht des Op-Präparates	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
<=40	169	33	79,97	56,63
41-100	654	106	81,06	57,96
>100	55	5	90,34	75,28

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	1,13	2	0,5670

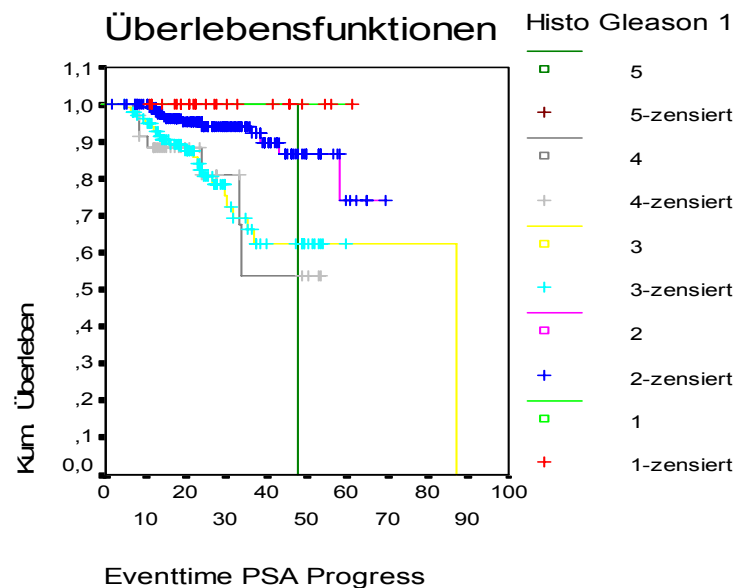
Fazit:

Wie der p-Wert von 0,5670 zeigt, besteht statistisch auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem mittels dem Operationspräparat gemessenen Gewicht der Prostata und dem kumulativen Risiko, in den PSA-Progress zu kommen. Auch die 3 Progresskurven verlaufen annähernd ähnlich. Trotzdem ist prozentual eine leichte Tendenz zu erkennen, wonach mit steigendem Gewicht des Operationspräparates die Rate progressfreier Patienten zunimmt: während in der Gruppe mit einem Gewicht von $\leq 40g$ 79,97 % der Patienten nach 5 Jahren progressfrei waren, fand man in der Gruppe mit einem Gewicht von $>100g$ bereits 90,34 % progressfreie Patienten nach 5 Jahren.

- PSA-Progress / primäre Differenzierung nach Gleason (Prostatastanzbiopsie)

Wie oben beschrieben unterscheidet man bei der primären Differenzierung nach Gleason Grad 1-5. In der folgenden Kaplan-Meier-Analyse soll dargestellt werden, wie sich die kumulative progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei unterschiedlichem „Gleason grade“ verhält. Die hier gewonnenen Daten stammen aus der histopathologischen Untersuchung von Material aus einer Stanzbiopsie der Prostata.

Abb. 25: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der primären Differenzierung nach Gleason (Prostatastanzbiopsie)



Gleason Grad I	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	25	0	100,00	-
2	172	12	74,12	-
3	101	22	62,40	-
4	35	7	53,91	-
5	1	1	0,00	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	22,85	4	0,0001

Mit einem $p=0,0001$ zeigt sich für die unterschiedlichen Grade der primären Differenzierung nach Gleason ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kumulativen PSA-Progresswahrscheinlichkeit.

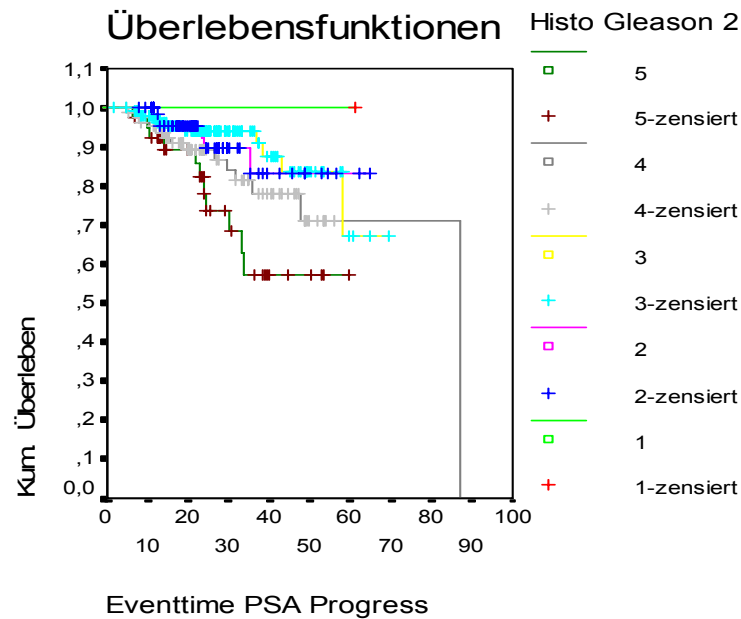
Fazit:

Betrachtet man die Prozentwerte progressfreier Patienten nach 5 Jahren in den unterschiedlichen Gruppen, so erhält man eine Tendenz, nach der mit zunehmendem Gleason-Grad das kumulative Risiko, in den PSA-Progress zu kommen, zunimmt. Bei Gleason-Grad 1 waren alle Patienten progressfrei, während es bei einem Gleason-Grad 4 nur noch 53,91% waren. Da alle Progressfälle bereits innerhalb der ersten 5 Jahre eintraten, lagen nach 10 Jahren keine anderen Daten vor.

**- PSA-Progress / sekundäre Differenzierung nach Gleason
(Biopsie)**

Auch bei der sekundären Differenzierung nach Gleason werden Grad 1-5 unterschieden. Im Folgenden soll untersucht werden, ob analog der primären Differenzierung auch die sekundäre einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der kumulativen Progresswahrscheinlichkeit zeigt. Auch hier stammt das Material aus einer Biopsie der Prostata.

Abb. 26: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der sekundären Differenzierung nach Gleason (Biopsie)



Gleason Grad II	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	1	0	100,00	-
2	71	6	83,10	-
3	137	11	66,95	-
4	85	14	70,83	-
5	40	11	57,03	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	10,94	4	0,0272

Auch hier zeigen die unterschiedlichen Differenzierungsgrade nach Gleason einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen. Der p-Wert beträgt 0,0272.

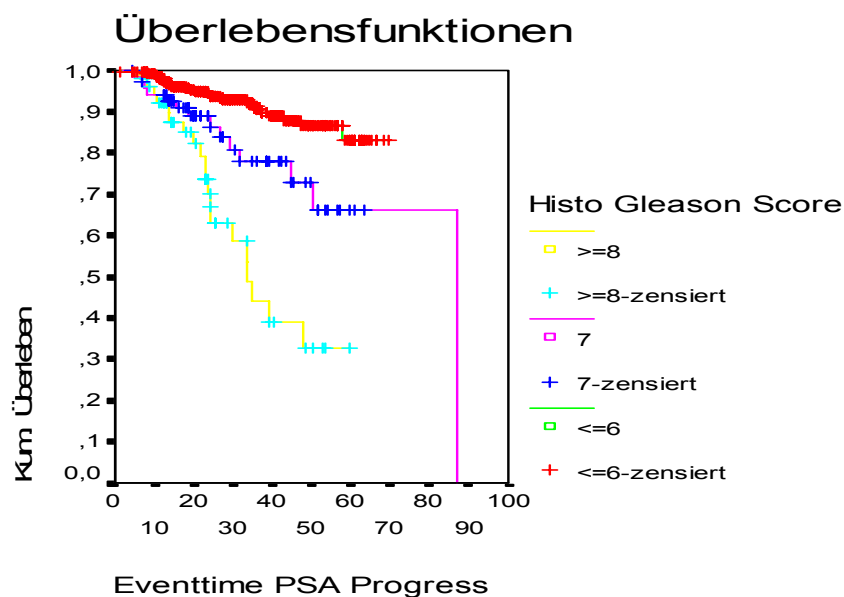
Fazit:

Statistisch gesehen findet man eine Tendenz, nach der die PSA-progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei zunehmendem Gleason-Grad sinkt. In unserem Kollektiv bedeutete Gleason-Grad 1 noch eine 100%ige Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren nicht in den PSA-Progress zu kommen, während es in der Gruppe mit einem Gleason-Grad 5 nur noch 57,03 % waren.

- PSA-Progress / Gleason-Score (Feinnadelpunktion)

Wie oben bereits beschrieben werden für den so genannten Gleason-Score die Ergebnisse der primären und sekundären Differenzierung addiert. So erhält man Werte zwischen 2 und 10. Um eine bessere Übersichtlichkeit bei der statistischen Auswertung zu erreichen, haben wir eine Einteilung in „ ≤ 6 “, „7“ und „ ≥ 8 “ vorgenommen. Die folgende Kaplan-Meier-Analyse soll einen möglichen Einfluss des Gleason-Score auf die kumulative PSA-Progresswahrscheinlichkeit überprüfen:

**Abb. 27: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score
(Feinnadelpunktion)**



Gleason-Score	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
≤ 6	348	28	82,99	-
7	69	14	66,33	-
≥ 8	53	20	32,52	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	50,14	2	$< 0,0001$

Fazit:

Noch deutlicher, als bei der primären und sekundären Differenzierung nach Gleason, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und der kumulativen progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren => in unserem Kollektiv zeigt sich mit zunehmendem „Score“ eine

deutliche Abnahme der Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben. 82,99 % der Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 waren nach 5 Jahren progressfrei. In der Gruppe mit einem „Score“ ≥ 8 waren dagegen lediglich 32,52 % der Patienten progressfrei.

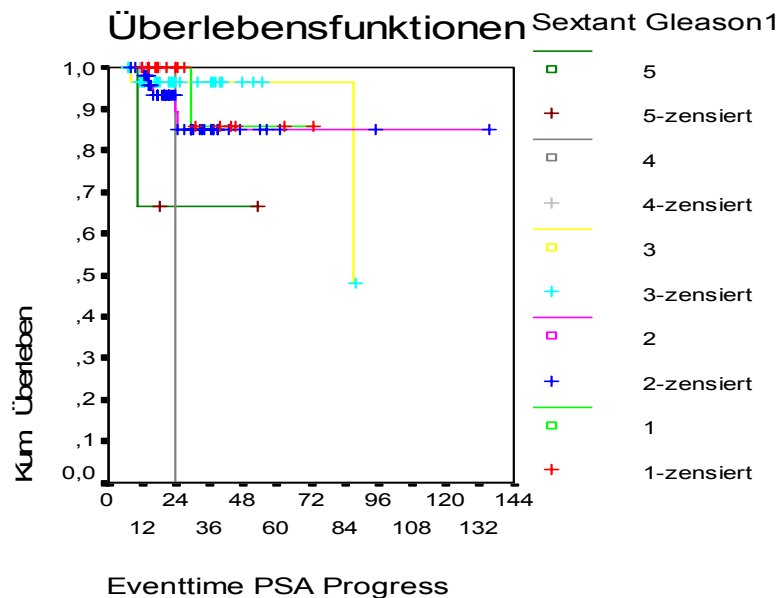
Bemerkung:

Die folgenden Analysen 1.22 - 1.27 wurden analog den Analysen unter Punkt 1.19 - 1.21 durchgeführt. Einteilungskriterien und statistische Fragestellungen waren jeweils die Gleichen. Unterschiedlich war jedoch die Art der Materialgewinnung. Die Daten für Punkt 1.22 - 1.24 stammen aus einer Sextantenbiopsie der Prostata, hingegen die Daten für die Analysen 1.25 - 1.27 aus einer Stanzbiopsie der Prostata.

**- PSA-Progress / primäre Differenzierung nach Gleason
(Sextantenbiopsie)**

Untersucht wird auch hier der mögliche signifikante Einfluss des Gleason Grad der primären Differenzierung auf die kumulative Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen:

Abb. 28: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der primären Differenzierung nach Gleason bei der Sextantenbiopsie



Gleason Grad I	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	17	1	85,71	-
2	52	5	85,22	-
3	30	2	48,15	-
4	5	1	0,00	-
5	3	1	66,67	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	5,83	4	0,2119

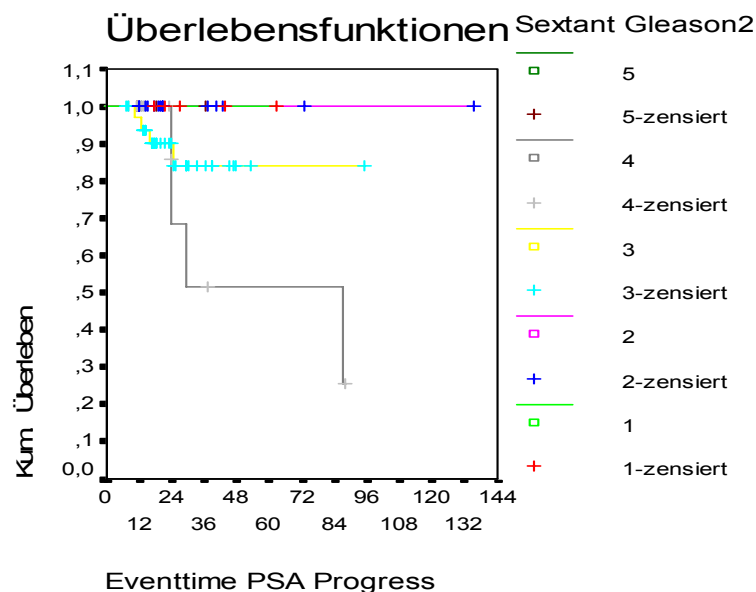
Fazit:

Der Log-Rank-Test liefert hier einen p-Wert von 0,2119. Statistisch gesehen besteht also kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Gleason-Graden hinsichtlich der PSA-progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Wenn man jedoch die n-progressfreien Patienten in % betrachtet, so glaubt man eine Tendenz zu erkennen, wonach mit steigendem Gleason Grad I auch die Wahrscheinlichkeit sinkt, progressfrei zu bleiben. So waren nach 5 Jahren 85,71 % der Patienten mit einem Gleason Grad 1 progressfrei, während es bei einem Gleason Grad 3 nur noch 48,15 % waren. Gleason Grad 4 und 5 fallen wohl aufgrund der geringen Fallzahlen etwas aus der Reihe.

**- PSA-Progress / sekundäre Differenzierung nach Gleason
(Sextantenbiopsie)**

Folgende Kaplan-Meier-Analyse untersucht, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gleason-Grad der sekundären Differenzierung und der kumulativen PSA-Progresswahrscheinlichkeit gibt:

Abb. 29: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der sekundären Differenzierung nach Gleason bei der Sextantenbiopsie



Gleason Grad II	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	5	0	100,00	-
2	14	0	100,00	-
3	34	4	84,13	-
4	17	4	51,43	-
5	3	0	100,00	-

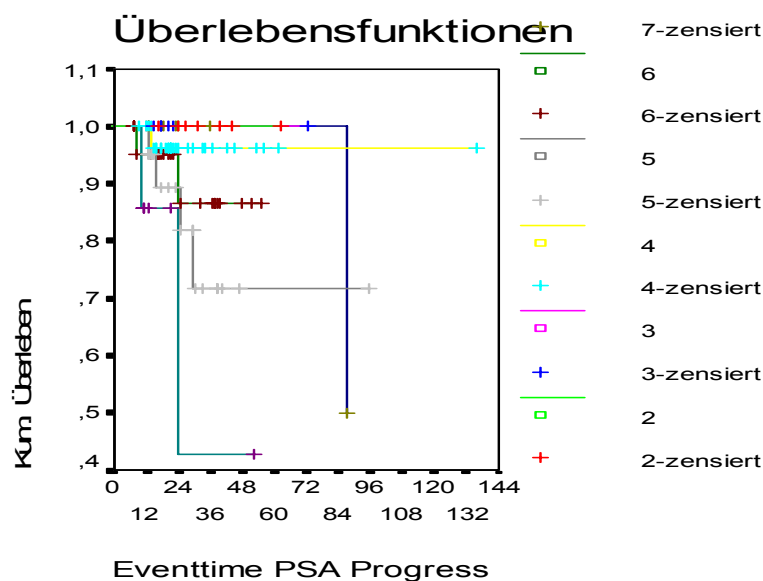
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	5,20	4	0,2673

Graphik und statistische Auswertung ergeben, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen unterschiedlich hohem Gleason Grad und der kumulativen PSA-progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit gibt. Der ermittelte p-Wert liegt bei 0,2673.

- PSA-Progress / Gleason-Score (Sextantenbiopsie)

Auch hier wurden wieder die Ergebnisse der primären und sekundären Differenzierung addiert, wodurch man den Gleason-Score erhält, der Werte zwischen 2 und 10 annehmen kann. Im Folgenden soll geklärt werden, ob der aus der Sextantenbiopsie erhaltene Gleason-Score einen signifikanten Einfluss auf einen möglichen postoperativen PSA-Progress hat.

Abb. 30: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score bei der Sextantenbiopsie



Gleason-Score	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
2	7	0	100,00	-
3	6	0	100,00	-
4	30	1	96,15	-
5	23	4	71,61	-
6	24	2	86,58	-
7	9	1	50,00	-
8	7	2	42,86	-
10	1	0	100,00	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	10,93	7	0,1415

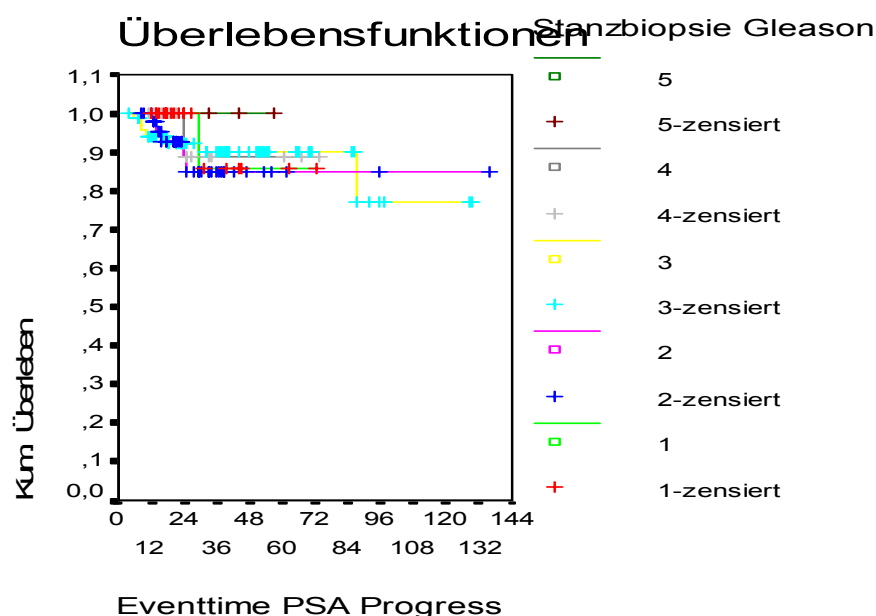
Fazit:

Die durch Stanzbiopsie erhaltenen Werte für den Gleason-Score zeigen bei einem p-Wert von 0,1415 keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

- PSA-Progress / primäre Differenzierung nach Gleason (Stanzbiopsie)

Folgende Analyse soll klären, ob der Gleason-Grad der primären Differenzierung, bei der histopathologischen Untersuchung von Biopsiematerial aus der Stanzbiopsie, statistisch gesehen Einfluss nimmt auf die PSA-progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit:

Abb. 31: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der primären Differenzierung nach Gleason bei der Stanzbiopsie



Gleason Grad I	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	20	1	85,71	-
2	49	5	84,79	-
3	72	7	89,94	-
4	14	1	88,89	-
5	4	0	100,00	-

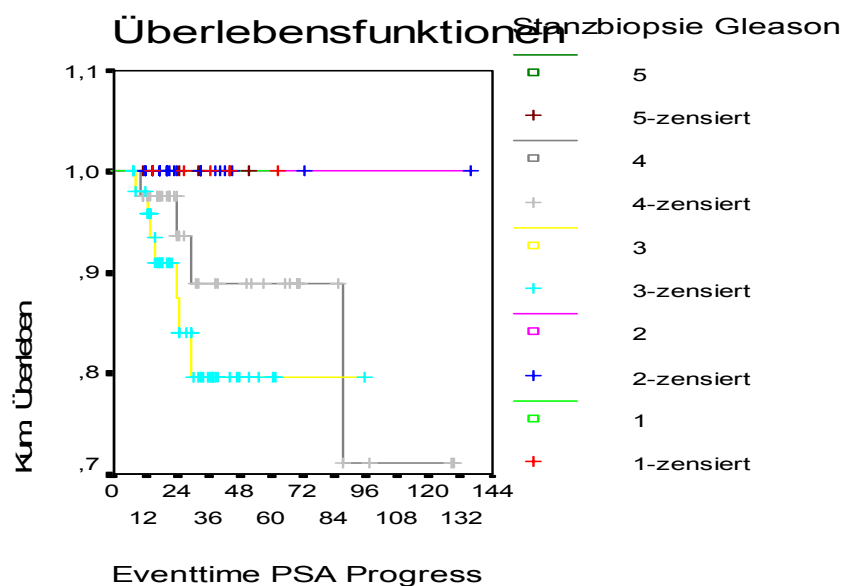
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	0,89	4	0,9255

Die Graphik zeigt schon, dass die einzelnen Kurven einen ziemlich ähnlichen Verlauf nehmen. Auch ein Blick auf die n-progressfreien Patienten in % zeigt, dass die kumulative PSA-progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Gleason-Grad-Gruppen nah zusammen liegt und somit kein signifikanter Unterschied vorliegt, was sich auch im p-Wert von 0,9255 wieder spiegelt

- PSA-Progress / sekundäre Differenzierung nach Gleason (Stanzbiopsie)

In der nächsten Kaplan-Meier-Analyse soll ein möglicher signifikanter Einfluss des Gleason-Grad der sekundären Differenzierung nach Stanzbiopsie auf die kumulative Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, herausgearbeitet werden:

Abb. 32: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der sekundären Differenzierung nach Gleason bei der Stanzbiopsie



Gleason Grad II	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	5	0	100,00	-
2	20	0	100,00	-
3	52	7	79,56	-
4	42	4	88,87	-
5	7	0	100,00	-

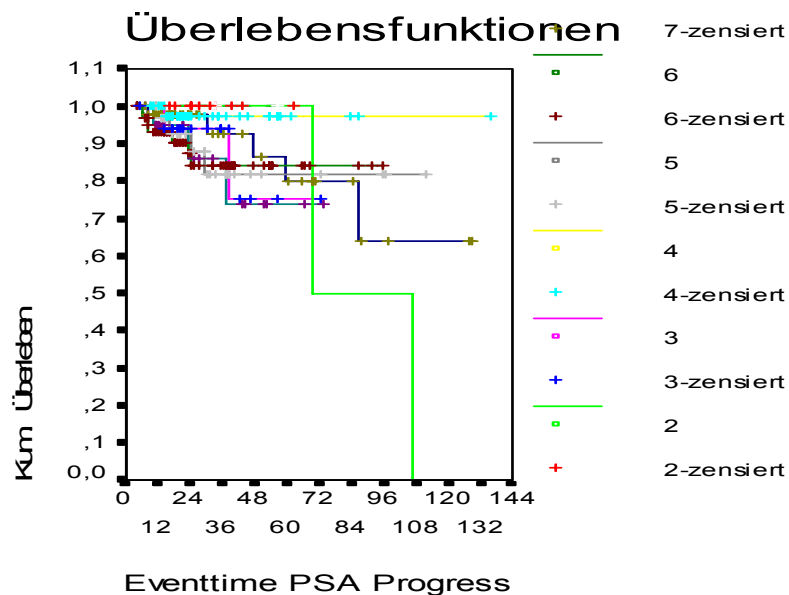
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	5,15	4	0,2719

Der Log-Rank-Test lieferte hier einen p-Wert von 0,2719. Es besteht also statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen „Gleason-Graden“ hinsichtlich der kumulativen PSA-progressfreien Überlebenswahrscheinlichkeit.

- PSA-Progress / Gleason-Score (Stanzbiopsie)

Die Ergebnisse der primären und sekundären Differenzierung des bei der Stanzbiopsie gewonnenen Materials wurden wiederum zum Gleason-Score addiert! Die nächste Analyse versucht herauszufinden, ob ein unterschiedlicher Score einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der kumulativen Progresswahrscheinlichkeit bedeutet:

Abb. 33: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score bei der Stanzbiopsie



Gleason-Score	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
2	11	2	100,00	0,00
3	18	2	75,29	-
4	40	1	97,14	-
5	33	4	81,91	-
6	61	7	84,23	-
7	43	5	79,85	63,88
8	20	3	73,82	-
9	4	0	100,00	-
10	2	0	100,00	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	4,43	8	0,8159

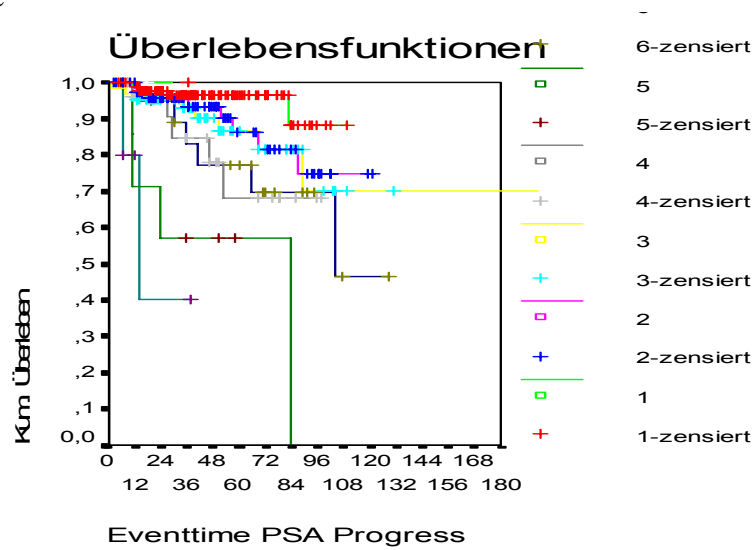
Fazit:

Aus statistischer Sicht ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Gleason-Score nach Stanzbiopsie und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu geraten. Sowohl der ermittelte p-Wert von 0,8159, als auch der ähnliche Verlauf der einzelnen Kurven sprechen gegen einen statistischen Zusammenhang. Auch die eng zusammen liegenden Prozentwerte n-progressfreier Patienten, v.a. in den Gruppen: Gleason-score 3 - 8, bestätigen diese These!

- PSA-Progress / Anzahl positiver Stanzen

In den nächsten beiden Analysen wird untersucht, ob die Anzahl positiver Stanzen bei der Prostatabiopsie einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der PSA-Progresswahrscheinlichkeit zeigt. Bei der ersten Analyse handelt es sich um Daten aus Stanzbiopsien, bei der in der Regel 10 Stanzen entnommen werden wohingegen die zweite Analyse auf Daten aus Sextantenbiopsien basiert, wobei jeweils 6 Stanzen entnommen wurden.

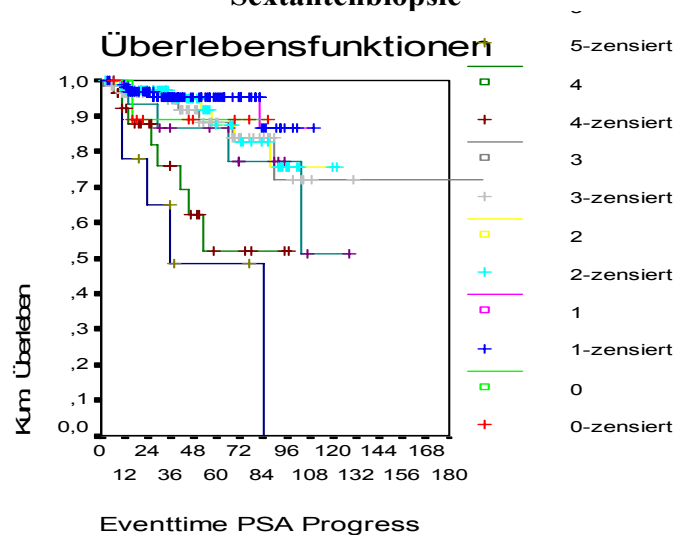
Abb. 34: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der positiven Stanzen bei der Stanzbiopsie



Pos. Stanzen (Stanzbiopsie)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
1	94	4	96,32	88,29
2	75	8	86,13	74,80
3	61	9	86,48	70,01
4	28	5	68,05	-
5	9	4	57,14	-
6	19	6	77,28	46,37
7	5	2	40,00	-
8	1	0	100,00	-
10	1	0	100,00	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	41,18	8	< 0,0001

Abb. 35: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der positiven Stanzen bei der Sextantenbiopsie



Pos. Stenzen (Sextantenbiopsie)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
0	10	1	88,89	-
1	95	5	95,18	86,53
2	76	7	87,39	75,65
3	59	8	88,29	71,89
4	27	8	51,93	-
5	9	5	48,61	-
6	16	4	86,67	51,36

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	36,08	6	< 0,0001

In beiden Fällen ergibt der Log-Rank-Test einen p-Wert von < 0,0001. Für beide Techniken der Biopsieentnahme besteht also statistisch gesehen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der positiven Stenzen und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

Fazit:

Die Ergebnisse der Stanzbiopsie lassen vor allem zwischen einer und sieben positiven Stenzen eine Tendenz erkennen, wonach mit steigender Anzahl der positiven Stenzen die PSA-progressfreie Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt. Allein der Wert bei 6 positiven Stenzen scheint etwas aus der Reihe zu tanzen, da hier der prozentuale Anteil progressfreier Patienten nach 5 Jahren mit 77,28 % höher ist, als die prozentuale Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit 4 bzw. 5 positiven Stenzen (68,05 % bzw. 57,14 %). Dass Patienten mit 8 bzw. 10 positiven Stenzen in unserem Kollektiv eine 100%ige Progressfreiheit zeigen, scheint an der geringen Fallzahl zu liegen.

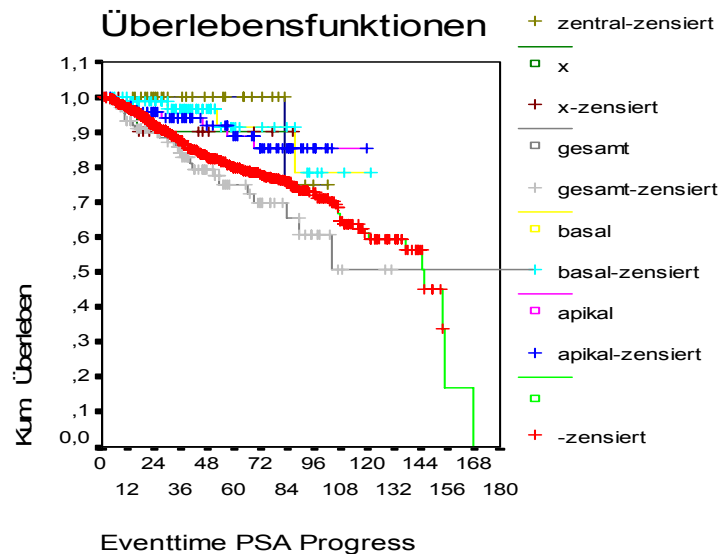
Bei der Sextantenbiopsie verhält es sich ähnlich. So sinkt auch hier der prozentuale Anteil PSA-progressfreier Patienten mit steigender Anzahl der positiven Stenzen. So waren in unserem Kollektiv nach 5 Jahren 95,18% der Patienten mit nur einer positiven Stanze progressfrei, im Gegensatz zu denjenigen Patienten mit 5 positiven Stenzen. Hier waren lediglich 48,61 % PSA-progressfrei. Einzig der Wert bei 6 positiven Stenzen fällt mit 86,67 % progressfreien Patienten nach 5 Jahren deutlich aus der Rolle.

- PSA-Progress / Biopsieorte bei der Sextantenbiopsie

Wie oben schon beschrieben, wurde zur statistischen Auswertung folgende Einteilung der Biopsiehöhe bei der Sextantenbiopsie vorgenommen: „apikal“, „basal“, „gesamte Prostata“, „Biopsieort fehlend“ und „zentral“. Die nächste Kaplan-Meier-Analyse soll einen möglichen Zusammenhang zwischen dem bei

der Sextantenbiopsie ausgewählten Biopsieort und der kumulativen PSA-Progresswahrscheinlichkeit nachweisen bzw. ausschließen:

Abb. 36: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Biopsieort



Biopsieort (Sextantenbiopsie)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
apikal	75	7	88,93	85,51
basal	72	4	91,40	78,34
gesamt	105	25	75,11	50,52
fehlend	11	1	90,00	-
zentral	30	1	100,00	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	13,38	4	0,0201

Auch hier lieferte der Log-Rank-Test einen statistisch signifikanten Unterschied des Biopsieortes bei der Sextantenbiopsie hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit des PSA-progressfreien Überlebens. Der p-Wert beträgt hier 0,0201.

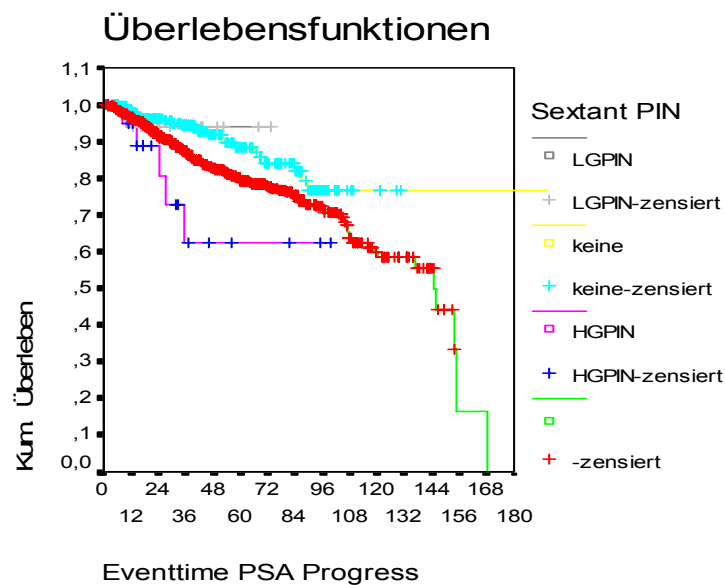
Fazit:

Der deutlichste Unterschied des prozentualen PSA-progressfreien Überlebens zeigt sich zwischen der Biopsie in der zentralen Zone mit 100 % nach 5 Jahren und der Sextantenbiopsie der gesamten Prostata mit 75,11 % nach 5 Jahren. Ein Erklärungsversuch dieses Sachverhaltes könnte die Tatsache sein, dass die zentrale Zone nur selten von einem Karzinom betroffen ist und vielmehr den häufigsten Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie darstellt. Dagegen spricht die Biopsie der gesamten Prostata für ein multiples Auftreten des Karzinoms, was die Prognose verschlechtert und damit verbunden auch den Prozentsatz der progressfreien Patienten senkt.

- PSA-Progress / Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Wie in der beschreibenden Statistik bereits angemerkt, wird hier eine Einteilung in folgende Untergruppen vorgenommen: „high grade pin (HGPN)“, „keine“ und „low grade pin (LGPN)“. Die folgende statistische Auswertung soll untersuchen, ob zwischen dem Vorliegen einer PIN und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu gelangen, ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Abb. 37: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN)



PIN	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
HGPN	20	5	62,69	-
keine	228	24	88,49	76,44
LGPN	17	1	94,12	-

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	11,04	2	0,0115

Mit einem p-Wert von 0,0115 besteht auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vorliegen und dem Fehlen einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie bezüglich der kumulativen PSA-Progresswahrscheinlichkeit.

Fazit:

Wie bereits vermutet senkt das Vorliegen einer High-Grade-PIN mit 62,69 % nach 5 Jahren, gegenüber dem Fehlen einer solchen prostatischen intraepithelialen Neoplasie mit 88,49 % nach 5 Jahren, den Prozentsatz

progressfreier Patienten und scheint hinsichtlich des Überlebens des Patienten eine Rolle zu spielen.

- PSA-Progress / PSA-Density

Wie oben bereits erwähnt, bezeichnet die PSA-Density den Quotienten aus PSA-Wert und dem Gewicht der Prostata. Man erhält 4 Kategorien:

- a: PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht
- b: PSA bei Diagnose/OP-Gewicht
- c: PSA präoperativ/TRUS-Gewicht
- d: PSA präoperativ/OP-Gewicht

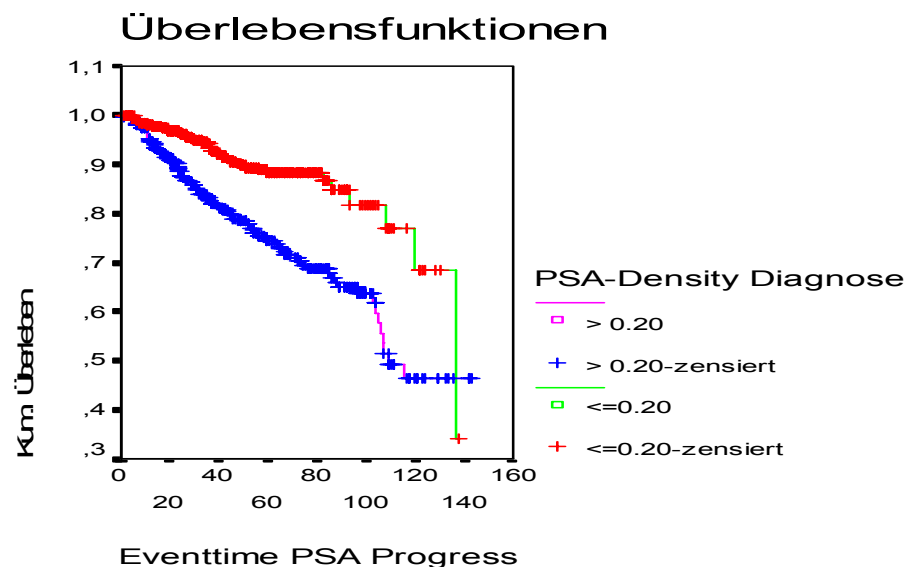
Zu Punkt a)

Die nächste Kaplan-Meier-Analyse versucht herauszufinden, ob zwischen der PSA-Density (PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht) und der kumulativen PSA-Progresswahrscheinlichkeit ein signifikanter Zusammenhang besteht. Sowohl in dieser, wie auch in den folgenden Analysen hat sich die Einteilung der PSA-Density in „>0,2“ und „≤0,2“ bewährt, wodurch man auch eine bessere Übersicht erhält:

PSA-Density (PSA _{diag} /TRUS)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
≤0,2	512	46	88,28	76,92
>0,2	375	95	74,41	46,36

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	27,69	1	< 0,0001

Abb. 38: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (bei Diagnose/TRUS-Gewicht)



Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von $< 0,0001$. Es besteht also statistisch gesehen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Density, bestehend aus dem Quotienten PSA bei Diagnose/TRUS-Gewicht, und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

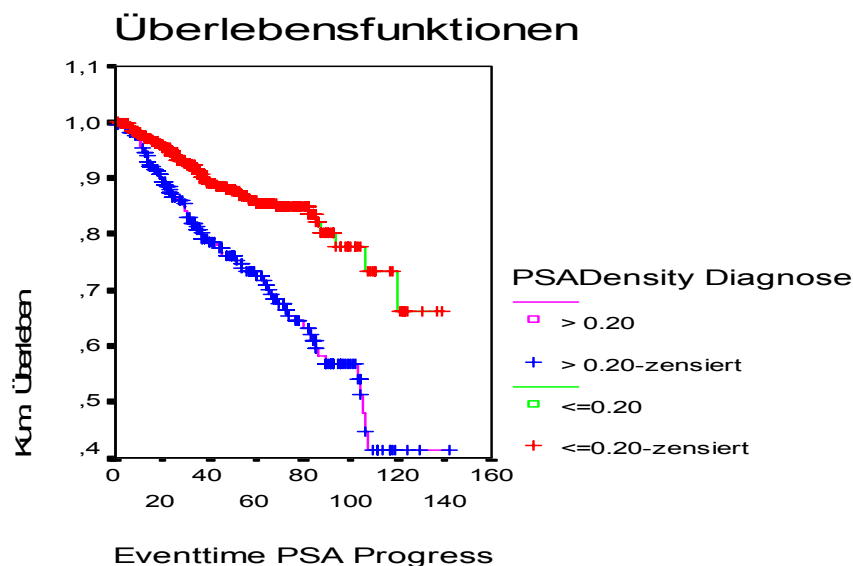
Zu Punkt b)

Hier wird ein möglicher Einfluss der PSA-Density, bestehend aus dem Quotienten PSA bei Diagnose/OP-Gewicht, auf die kumulative PSA-Progresswahrscheinlichkeit untersucht:

PSA-Density (PSA _{diag} /OP-Gewicht)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
$\leq 0,2$	620	68	85,50	73,40
$> 0,2$	260	76	72,52	41,34

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	27,68	1	$< 0,0001$

Abb. 39: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (bei Diagnose/OP-Gewicht)

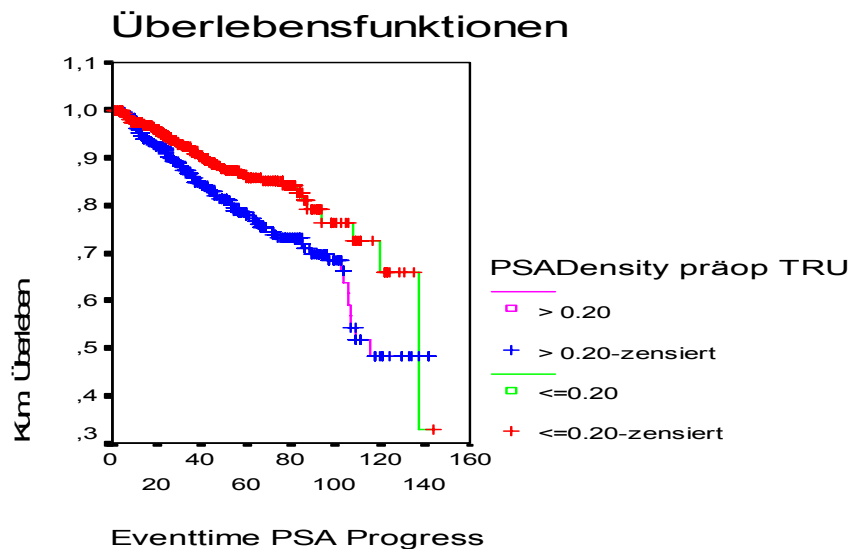


Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von $< 0,0001$. Es besteht also statistisch gesehen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Density, bestehend aus dem Quotienten PSA bei Diagnose/OP-Gewicht, und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

Zu Punkt c)

Die nächste Analyse prüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen einer PSA-Density $\leq 0,2$ und einer PSA-Density $> 0,2$, bestehend aus dem Quotienten PSA präoperativ/TRUS-Gewicht, hinsichtlich der kumulativen PSA-Progresswahrscheinlichkeit besteht:

Abb. 40: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (präoperativ/TRUS-Gewicht)



PSA-Density (PSApräop/TRUS-Gewicht)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
$\leq 0,2$	502	58	85,74	72,42
$> 0,2$	385	83	77,79	48,35

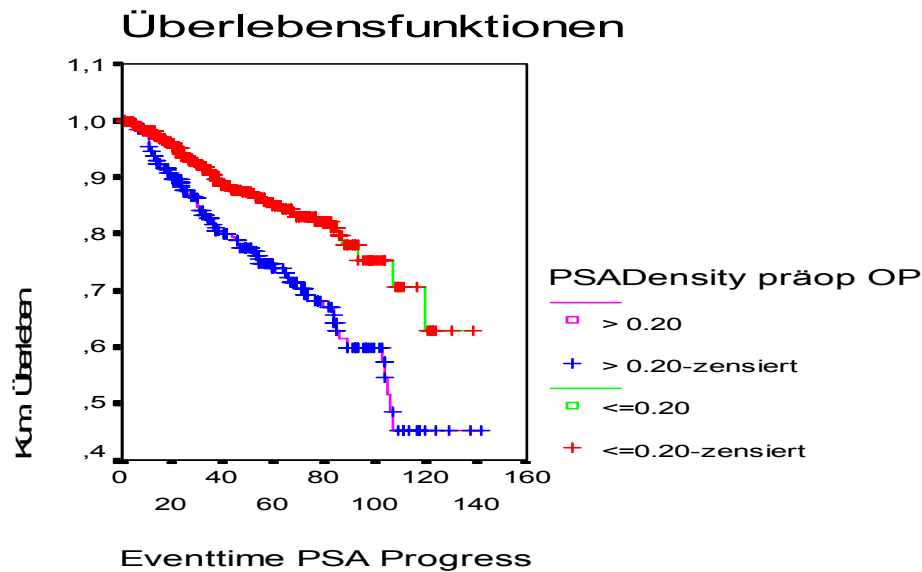
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	8,89	1	0,0029

Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,0029. Es besteht also statistisch gesehen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Density, bestehend aus dem Quotienten PSA präoperativ/TRUS-Gewicht, und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

Zu Punkt d)

Die letzte Analyse dieser Reihe beschäftigt sich mit der Frage, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Density, welche sich hier aus dem Quotienten PSA-Wert präoperativ/OP-Gewicht zusammensetzt, und der kumulativen Wahrscheinlichkeit des PSA-Progresses besteht:

Abb. 41: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (präoperativ/OP-Gewicht)



PSA-Density (PSApräop/OP-Gewicht)	gesamt	n-Progressfälle	n-progressfreie Patienten in % nach 5 Jahren	n-progressfreie Patienten in % nach 10 Jahren
<=0,2	622	73	84,90	70,60
>0,2	258	71	73,99	45,24

	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	16,83	1	< 0,0001

Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von < 0,0001. Es besteht also statistisch gesehen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Density, bestehend aus dem Quotienten PSA-Wert präoperativ/OP-Gewicht, und der kumulativen Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen.

Fazit:

Alle 4 Kategorien der PSA-Density zeigen die gleiche Tendenz, wonach mit steigendem Quotienten aus PSA-Wert und dem Prostatagewicht, der prozentuale Anteil progressfreier Patienten abnimmt. Am deutlichsten ist diese Feststellung unter Punkt a) zu beobachten: hier sind 88,28 % der Patienten mit einer PSA-Density <=0,2 nach 5 Jahren progressfrei, während in der Gruppe mit einer PSA-Density von >0,2 nur 74,41 % der Patienten nach 5 Jahren progressfrei sind. Auch der Verlauf der einzelnen Kurven spricht für diesen Zusammenhang. In allen 4 Analysen verlaufen jeweils die Kurven der Kategorie: PSA-Density >0,2 steiler, als die Kurven der Kategorie: PSA-Density <=0,2!

2. Eventzeit: „Lokalrezidiv“, „Metastasen“, „Tod“ und „Tod durch Prostata-Karzinom“ => Signifikanzen der einzelnen Parameter

Bemerkung: Analog den Berechnungen für das Ereignis „PSA-Rezidiv“ unter Punkt 1, habe ich auch für die Ereignisse: „Lokalrezidiv“, „Metastasen“, „Tod“ und „Tod durch Prostata-Karzinom“ die statistische Auswertung vorgenommen. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt aber auf dem Ereignis: „PSA-Rezidiv“. Deshalb verzichte ich hier auf eine nähere Erläuterung der Ergebnisse der anderen Ereignisse. Im Folgenden habe ich der Vollständigkeit halber eine Übersicht der Signifikanzen aller in dieser Arbeit vorgestellten Parameter hinsichtlich der übrigen Ereignisse tabellarisch hinzugefügt. Signifikante Parameter, mit einem p-Wert < 0,05, sind durch eine blaue Schrift hervorgehoben.

Tab. 47: Signifikanzen aller Parameter bezüglich der übrigen Ereignisse

	Alter	Jahrgang	PSA bei Diagnose	PSA präoperat.	Dig.-rekt. Untersuch.	TRUS-Gewicht	OP-Gewicht
Censor Lokalrez.	,1835	,0788	,2630	,0698	,0415	,1803	,0233
Censor Metastasen	,0638	,0340	,0120	,0069	,0710	,7873	,9624
Censor Tod	,0163	,3937	,9923	,6174	,2043	,5548	,6374
Censor Tod PC	,2145	,0936	,6209	,0655	,0443	,7030	,4744

	TRUS	Vorbehandlung	TURP	pT-Kategorie	pN-Kategorie	r-Kategorie	Grading
Censor Lokalrez.	,3664	,1206	,5130	< 0,0001	,1736	,0288	< 0,0001
Censor Metastasen	,4899	,2225	,0680	< 0,0001	,0001	,3504	< 0,0001
Censor Tod	,5412	,6885	,2285	,2857	,4310	,3156	,0002
Censor Tod PC	,8018	,8602	,1414	,0161	,6188	,1444	,0002

	Gleason1 (Feinnadel-punktion)	Gleason2 (Feinnadel-punktion)	Gleason-Score (Feinnadel.)	Gleason1 (Sextant.-Biopsie)	Gleason2 (Sextant.-Biopsie)	Gleason-Score (Sext.Biopsie)
Censor Lokalrez.	,0397	,0867	,1883	-	-	-
Censor Metastasen	,1794	,0004	,0006	-	-	-
Censor Tod	,7869	,7141	,9513	,3286	,8980	,4842
Censor Tod PC	,5690	,1728	,3758	-	-	-

	Gleason1 Stanz- biopsie	Gleason2 Stanz- biopsie	Gleason Score Stanzbiops.	Perineural -scheiden- befall	Lymph- angiose	Samen- blasen- befall
Censor Lokalrez.	,8739	-	,6011	,3978	,0041	,0013
Censor Metastasen	,9357	,8054	,4698	,0044	,0017	< 0,0001
Censor Tod	,0731	,9834	,0528	,7684	,0204	,3812
Censor Tod PC	,0046	-	,0009	,1597	,0382	,0070

	Sono Abdomen	Pos.Stanzen Sext.Biopsie	Pos.Stanzen Stanzbiopsie	Biopsie- ort	PIN	PSA- Density Diag/Trus- gew
Censor Lokalrez.	,4215	-	,0002	,4171	,1402	,0728
Censor Metastasen	,1449	-	,1758	,5239		,5439
Censor Tod	,6056	,4810	,8062	,7283	,5684	,3724
Censor Tod PC	,4922	-	,3785	,6806	,5780	,9087

	PSA-Density Diag/OP-Gewicht	PSA-Density Präop/Trus-Gewicht	PSA-Density Präop/OP-Gewicht
Censor Lokalrez.	,0147	,4579	,1474
Censor Metastasen	,0088	,3385	,0008
Censor Tod	,1485	,6938	,6643
Censor Tod PC	,2251	,1089	,0057

II.2 Cox-Regression (multivariate Analyse)

Neben der Kaplan-Meier-Analyse ist die Cox-Regression eine weitere Möglichkeit zum Modellieren von Daten, die in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angeben. In dieser Arbeit interessiert v.a. das Ereignis: PSA-Progress. Durch die Cox-Regression lassen sich geschätzte Koeffizienten für alle Einflussvariablen bereitstellen, wodurch es möglich wird, den Einfluss mehrerer Einflussvariablen auf das zu untersuchende Ereignis im Modell zu beurteilen.

Im Rahmen der Cox-Analyse wurden vom Programm in 5 Teilschritten insgesamt 5 Variablen herausgefiltert, die aufgrund ihrer Signifikanz besonders geeignet erscheinen, eine mögliche Aussage darüber zu treffen, wie hoch die statistische PSA-Progresswahrscheinlichkeit bei Kenntnis dieser Variablen ist. Daneben konnte zusätzlich für die Untergruppen der Variablen jeweils ein relativer Risikoeffizient angegeben werden. Dabei wurde eine Untergruppe als Referenzwert ausgesucht, dessen Risiko = 1 ist. Der relative Risikoeffizient der anderen Untergruppen vergleicht dann jeweils das Risiko in Bezug auf den Referenzwert.

Folgende 5 Variablen wurden aufgrund ihrer Signifikanz und der geeigneten Fallzahlen, im Rahmen der Cox-Analyse, ausgewählt:

- **Jahrgang** => mit folgender Einteilung: „1984-1989“ (= Referenzwert !), „1990-1992“, „1993-1994“, „1995-1999“ und „2000-2001“.
- **PSA-Wert präoperativ** => mit folgender Einteilung: „<2“ (= Referenzwert !), „2-<4“, „4-<10“, „10-<20“, „20-<50“ und „>=50“.
- **Grading** => mit folgender Einteilung: „G0-G2“ (= Referenzwert) und „G3“.
- **pT-Kategorie** => mit folgender Einteilung: „<=pT2b“ (= Referenzwert), „pT3a“ und „>=pT3b“.
- **PSA-Density bei Diagnose/TRUS-Gewicht** => mit folgender Einteilung: „<=0,20“ (= Referenzwert) und „>0,20“.

Im Folgenden werde ich nun auf die Verteilung der relativen Risikoeffizienten innerhalb der Kategorien der einzelnen Parameter näher eingehen:

2.1 Verteilung der relativen Risikokoeffizienten der einzelnen Parameter

2.1.1 Verteilung der relativen Risikokoeffizienten des Parameters: Jahrgang

Tab. 48: Relative Risikokoeffizienten des Parameters Jahrgang

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
Jahrgang	1984 - 1989	1,000
	1990 - 1992	0,179
	1993 - 1994	0,121
	1995 - 1999	0,397
	2000 - 2001	0,703

Fazit:

Als Referenzwert wurde die Gruppe der Jahre 1984 - 1989 herangezogen, welche im Vergleich zu den anderen Gruppen auch das höchste relative Risiko, in den PSA-Progress zu geraten, zeigt. In den Jahren 1990 - 1992 (relativer Risikokoeffizient = 0,179) und ebenfalls in den Jahren 1993 - 1994 (relativer Risikokoeffizient = 0,121) nimmt das Risiko stark ab. Dagegen zeigt sich ab dem Jahrgang 1995 wieder ein Anstieg des relativen Risikos, bevor es in der Gruppe der Jahrgänge 2000 - 2001, mit einem Risikokoeffizienten von 0,703, seinen zweithöchsten Wert erreicht.

2.1.2 Verteilung der relativen Risikokoeffizienten des Parameters: PSA-Wert präoperativ

Tab. 49: Relative Risikokoeffizienten des Parameters PSA-Wert präop.

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
PSA-Wert präoperativ	<2	1,000
	2-<4	2,012
	4-<10	1,057
	10-<20	0,813
	20-<50	0,989
	>=50	1,964

Fazit:

Hier diente die Gruppe der präoperativen PSA-Werte <2 als Referenzwert. 2 Kategorien fallen hier besonders auf. Einmal die Gruppe mit PSA-Werten zwischen 2-<4, welche ein ca. 2 mal so hohes Risiko (Risikokoeffizient = 2,012) zeigt, in den PSA-Progress zu kommen, als die Referenzgruppe. Die zweite auffällige Kategorie ist die Gruppe der fortgeschrittenen präoperativen PSA-Werte >=50, die mit einem relativen Risikokoeffizienten von 1,964 ebenfalls ein fast 2-fach höheres Risiko zeigt, als der Referenzwert. Die anderen Kategorien zeigen relative Risikokoeffizienten nahe dem Referenzwert.

2.1.3 Verteilung der relativen Risikokoeffizienten des Parameters: Grading

Tab. 50: Relative Risikokoeffizienten des Parameters „Grading“

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
Grading	<= G2	1,000
	G3	2,008

Fazit:

Im Vergleich mit der Kategorie „<= G2“, welche als Referenzwert dient, zeigt die Kategorie „G3“ hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, in den PSA-Progress zu kommen, ein 2-fach höheres Risiko, mit einem relativen Risikokoeffizienten von 2,008.

2.1.4 Verteilung der relativen Risikokoeffizienten des Parameters: pT-Kategorie

Tab. 51: Relative Risikokoeffizienten des Parameters pT-Kategorie

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
pT-Kategorie	<=pT2b	1,000
	pT3a	1,863
	>=pT3b	2,177

Fazit:

Die Kategorie <=pT2b diene hier als Referenzwert. Die beiden anderen Kategorien zeigen einen Trend, nach welchem das relative Risiko mit steigender pT-Kategorie zunimmt. So zeigt die Kategorie pT3a ein statistisch gesehen 1,863-fach höheres Risiko, in den PSA-Progress zu kommen. Bei einem pT-Stadium >=pT3b steigt das Risiko, im Vergleich zur Referenzgruppe, sogar auf das 2,177-fache an.

2.1.5 Verteilung der relativen Risikokoeffizienten des Parameters: PSA-Density präoperativ / TRUS

Tab. 52: Relative Risikokoeffizienten des Parameters PSA-Density

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
PSA-Density präop./TRUS	<=0,20	1,000
	>0,20	2,974

Fazit:

Die Einteilung in „<=0,20“ und „>0,20“ bei der PSA-Density scheint sinnvoll zu sein, da die Kategorie der Werte „>0,20“ einen Anstieg des relativen Risikos auf das fast 3-fache (Risikokoeffizient = 2,974) gegenüber der Referenzgruppe: „<=0,20“ erkennen lässt.

2.2 Ergebnisse der Cox-Regressionen der Ereignisse: „Lokalrezidiv“, „Metastasen“, „Tod“ und „Tod durch Prostatakarzinom“

Analog der Cox-Regression für das Ereignis „PSA-Rezidiv“, wurde auch für die Ereignisse: „Lokalrezidiv“, „Metastasen“, „Tod“ und „Tod durch Prostatakarzinom“ eine Analyse durchgeführt. Dabei bleibt festzuhalten, dass hierbei, im Gegensatz zum Ereignis „PSA-Progress“, nur jeweils ein bis zwei Parameter gefunden werden konnten, die im Rahmen der multivariaten Analyse eine Aussage über die statistische Ereigniswahrscheinlichkeit zulassen. Im Folgenden werde ich noch der Vollständigkeit halber die oben erwähnten Parameter der einzelnen Ereignisse, inklusive der Verteilung der relativen Risikokoeffizienten, angeben, ohne dabei näher darauf einzugehen.

2.2.1 Ereignis: „Lokalrezidiv“

Hier fand sich nur der Parameter: „pT-Kategorie“

Tab. 53: Relativer Risikokoeffizient der pT-Kategorie beim Lokalrezidiv

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
pT-Kategorie	\leq pT2b	1,000
	pT3a	5,343
	\geq pT3b	17,004

2.2.2 Ereignis: „Metastasen“

Hier ließen sich die Parameter: „Grading“ und „pT-Kategorie“ herausfiltern

Tab. 54: Relativer Risikokoeffizient der pT-Kategorie beim Ereignis „Metastasen“

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
pT-Kategorie	\leq pT2b	1,000
	pT3a	0,542
	\geq pT3b	7,572

Tab. 55: Relativer Risikokoeffizient des „Gradings“ beim Ereignis „Metastasen“

Parameter	Kategorie	Relativer Risikokoeffizient
Grading	\leq G2	1,000
	G3	2,823

2.2.3 Ereignis: „Tod“

Hier fanden sich die Parameter: „pN-Kategorie“ und „Grading“

Tab. 56: Relativer Risikoeffizient der pN-Kategorie beim Ereignis „Tod“

Parameter	Kategorie	Relativer Risikoeffizient
pN-Kategorie	pN0	1,000
	pN1	0,939
	pNx	4,213

Tab. 57: Relativer Risikoeffizient des „Gradings“ beim Ereignis „Tod“

Parameter	Kategorie	Relativer Risikoeffizient
Grading	<= G2	1,000
	G3	2,217

2.2.4 Ereignis: „Tod durch Prostatakarzinom“

Hier konnte nur der Parameter: „Samenblasenbefall“ herausgefiltert werden

Tab. 58: Relativer Risikoeffizient des Parameters „Samenblasenbefall“ beim Ereignis „Tod durch Prostatakarzinom“

Parameter	Kategorie	Relativer Risikoeffizient
Samenblasenbefall		1,000
	beidseits	44,431
	keine	2,839
	links	1,442
	rechts	1,104

D. Diskussion

Die Einführung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Serummarker für das Prostatakarzinom hat zu einem entscheidenden Fortschritt in der Diagnose der Krankheit geführt. Mit steigender Anzahl der Diagnosen lokalisierter bzw. organbegrenzter Tumoren kam es auch zu einer Änderung der Behandlungsstrategien. So kam es in den USA im Zeitraum zwischen 1988 und 1992 u.a. zu einem Anstieg der durchgeführten radikalen Prostatektomien von 17,4 auf 54,6/100000. [46] Eine noch größere Rolle spielt das PSA als anerkannter Tumormarker des Prostatakarzinoms und wird deshalb zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung herangezogen. Insbesondere ein Anstieg des Serum-PSA-Wertes nach radikaler Prostatektomie birgt die Gefahr eines Lokalrezidives bzw. einer Metastasierung des Karzinoms und somit einer systemischen Erkrankung. Mehrere Arbeiten in der Literatur [52;63;59;13;50] berichten darüber, dass nahezu 35 % der Patienten nach radikaler Prostatektomie einen Anstieg des Serum-PSA-Wertes innerhalb von 10 Jahren nach der Operation zeigen. Hier ist jedoch ein Punkt erreicht, welcher sowohl den behandelnden Arzt, als auch den Patienten vor ein Problem stellt, da ein PSA-Progress nicht gleichzeitig ein Wiederauftreten des Karzinoms bedeuten muss. Eine groß angelegte Studie von Pound et al. [53] mit 1997 Patienten, welche sich am „John Hopkins Hospital“ in Baltimore (USA) einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, zeigten 15% (315) der Patienten innerhalb eines Nachsorgezeitraumes von 15 Jahren nach der Operation ein PSA-Rezidiv. Von diesen 315 Patienten entwickelten wiederum 103 Patienten (34%) nach einer durchschnittlichen Zeitspanne von 8 Jahren Metastasen, welche im Mittel nach 5 Jahren zum Tode führten. Im Umkehrschluss fand sich bei 66% der Patienten trotz eines PSA-Rezidives kein sichtbarer Krankheitswert. Wirth et al. [61] kam 2000 zu ähnlichen Ergebnissen, wobei er neben eigenen Ergebnissen mehrere Studien in der Literatur miteinander vergleicht. Folgende Tabelle zeigt die aktuarische Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidives nach radikaler Prostatektomie beim klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom in verschiedenen Studien:

Tab.59: Aktuarische Wahrscheinlichkeit eines PSA-Anstiegs nach radikaler Prostatektomie beim klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom

Autoren	n	10-Jahres rezidivrate
Pound et al. (1997) [41]	1623	32%
Zincke et al. (1994) [42]	3170	48%
Catalona u. Smith (1994) [44]	925	22%
Trapasso et al. (1994) [43]	601	53%
Ohori et al. (1994) [45]	500	27%

Wie man bereits an den Zahlen erkennen kann, handelt es sich beim PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie um ein Phänomen, dessen Prognose äußerst unterschiedlich sein kann. Der betroffene Patient, der heutzutage in der Regel durch gesteigerten Informationsfluss via Medien wie Internet, Fachzeitschriften etc. gut aufgeklärt ist, ist verständlicherweise beunruhigt und möchte wissen, wie es um ihn steht. Der behandelnde Arzt steht vor dem Problem des weiteren Vorgehens. Soll er zunächst eine abwartende Haltung empfehlen oder muss eine Therapie eingeleitet werden und wenn ja, welche scheint beim einzelnen Patienten die Beste zu sein?

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben deshalb bereits versucht, Patienten herauszufiltern, welche ein erhöhtes Risiko aufweisen, nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie ein PSA-Rezidiv und somit evtl. ein Fortschreiten der Erkrankung zu erleiden. Gesucht wurden und werden Faktoren, welche es erlauben prä- aber auch postoperativ Aussagen über die Prognose der Erkrankung beim einzelnen Patienten zu machen. Solche Risikoprofile hätten den Vorteil präoperativ das Therapieregime zu optimieren und postoperativ bereits prophylaktisch Maßnahmen zu ergreifen, um die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsprogresses zu reduzieren bzw. im Falle eines Progresses rechtzeitig zu handeln. Es besteht der Wunsch bereits bei Diagnosestellung bzw. zum Zeitpunkt eines Krankheitsprogresses diejenige Therapie zu kennen, von der der Patient am meisten profitieren würde, um so unnötige Behandlungen bzw. Nebenwirkungen zu vermeiden. So wird beispielsweise in der Literatur kontrovers diskutiert, ob eine neoadjuvante Hormontherapie vor einer radikalen Prostatektomie zu einer Verlängerung des progressfreien Intervalls und somit zu einer Verbesserung der Prognose führen würde. In einer Studie von Meyer et al. [44] konnte in einer Population von 680 Patienten gezeigt werden, dass die Kombination von Antiandrogenen und LHRH-Analoga über mehr als 3 Monate vor radikaler Prostatektomie das Risiko eines postoperativen PSA-Progresses im Gegensatz zu einer alleinigen Operation verringern konnte. Auch in dieser Studie war nicht deutlich ersichtlich, ob alle Patienten von der neoadjuvanten Therapie profitierten, oder ob es Patienten gab, die von einer Operation allein genauso oder sogar noch mehr profitiert hätten.

Wie man also sieht, gibt es zahlreiche Aspekte in der Behandlung des Prostatakarzinoms, welche von geeigneten Risikoprofilen des einzelnen Patienten profitieren würden! Hier noch einmal eine Zusammenfassung der wichtigsten Vorteile:

- Einschätzung des vorliegenden Krankheitsstadiums
- Hilfe bei der Wahl des richtigen Therapieregimes
- (Neo)adjuvante Therapie => ja oder nein?
- Prophylaxe eines Krankheitsrezidives
- Rechtzeitiges Einschreiten im Falle eines PSA-Rezidives nach radikaler Prostatektomie

Ziel dieser Arbeit ist es Risikogruppen des PSA-Rezidivs beim lokalisierten Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie zu identifizieren. Im Folgenden möchte ich die in unserem Patientengut gefundenen Faktoren vorstellen und anschließend mit den Ergebnissen anderer internationaler Arbeitsgruppen vergleichen.

Wie bereits unter Punkt II.2 beschrieben fanden sich mittels der durchgeführten multivariaten Analysen in unserem Patientengut 5 Parameter, die aufgrund ihrer Signifikanz geeignet erscheinen, eine Aussage bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie zu treffen. Dabei handelt es sich um folgende Faktoren:

1. „Jahrgang der Operation“ mit folgender Unterteilung:
„1984-1989“, „1990-1992“, „1993-1994“, „1995-1999“ und „2000-2001“!

Nimmt man die Gruppe der Jahrgänge 1984-1989 als Referenzwert, so zeigte sich zunächst eine Abnahme der PSA-Progresswahrscheinlichkeit bis zum Jahr 1994 bevor es ab dem Jahr 1995 wieder zu einem Anstieg des Risikos kam.

Zu erwarten war eine stetige Abnahme des Risikos, da man ja davon ausgehen muss, dass es im Lauf der Zeit zu einer Verbesserung der Operationsbedingungen bzw. -techniken kommen würde. Außerdem sollte auch eine wachsende Routine der Eingriffe zu einer Qualitätsverbesserung führen. Wo könnten die möglichen Ursachen dieses Ergebnisses liegen?

- Zunächst einmal könnte es sich ganz einfach um ein Artefakt handeln, u.a. verursacht durch unterschiedliche Fallzahlen bzw. Veränderungen des Patientengutes im Lauf der letzten Jahre. So wurden etwa 2/3 der Patienten in unserem Kollektiv zwischen 1995 und 2001 operiert.
- Des weiteren könnten unterschiedliche Operateure im Lauf der Jahre auch zu einem unterschiedlichen Ergebnis führen
- Eine weitere Ursache könnte eine Umstellung der Operationstechnik sein

Da in den letzten Jahren der Trend hin zu möglichst schonenden OP-Verfahren mittels Schonung des neurovaskulären Bündels und Blasenhales, mit dem Ziel postoperative Nebenwirkungen wie Inkontinenz und Impotenz möglichst zu minimieren, zu erkennen war, scheint hier der wahrscheinlichste Grund zu liegen.

Insgesamt scheint sich der Faktor: „Jahrgang der Operation“ trotz hoher Signifikanz in unserem Patientengut nicht zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen PSA-Rezidivs zu eignen, da wie oben angeführt zu viele Störfaktoren vorliegen. Außerdem scheint eine Übertragung auf andere Populationen schwierig zu sein, weshalb es nicht verwunderlich ist, dass mir keine Literatur bekannt ist, in welcher der Einfluss des Operationsdatums untersucht wurde.

2. „PSA-Wert präoperativ“ mit folgender Einteilung:
 „<2“, „2-<4“, „4-<10“, „10-<20“, „20-<50“ und „≥50“ ng/ml!

Im Gegensatz zum Faktor: „Operationsdatum“ ist der „präoperative PSA-Wert“ ein in der Literatur unumstrittener Parameter, der nahezu in allen Studien eine hohe Signifikanz hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs zeigt. So wird in einem Artikel von Kupelian et al. [39] der präoperative PSA-Wert als der aussagekräftigste klinische Faktor hinsichtlich eines postoperativen PSA-Progresses beschrieben. Auch in den bisher anerkanntesten Studien zur Risikoabschätzung des einzelnen Patienten vor bzw. nach radikaler Prostatektomie von Partin et al. [51] und Kattan et al. [37; 38] spielt der präoperative PSA-Wert eine große Rolle. Hierzu jedoch später mehr.

In unserem Kollektiv haben wir als Referenzwert die Gruppe mit einem PSA-Wert „≤2 ng/ml“ verwendet. Es kristallisierten sich 2 Gruppen besonders heraus, in welchen das Risiko eines PSA-Progresses nach radikaler Prostatektomie beinahe doppelt so hoch war, als in der Referenzgruppe. Es handelt sich einmal um die Gruppe der Patienten mit einem PSA-Wert „2-<4 ng/ml“ und um die Gruppe der Patienten mit einem PSA-Wert „≥50 ng/ml“. Die übrigen Gruppen zeigten ein annähernd vergleichbares Risiko. Das ein PSA-Wert ≥50 ng/ml mit einem erhöhten Risiko einhergeht, war zu erwarten, da hier oftmals ein bereits fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt. So zeigten Frazier et al. [21] in ihrem Kollektiv von 226 Patienten, dass mit zunehmendem präoperativem PSA-Wert die Anzahl der organbegrenzten Tumoren abnimmt, jedoch die Anzahl der positiven Schnittränder zunimmt. (siehe Tab. 60)

Tab. 60: Tumorausdehnung verglichen mit dem präoperativen PSA-Wert [21]

Tumor Extent	No.	Preop. PSA (ng./ml.)		
		4.0 or Less No. (%)	4.1-10.0 No. (%)	More Than 10.0 No. (%)
Organ confined	63	21 (65.6)	25 (56.8)	17 (23.3)
Specimen confined	48	7 (21.9)	15 (34.1)	26 (35.6)
Margin pos.	38	4 (12.5)	4 (9.1)	30 (41.1)
Totals	149	32 (100.0)	44 (100.0)	73 (100.0)

Doch eher unerwartet ist die Verteilung der übrigen Risikoeffizienten in unserem Kollektiv. So liegt nach unserer Auswertung das größte Risiko eines postoperativen PSA-Progresses in der Gruppe der Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von „2-<4ng/ml“. Als Ursache überlegten wir uns die Tatsache, dass ein Prostatakarzinom mit geringen PSA-Werten im Rahmen des Screenings später entdeckt werden als Karzinome mit stärkerer PSA-Ausschüttung und somit bereits häufiger ein fortgeschrittenes Stadium vorliegt. 2 Aspekte sprechen dagegen:

1. Angenommen die gerade aufgestellte These stimmt, warum hat dann die Gruppe der Patienten mit einem präoperativen PSA-Wert von „<2ng/ml“ nur ein halb so großes Risiko? Man müsste ja annehmen, dass Karzinome mit einem noch geringeren PSA-Wert noch schwieriger zu diagnostizieren wären und somit bei Diagnose noch weiter fortgeschritten wären. Eine Studie von Kupelian et al. [39] zeigte in der folgenden Tabelle einen Zusammenhang zwischen der Höhe des präoperativen PSA-Wertes und einer Zunahme des Krankheitsprogresses. So kam es hier mit zunehmendem PSA-Wert zu einer höheren Rate an Tumordinvasion von periprostatischem Gewebe, Samenblasen und Lymphknoten, sowie zu einer höheren Rate an positiven Schnitträndern, was an sich die oben aufgestellte These widerlegen würde.

Tab.60: Tumorausbreitung in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert

PSA-Level	Capsular invasion	Extracapsular extension	Seminal vesicle invasion	LN involvement	Surgical margin involvement
≤ 4	70	42	3	0	27
4-10	91	62	12	3	41
10-20	93	73	26	5	51
>20	98	86	55	32	71

2. Zwar ist in der Literatur die Signifikanz des präoperativen PSA-Wertes bezüglich eines PSA-Rezidivs unbestritten, jedoch zeigen andere Studien im Gegensatz zu unseren Ergebnissen einen linearen Zusammenhang zwischen der Höhe des präoperativen PSA-Wertes und der Dauer der progressfreien Zeit nach der Operation.

Abbildung 42 zeigt die postoperative Wahrscheinlichkeit nach 7 Jahren ohne Progress zu sein in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert nach einer Studie von Catalona et al. [12].

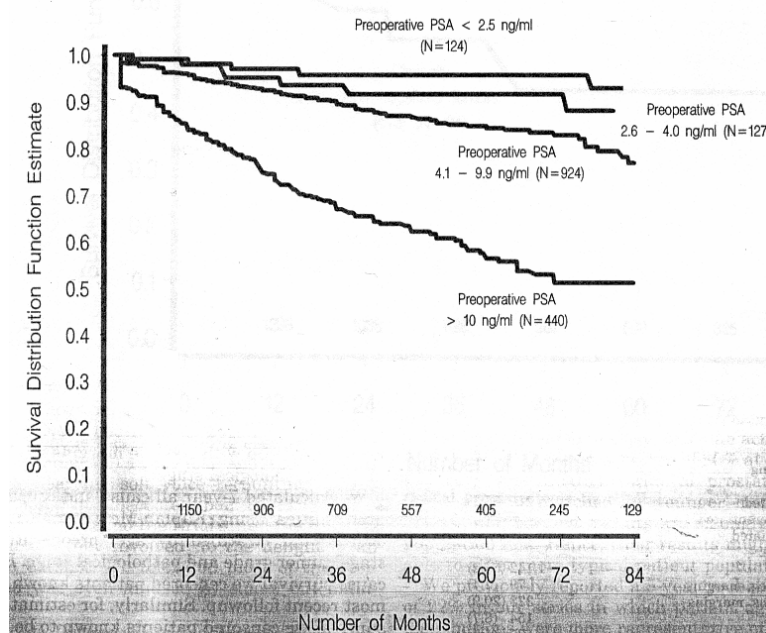


Abb.42: Sieben-Jahres-Wahrscheinlichkeit der Progressfreiheit nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes [12]

Interessant erscheint jedoch ein Wandel der Einteilung des präoperativen PSA-Wertes in unterschiedliche Untergruppen im Lauf der Jahre. Nimmt man beispielsweise die so genannten „Partin tables“: Hierbei handelt es sich um Nomogramme, die dem Arzt und auch dem Patienten in Kenntnis der Faktoren: „klinisches Stadium“, „Grading“ mittels „Gleason Score“ und „präoperativem PSA-Wert“ ermöglichen sollen, bereits vor der radikalen Prostatektomie das definitive pathologische Stadium der Erkrankung einzuschätzen. Die erstmals 1997 erschienen „Partin tables“ zeigten eine Einteilung der PSA-Werte in folgende Untergruppen: „<4ng/ml“, „4-10ng/ml“, „10-20ng/ml“ und „>=20ng/ml“. 2001 wurden die „Partin tables“ erneuert und es hat sich bewährt, eine Änderung der Untergruppen des präoperativen PSA vorzunehmen. Mittlerweile wird folgende Einteilung verwendet [51]: „0-2,5ng/ml“, „2,6-4,0ng/ml“, „4,1-6,0ng/ml“, „6,1-10,0ng/ml“ und „>10ng/ml“. Wie man sieht, kommt inzwischen dem Bereich 0-10 ng/ml eine größere Bedeutung zu. Zur Vervollständigung soll kurz erklärt werden, wie die „Partin tables“ funktionieren:

Es gibt Tabellen für die klinischen Stadien: „T1c“ (erhöhtes PSA, kein Tumor tastbar), „T2a“ (Tumor in weniger der Hälfte eines Prostatalappens tastbar), „T2b“ (Tumor in mehr als der Hälfte eines Prostatalappens tastbar) und „T2c“ (Tumor in beiden Prostatalappen tastbar). Als Ausschnitt ist im folgenden die Tabelle für das Stadium T1c dargestellt:

Tab. 61: Klinisches Stadium T1c (Partin tables)[51]

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

Als Beispiel wäre die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Karzinoms bei einem PSA-Wert von 0-2,5 ng/ml, einem Gleason-Score von 3+4=7 und einem klinischen Stadium T1c 79%.

Eine andere weit verbreitete Arbeit zur Erstellung von Risikoprofilen des einzelnen Patienten sind die so genannten Kattan-Nomogramme. 1998

veröffentlichten Kattan et al. erstmals das so genannten präoperative Nomogram zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. [37] Dabei kann man aus dem Nomogram jeweils für die Faktoren „präoperatives PSA“, „gleason score“ und „klinisches Stadium“ einen Punktwert ablesen. Anhand der Summe aus den jeweils erhaltenen Punkten konnte dann schließlich das Risiko eines Rezidivs aus dem Nomogram abgelesen werden. (siehe Abb. 43)

Preoperative Nomogram for Prostate Cancer Recurrence

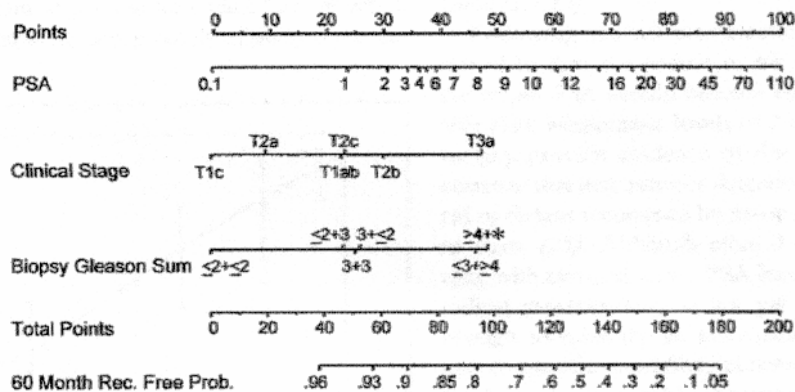


Abb. 43: Präoperatives Nomogram nach Kattan [37]

Wenn man sich die Punktevergabe für den präoperativen PSA-Wert genauer betrachtet, nimmt die Anzahl der Punkte für höhere PSA-Werte stark zu. 1999 veröffentlichten Kattan et al. das so genannte postoperative Nomogram zur Einschätzung des Rezidivrisikos. [38] Laut Aussagen des Autors ist die Aussagekraft dieses Nomograms durch das Heranziehen von postoperativen pathologischen Ergebnissen wie: „Infiltration der Prostatakapsel“, Beurteilung der Schnittländer“ und „Lymphknotenbefall“ noch höher als die des präoperativen Nomograms. Auffällig ist auch die veränderte Punktevergabe innerhalb der Kategorie „präoperativer PSA-Wert“. Wenn man sich die Abbildung 44 ansieht, fällt auf, dass im Gegensatz zum präoperativen Nomogram bereits ein großer Teil der Punkte für PSA-Werte zwischen 0-10 ng/ml vergeben werden.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des präoperativen PSA-Wertes sagen: Ebenso wie zahlreiche Arbeitsgruppen zuvor, konnten wir anhand unseres Patientengutes eine hohe Signifikanz des präoperativ gemessenen PSA-Wertes hinsichtlich des Risikos eines postoperativen PSA-Rezidivs nachweisen. Unklarheit besteht jedoch noch in der Festlegung der Grenzen der einzelnen Untergruppen des präoperativen PSA-Wertes, um eine bestmögliche Risikoverteilung zu erhalten.

Der Vollständigkeit halber soll auch eine Arbeit von Noguchi et al. [48] erwähnt werden. Diese Studie untersuchte die Daten von 191 Patienten deren Prostatavolumen über 6cc lag. Es zeigte sich, dass die Faktoren „Grading“

Postoperative Nomogram for Prostate Cancer Recurrence

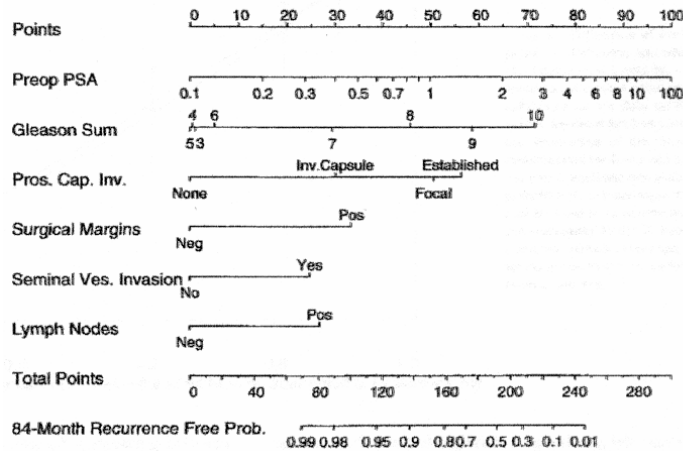


Abb. 44: Postoperatives Nomogram nach Kattan [38]

mittels „Gleason grade“, Tumorlokalisierung in der peripheren Zone, das Tumolvolumen und der Lymphknotenbefall eine Signifikanz bezüglich eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bei Karzinomen mit großem Volumen besitzen. Dagegen ist laut dieser Studie das präoperative PSA bei der Einschätzung eines Rezidivs bei großvolumigen Tumoren nicht hilfreich.

3. „Grading“ mit folgender Einteilung: „ $\leq G2$ “ (= gut - und mäßig differenziert) und „G3“ (=schlecht differenziert)

Neben dem „präoperativen PSA-Wert“ besitzt v.a. das „Grading“ einen hohen Stellenwert in der Erstellung von Risikoprofilen beim Prostatakarzinom. Nicht verwunderlich also, dass im Rahmen unserer multivariaten Analysen das „Grading“ hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs eine hohe Signifikanz zeigte. Als Referenzwert diente die Gruppe „ $\leq G2$ “ mit einem relativen Risiko von 1. Im Vergleich dazu zeigt die Gruppe mit einem G3-Tumor ein 2-fach-erhöhtes Risiko, nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie ein PSA-Rezidiv zu erleiden. In einer Studie von Catalona et al. [12] wurde eine ähnliche Einteilung des Faktors „Grading“ verwendet, hier mit einer Gliederung in „G1(gut differenziert)“, „G2(mäßig differenziert)“ und „G3(schlecht differenziert)“. Auch hier zeigte sich mit zunehmender Entdifferenzierung eine Zunahme des Risikos (siehe Abb. 45) eines Krankheitsrezidivs.

Im Vordergrund des in unserem Kollektiv verwendeten Grading-systems steht der histologische Differenzierungs- und der histologisch-zytologische Atypiegrad. Laut Helpap et al. [30] steht aber an erster Stelle der Grading-systeme das Grading nach Gleason. Dieses orientiert sich an den verschiedenen Wachstumsmustern des Prostatakarzinoms. Ein Verlust des

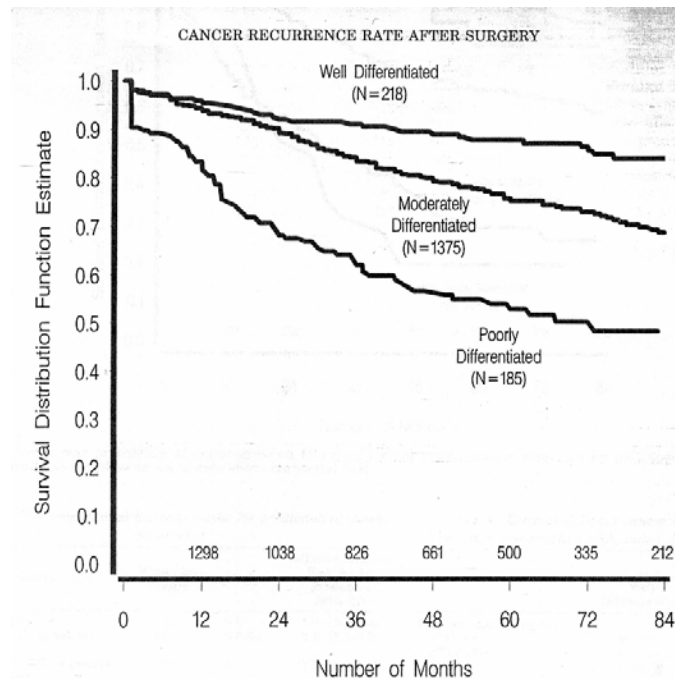


Abb. 45: Risiko eines Rezidivs in Abhängigkeit des „Gradings“ [12]

histologischen Architekturmusters und die zunehmende Entdifferenzierung beschreiben hier die steigende Malignität des Karzinoms. In der Regel finden sich im Prostatakarzinom mehrere unterschiedliche Wachstumsmuster, weshalb man ein primäres (vorherrschendes) und ein sekundäres (weiteres) Muster verwendet. Je nach Muster spricht man von Gleason 1-5. Den so genannten Gleason-Score erhält man durch Addition der beiden Gleasonwerte für das vorherrschende und ein weiteres Muster mit min. 2 (1+1) und max. 10 (5+5) Punkten. Helpap et al. [30] führten weiter an, dass das Grading nach Gleason weltweit durchgeführt wird und ein Indikator für das rezidivfreie Überleben von Patienten ist. So würden 82% der Patienten bei Gleason-Graden 2-4 rezidivfrei überleben, bei Gleason-Grad 5 sind dies 88%, bei Gleason 6 70%, bei Gleason 7 50% und bei Gleason-Graden 8-10 nur noch 15% der Patienten.

Wie verhält sich der Gleason-Score anhand präoperativer Biopsien gegenüber dem endgültigen Gleason-Score des Resektionspräparates? Laut Helpap et al. [30] findet sich in nahezu jedem 2. Fall eine Differenz von meist 1 Scoregrad.

Ähnlich dem präoperativen PSA-Wert findet sich das „Grading“ als signifikanter Parameter bezüglich eines PSA-Rezidivs in nahezu allen wichtigen Arbeiten zur Erstellung von Risikoprofilen beim Prostatakarzinom. Meist wird der so genannte „Gleason score“ angewendet, wie z.B. in den „Partin tables“ und den „Kattan nomogrammen“ (siehe oben).

Auch Lerner et al. [42] versuchten Patienten zu identifizieren welche ein hohes Risiko haben trotz eines organbegrenzten Tumors später ein Rezidiv zu bekommen. In der multivariaten Analyse gehörte neben dem präoperativen PSA-Wert auch hier der „Gleason-Score“ zu den wichtigsten Parametern. So

nahm mit zunehmendem „Gleason-Score“ die Wahrscheinlichkeit eines progressfreien Überlebens ab. (siehe Abb. 46)

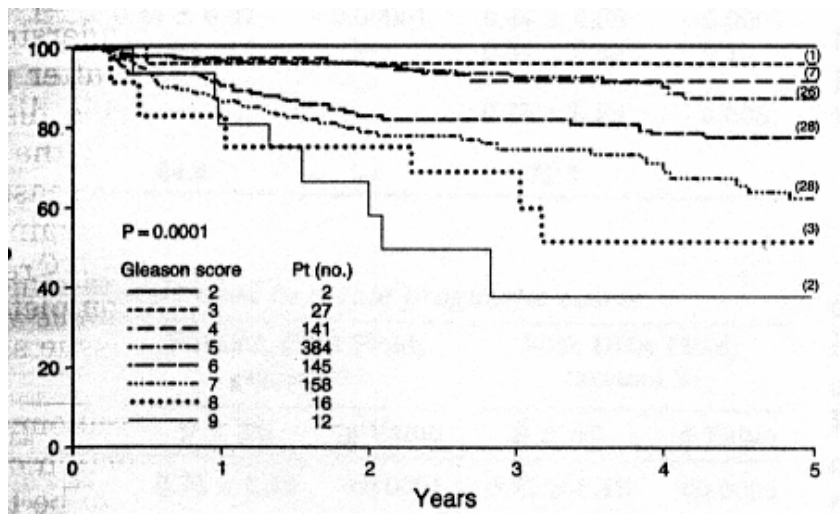


Abb. 46: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit des Gleason-Scores [42]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Amling et al. [4]. Hier war die Einteilung des Gleason-Score in „<7“, 7 und 8-10. V.a. in der Gruppe mit einem Gleason-Score von 8-10 kam es v.a. in den ersten beiden Jahren zu überdurchschnittlich vielen Rezidiven, während es in der Gruppe <7 zu einem geringen Prozentsatz an Progress kam.

Auch Pound et al. [53] fanden mehrere Parameter heraus, welche eine Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufes nach radikaler Prostatektomie zulassen. Einer dieser Parameter ist erneut der Gleason-Score. Hier konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines Metastasen-freien Überlebens bei Patienten mit einem Gleason-Score von 5-7 höher ist als bei Patienten mit einem Score von 8-10! (siehe Abb. 47)

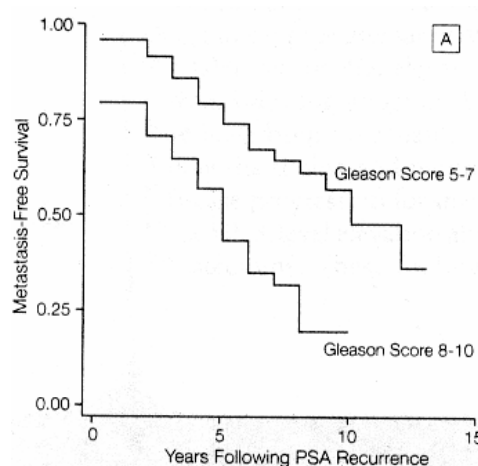


Abb. 47: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score [53]

Auch bei Kupelian et al. [39] und bei D'Amico et al. [15] fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Krankheitsprogresses.

4. „pT-Kategorie“ mit folgender Einteilung: „ \leq pT2b“, „pT3a“ und „ \geq pT3b“
 Im Rahmen unserer uni- und multivariaten Analysen kristallisierte sich die pT-Kategorie ebenfalls als signifikanter Parameter hinsichtlich eines postoperativen PSA-Progesses heraus. In Tab. 7 der Einleitung dieser Arbeit ist die Einteilung in die jeweiligen pT-Stadien dargestellt. Vereinfacht lässt sich sagen bis zum Stadium pT2b liegt ein organbegrenzt Karzinom vor. Dieses Stadium diente auch als Referenzgruppe mit einem relativen Risiko von 1,0. Stadium pT3a, definiert als extrakapsuläre Ausbreitung hat in unserem Kollektiv ein 1,8 fache erhöhtes Risiko als die Referenzgruppe. Am höchsten ist jedoch das Risiko eines postoperativen Krankheitsprogresses in der Gruppe der Patienten mit einem pT-Stadium \geq pT3b (=Samenblasenbefall u./o. Infiltration benachbarter Strukturen). Hier ist das Risiko um das 2,17 fache erhöht. Dieses Ergebnis überrascht keineswegs, da auch ohne statistische Auswertung zu vermuten war, dass der Krankheitsverlauf durch ein bei Diagnose weit fortgeschrittenes Karzinom negativ beeinflusst wird.

Da viele Arbeitskreise nach präoperativen Faktoren gesucht hat bzw. präoperative Risikoprofile erstellt haben, fand in diesen Arbeiten das pT-Stadium, welches erst im Anschluss an die Operation durch den Pathologen festgestellt werden kann, keine Anwendung. Hier wurde das sogenannte klinische Stadium cT herangezogen, welches wie folgt eingeteilt ist:

„T1c“=PSA erhöht, nicht tastbar, „T2a“=in weniger als der Hälfte eines Lappens tastbar, „T2b“=in mehr als der Hälfte eines Lappens tastbar und „T2c“=in beiden Lappen tastbar! So spielt dieses klinische Stadium u.a. in den „Partin Tables“ [51] und im „präoperativen Nomogram nach Kattan“ [37] eine wichtige Rolle bei der Erstellung eines Risikoprofils. Auch Lerner et al. [42] stellten eine hohe Signifikanz des klinischen Stadiums hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben, in ihrem Kollektiv von 903 Patienten fest. Je höher das klinische Stadium war, umso geringer war die Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben. (siehe Abb. 48)

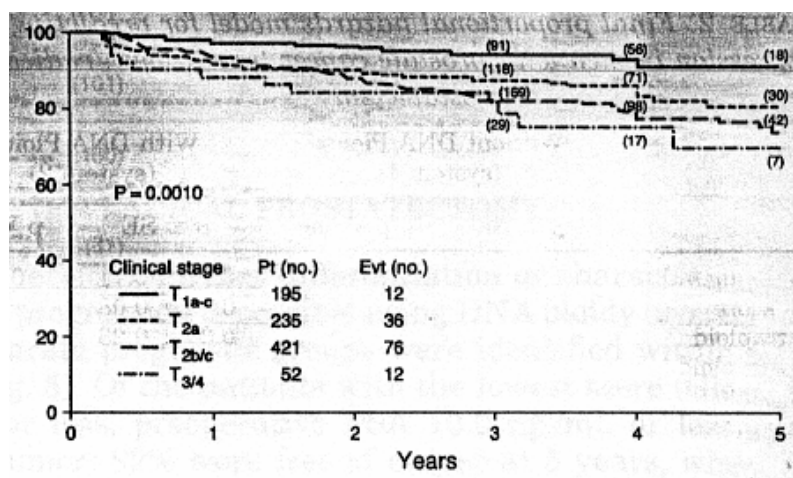


Abb. 48: Progressfreiheit in % in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

Überraschend ist die Tatsache, dass das durch den Pathologen letztlich bestimmte pT-Stadium in dieser Studie mit einem p-Wert von 0,08 keine Signifikanz zeigte.

Dagegen fanden sich einige Arbeiten welche ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs herausarbeiten konnten.

Catalona et al. [12] zeigten eine mit steigendem pathologischem Stadium auch eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit, progressfrei zu bleiben. Besonders der Befall von Samenblasen und Lymphknotenbefall gingen mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. (siehe Abb. 49)

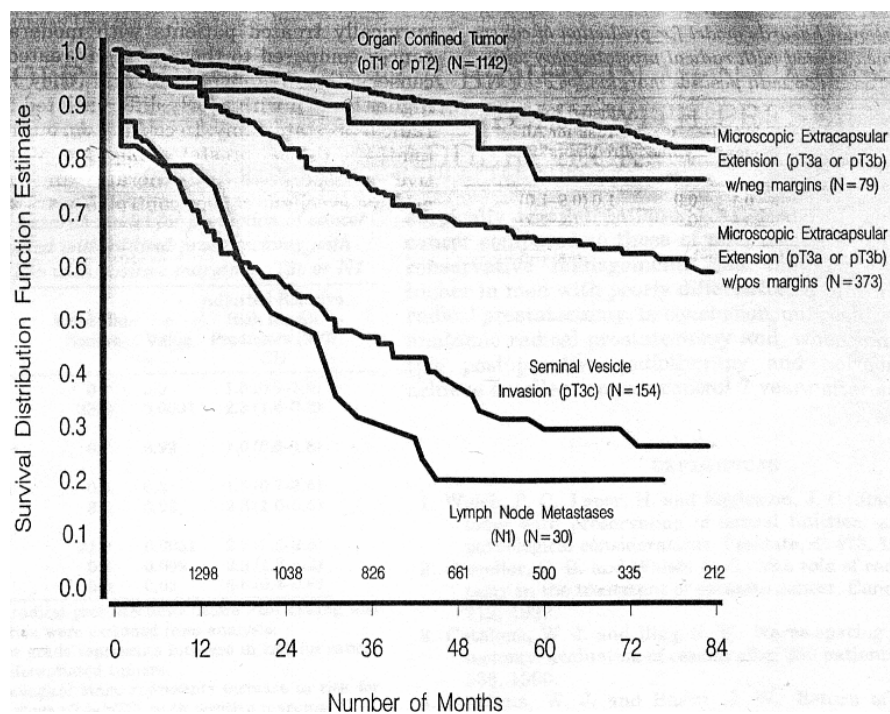


Abb. 49: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium [12]

Auch Amling et al. [4] zeigte einen Zusammenhang zwischen dem pathologischen Stadium und dem progressfreien Überleben. Besonders ab dem Stadium pT3b zeigte sich kurze Zeit nach der Operation ein erhöhtes Rezidivrisiko. (siehe Abb. 50)

Auch Kattan et al. [38] verwendeten für ihr „postoperatives Nomogram“ indirekt das pathologische Stadium indem es jeweils eine Anzahl an Punkten für die Faktoren: „Samenblasenbefall“, „positiver Schnittrand“ und „Lymphknotenbefall“ aus dem Nomogram abzulesen ist. Diese Faktoren spiegeln sich im pT-Stadium wieder.

Masood et al. [36] erarbeiteten Risikogruppen, indem die Patienten mittels den Faktoren „pT-Stadium“, „Gleason score“ und „Beurteilung des Schnittrandes“ in 4 Risikogruppen eingeteilt wurden: Exzellente-, gute-, mäßige- und schlechte Prognose! Auch hier sieht man, dass sich mit zunehmendem pT-Stadium (Zunahme der Tumorausdehnung) die Prognose zunehmend verschlechtert, natürlich in Abhängigkeit der beiden anderen Faktoren.

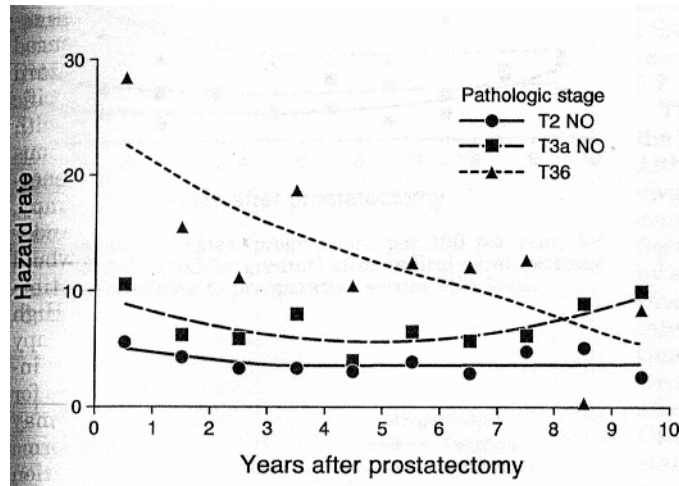


Abb. 50: Progressfreiheit in Bezug auf das pT-Stadium [4]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche Studien ebenso wie unsere eigenen Ergebnisse einen signifikanten Zusammenhang zwischen klinischem bzw. pathologischem Stadium und der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Krankheitsrezidivs gezeigt haben. Insgesamt erscheint das durch den Pathologen definitiv bestimmte Stadium prognostisch genauere Prognosen zuzulassen, als das klinische Stadium, welches präoperativ bestimmt wird. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kattan et al. [38] im Rahmen der Erarbeitung des „postoperativen Nomograms“ im Vergleich zum „präoperativen Nomogram“ [37].

5. „PSA-Density“ ermittelt durch PSA präoperativ/TRUS-Gewicht mit folgender Einteilung: „ $\leq 0,20$ “ und „ $> 0,20$ “

In unserem Kollektiv fanden wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der so genannten „PSA-Density“ (PSA-Dichte!), welche man erhält, indem man den präoperativen PSA-Wert durch das mittels TRUS bestimmte Prostatagewicht dividiert. Als Referenzwert diente hier die Gruppe mit einer PSA-Density von „ $\leq 0,20$ “ mit einem relativen Risiko von 1,0. Im Rahmen dieser Arbeit ergab sich für die Gruppe mit einer PSA-Density von „ $> 2,0$ “ ein beinahe 3-fach erhöhtes Risiko nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie ein PSA-Rezidiv zu erleiden. Die PSA-Density wurde ursprünglich eingeführt, um bei erhöhtem PSA-Wert aber klinisch unauffälliger Prostata ein Karzinom von einem gutartigen Prozess zu unterscheiden. Dabei geht man davon aus, dass ein Wert $< 0,15$ gegen ein Karzinom spricht. In der Literatur sind bisher kaum Arbeiten zu finden, die einen Zusammenhang der PSA-Density mit einem Krankheitsprozess nach erfolgter Operation untersuchen. Zwei Arbeitsgruppen haben untersucht, ob die Verwendung der PSA-Density im Vergleich zum präoperativen PSA-Wert einen Vorteil in der Bestimmung von Risikoprofilen mit sich bringen. Freedland et al. [22] teilten die PSA-Density in folgende Gruppen ein: „ $\leq 0,4$ “, „ $0,4-1$ “ und „ > 1 “. Es stellte sich heraus, dass es nur zu einer minimalen Verbesserung der Risikoabschätzung im Vergleich zum

präoperativen PSA-Wert kam. Da die Bestimmung der PSA-Dichte kosten- und zeitintensiver ist, ist laut dem Autor eine Einführung der PSA-Density anstelle des PSA-Wertes bei nur geringem Effekt nicht gerechtfertigt. In einer anderen Arbeit untersuchte derselbe Autor mit seiner Arbeitsgruppe die Kombination von PSA-Density und Gleason-Score zur Abschätzung des Risikos eines PSA-Rezidivs. [24] Diese Kombination scheint eine hohe Signifikanz bezüglich fortgeschrittener pathologischer Tumorstadien und ebenso bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsprogresses nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie zu besitzen. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob es gegenüber der Kombination präoperativer PSA-Wert und Gleason-Score einen deutlichen Vorteil gibt. Dieser Zusammenhang muss noch untersucht werden.

Zum Schluss möchte ich noch kurz auf weitere Parameter eingehen, welche in unserem Kollektiv zwar keine Signifikanz hinsichtlich eines PSA-Rezidivs zeigten, die jedoch durch andere Arbeitsgruppen erarbeitet wurden:

1. PSA-Anstiegsgeschwindigkeit vor der Diagnose eines Prostatakarzinoms!

D'Amico et al. [15] berichteten in einem 2004 erschienenem Artikel, dass eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als 2,0 ng/ml pro Jahr vor der Diagnose des Prostatakarzinoms zu einer deutlichen Verkürzung des Zeitraums bis zum Tod infolge des Prostatakarzinoms führen würde, trotz einer Behandlung mittels radikaler Prostatektomie. (siehe Abb. 51)

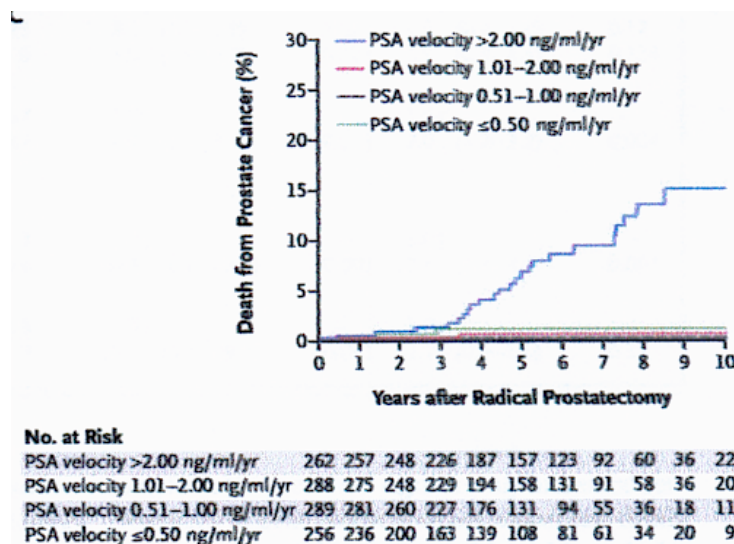


Abb. 51: Tod in Folge des Prostata-Ca in Abhängigkeit der PSA-Density

2. Perineuralscheidenbefall als Vorhersagewert eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie beim lokalisierten Prostatakarzinom

D'Amico et al. [16] fanden in einer 2001 veröffentlichten Studie heraus, dass die Resektion der Perineuralscheiden auf der Seite, auf der im Rahmen der Biopsie ein Perineuralscheidenbefall gefunden wurde, die Rate an positiven Schnitträndern verringern und die Prognose bei Patienten mit geringerem Risiko verbessern kann.

3. Positive Familienanamnese als Risiko eines aggressiveren Verlaufs der Erkrankung

Kupelian et al. [40] zeigten als erste Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese bezüglich dem Prostatakarzinom und einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung unabhängig von klinischen und pathologischen Faktoren. (siehe Abb. 52)

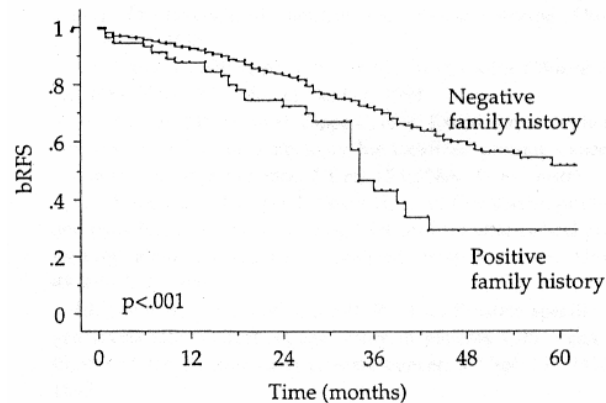


Abb. 52: Progressfreies Überleben in Abhängigkeit der posit. Familienanamnese

Folgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick über die Parameter mit hoher Signifikanz bezüglich des Risikos eines PSA-Rezidivs verschiedener Arbeitsgruppen in der Literatur:

Tab. 62: Zusammenfassung der häufigsten Risikogruppen verschiedener Arbeitsgruppen

	PSA-Anstieg.	Präoperat. PSA-Wert	pT-Stadium	Grading	Beurteilg. der Schnittträger	Perineuralscheidenbefall	Klin. Stadium	Pos. Familienanamnese
Kupelian et al. [62]								X
Kupelian et al. [49]		X		X	X			
Noguchi et al. [54]			X	X				
D'Amico et al. [61]						X		
Freedland et al. [63]		X		X				
Lerner et al. [4]		X		X			X	
Partin et al. [50]		X		X			X	
Kattan et al. [51]		X		X			X	
Kattan et al. [52]		X	X	X	X			
Catalona et al. [53]		X		X			X	
Khan et al. [58]			X	X	X			
D'Amico et al. [57]	X	X	X	X				

Als Fazit kann man der Tabelle 62 entnehmen, dass insgesamt die Faktoren „präoperativer PSA-Wert“, „Grading“ und „klinisches/pathologisches Stadium“ die wichtigsten Risikogruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie sind. Diese 3 Faktoren zeigen auch in unserem Kollektiv eine hohe Signifikanz. Warum unsere Ergebnisse jedoch trotzdem teils von den Resultaten anderer Arbeitsgruppen abweichen, kann verschiedenste Ursachen haben:

- Unterschiedliche PSA-Grenzwerte nach radikaler Prostatektomie bei verschiedenen Autoren und Testsystemen zur Festlegung eines PSA-Rezidivs
- Unterschiedliche Auswahl des Patientengutes in unterschiedlichen Kliniken
- Unterschiedliche Verteilung einzelner Faktoren innerhalb der jeweiligen Studienpopulation
- Unterschiedliche Operationstechniken und wechselnde Operateure können zu anderen Ergebnissen führen
- Unterschiedliche Pathologen und Laboratorien können ebenfalls zu abweichenden Ergebnissen führen
- Unvollständige bzw. fehlerhafte Datensammlung kann ebenfalls zu Abweichungen führen.

Da einige Zentren die laparoskopische Durchführung der radikalen Prostatektomie fördern und verbreiten, muss durch zukünftige Studien geklärt werden, ob die Änderung der Operationstechnik zu einer Änderung der durch zahlreiche Arbeitsgruppen bestätigten Risikoprofile führen wird.

E. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 1355 Patienten mit manifestem Prostatakarzinom, die sich in den Jahren von 1984 bis 2001 an der Urologischen Klinik der Technischen Universität München einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, analysiert, um so Risikogruppen für ein PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie beim lokalisierten Prostatakarzinom herauszuarbeiten. Zum Zeitpunkt des Follow-Up zeigte sich bei 185 Männern unseres Kollektivs ein PSA-Rezidiv.

Fanden sich zunächst mittels univariaten Analysen zahlreiche Faktoren, welche statistisch gesehen eine hohe Signifikanz bezüglich eines PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie zeigten (siehe hierzu Punkt II.1.1 Eventzeit: „PSA-Progress“, Seite 37-74), kristallisierten sich schließlich mittels multivariater Analysen (sog. Cox-Regression) 5 Faktoren heraus, welche aufgrund ihrer hohen Signifikanz sowie ihrer geeigneten Fallzahl in unserem Kollektiv geeignet erschienen, zusammen eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs zu erlauben. Es handelt sich hierbei um die Faktoren:

- „Jahrgang der Operation“, - „PSA-Wert präoperativ“, - „Grading“, - „pT-Kategorie“ und - „PSA-Density“ (siehe hierzu auch Punkt II.2 Cox-Regression, Seite 77-79).

Da die Variable „Jahrgang der Operation“ von vielen Faktoren abhängt, u.a. vom Operateur, der Operationstechnik und auch vom Patientengut, scheint diese Variable trotz hoher Signifikanz nicht als prognostischer Faktor geeignet zu sein und wurde bisher auch von anderen Arbeitsgruppen nicht verwendet.

Anders verhält es sich dagegen mit der Variable „PSA-Wert präoperativ“. Ähnlich wie zahlreiche Arbeitsgruppen zuvor konnten wir anhand unseres Patientengutes eine hohe Signifikanz des präoperativ gemessenen PSA-Wertes hinsichtlich des Risikos eines postoperativen PSA-Rezidivs nachweisen. Unklarheit besteht jedoch noch in der Festlegung der Grenzen der einzelnen Untergruppen des präoperativen PSA-Wertes, um eine bestmögliche Risikoverteilung zu erhalten. Während andere Arbeiten einen linearen Zusammenhang zwischen dem präoperativ gemessenen PSA-Wert und der Dauer des postoperativ progressfreien Intervalls herausarbeiteten, lag in unserem Kollektiv das höchste Risiko eines PSA-Progresses in den Gruppen mit einem präoperativen PSA-Wert von „ $2- < 4$ ng/ml“ und „ ≥ 50 ng/ml“.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist das „Grading“. Wir nahmen eine Einteilung in „ $\leq G2$ “ und „ $G3$ “ vor, wobei statistisch gesehen Patienten mit einem „ $G3$ “-Tumor ein signifikant höheres Risiko eines PSA-Rezidivs aufwiesen als die Gruppe mit einem Grading von „ $\leq G2$ “. Auch in der Literatur fanden sich zahlreiche Arbeiten, die eine signifikante Bedeutung des „Gradings“ herausarbeiten konnten. Jedoch wurde hier meist eine Einteilung nach dem Gleason-Grade verwendet.

Eine weitere wichtige Säule zur Risikoabschätzung eines PSA-Rezidivs beim lokalisierten Prostata-Ca stellt die pT-Kategorie dar. Wir nahmen eine

Einteilung in „ \leq pT2b“, „pT3a“ und „ \geq pT3b“ vor und es stellte sich heraus, dass in unserem Kollektiv mit Zunahme der pT-Kategorie auch das Risiko eines postoperativen PSA-Rezidivs anstieg. So fand sich in der Gruppe der Patienten mit einer pT-Kategorie von „ \geq pT3b“ ein um das 2,17-fache erhöhtes Risiko gegenüber der Gruppe mit einer pT-Kategorie von „ \leq pT2b“. Zahlreiche andere Arbeitsgruppen bestätigten diesen Zusammenhang und zeigten ebenfalls, dass mit steigendem pT-Stadium das postoperative progressfreie Überleben abnahm. Der letzte Faktor der sich in unserem Kollektiv mittels multivariater Analysen fand war die „PSA-Density“ ermittelt durch PSA präoperativ/TRUS-Gewicht mit folgender Einteilung: „ \leq 0,20“ und „ $>$ 0,20“. Mit einem 3-fach erhöhten Risiko der Gruppe mit einer PSA-Density von „ $>$ 0,20“ gegenüber der Gruppe „ \leq 0,20“ zeigte sich statistisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der „PSA-Dichte“ und dem progressfreien Intervall nach radikaler Prostatektomie. Zwar fanden sich in der Literatur keine Arbeiten, welche den Zusammenhang zwischen der PSA-Density und dem Risiko eines PSA-Rezidivs untersuchten, jedoch zeigten zwei Arbeitsgruppen, dass es durch die PSA-Density nur zu einer geringen Verbesserung der Risikoabschätzung gegenüber dem präoperativem PSA-Wert kommt. Viele Faktoren, wie z.B. unterschiedliches Patientengut, unterschiedliche Operationstechniken, unterschiedliche Pathologen und Laboratorien u.a. können von unserem Kollektiv abweichen weshalb es letztendlich schwierig ist, die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse mit anderen Arbeiten zu vergleichen. Dennoch scheinen die Faktoren „PSA-Wert präoperativ“, „Grading“ und „pT-Kategorie“ die wichtigsten Risikogruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie zu sein und finden sich deshalb auch in den meisten Arbeiten anderer Gruppen, welche ebenfalls nach geeigneten Risikogruppen hinsichtlich eines postoperativen Krankheitsprogresses gesucht haben.

F. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Zonale Unterteilung der Prostata nach Mc Neal
Tab. 2	Überblick über die Klassifizierung des Prostatakarzinoms
Tab. 3	Grad 1 - 3 der Mostofi-Klassifikation
Tab. 4	Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Schemata nach Helpap [18]
Tab. 5	Altersgrenzen des PSA-Spiegels (nach Oesterling et al. 1993) [22]
Tab. 6	Komplikationen nach TRUS-geführter Biopsy-Gun-Biopsie (16 G Nadel); >= 6 Stenzen (n= 89 Patienten). (Nach Collins et al. 1993) [31]
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	Stand bzw. Ereignisse zum Zeitpunkt des Follow up
Tab. 10	Altersvergleich der Patienten in Jahren
Tab. 11	Prozentuale Verteilung der Operationsjahrgänge
Tab. 12	PSA-Werte des Gesamtkollektivs bei Diagnose in ng/ml
Tab. 13	Präoperative PSA-Werte des Gesamtkollektivs in ng/ml
Tab. 14	Prozentuale Verteilung des digital-rektalen Tastbefundes
Tab. 15	Prozentuale Verteilung des TRUS-Befundes
Tab. 16	Prozentuale Verteilung vorbehandelter Patienten
Tab. 17	Häufigkeit einer transurethralen Resektion der Prostata
Tab. 18	Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien nach der TNM-Klassifikation
Tab. 19	Häufigkeitsverteilung der pN-Stadien im Gesamtkollektiv
Tab. 20	Häufigkeitsverteilung der R-Klassifikation hinsichtlich des Absetzungsrandes am Operationspräparat
Tab. 21	Gegenüberstellung der einzelnen G-Stadien
Tab. 22	Häufigkeitsverteilung des Samenblasenbefalls
Tab. 23	Häufigkeitsverteilung des Perineuralscheidenbefalls
Tab. 24	Häufigkeitsverteilung des Lymphbahnenbefalls
Tab. 25	Häufigkeitsverteilung der Befunde bei der Abdomensonographie
Tab. 26	Gewicht der Prostata bei der TRUS
Tab. 27	Operationsgewicht der Prostata
Tab. 28	Häufigkeitsverteilung Histo Gleason I
Tab. 29	Häufigkeitsverteilung Histo Gleason II
Tab. 30	Häufigkeitsverteilung Histo Gleason Score
Tab. 31	Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason I
Tab. 32	Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason II
Tab. 33	Häufigkeitsverteilung Sextantenbiopsie Gleason Score

Tab. 34	Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason I
Tab. 35	Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason II
Tab. 36	Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Score
Tab. 37	Häufigkeitsverteilung Stanzbiopsie Gleason Grad schlechtesten
Tab. 38	Häufigkeitsverteilung Histo Gleason Grad schlechtesten
Tab. 39	Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzbiopsien bei der Stanzbiopsie
Tab. 40	Häufigkeitsverteilung der positiven Stanzbiopsien bei der Sextantenbiopsie
Tab. 41	Häufigkeitsverteilung der Biopsieorte bei der Sextantenbiopsie
Tab. 42	PSA-Density bei Diagnose/TRUS-Gewicht
Tab. 43	PSA-Density präoperativ/TRUS-Gewicht
Tab. 44	PSA-Density bei Diagnose/OP-Gewicht
Tab. 45	PSA-Density präoperativ/OP-Gewicht
Tab. 46	Häufigkeitsverteilung von HGPIN und LGPIN
Tab. 47	Signifikanzen aller Parameter bezüglich der übrigen Ereignisse
Tab. 48	Relative Risikokoeffizienten des Parameters Jahrgang
Tab. 49	Relative Risikokoeffizienten des Parameters PSA-Wert präop.
Tab. 50	Relative Risikokoeffizienten des Parameters „Grading“
Tab. 51	Relative Risikokoeffizienten des Parameters pT-Kategorie
Tab. 52	Relative Risikokoeffizienten des Parameters PSA-Density
Tab. 53	Relativer Risikokoeffizient der pT-Kategorie beim Lokalrezidiv
Tab. 54	Relativer Risikokoeffizient der pT-Kategorie beim Ereignis „Metastasen“
Tab. 55	Relativer Risikokoeffizient des „Gradings“ beim Ereignis „Metastasen“
Tab. 56	Relativer Risikokoeffizient der pN-Kategorie beim Ereignis „Tod“
Tab. 57	Relativer Risikokoeffizient des „Gradings“ beim Ereignis „Tod“
Tab. 58	Relativer Risikokoeffizient des Parameters: Samenblasenbefall beim Ereignis „Tod durch Prostatakarzinom“
Tab. 59	Aktuarische Wahrscheinlichkeit eines PSA-Anstiegs nach radikaler Prostatektomie beim klinisch organbegrenzten Prostatakarzinom
Tab. 60	Tumorausbreitung in Abhängigkeit vom präoperativen PSA-Wert
Tab. 61	Klinisches Stadium T1c (Partin tables)
Tab. 62	Zusammenfassung der häufigsten Risikogruppen verschiedener Arbeitsgruppen

G. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Lage der Prostata in anatomischer Darstellung
Abb. 2	Anatomischer Aufbau und Feinstruktur der Prostata
Abb. 3	Zonale Anatomie der Prostata aus „Transrektale Sonographie von Prostata und Samenblasen“ von H. Bertermann (1997)
Abb. 4	Abbildung 4: Regulation der Wirkung von Androgenen an der Prostatazelle
Abb. 5	Differenzierung der Prostata-Drüsen nach Gleason
Abb. 6	Schema der digitalen Rektalen Untersuchung der Prostata
Abb. 7	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter des Patienten
Abb. 8	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Datum der Operation
Abb. 9	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert bei Diagnose
Abb. 10	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert präoperativ
Abb. 11	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom digital-rektalen Untersuchungsbefund
Abb. 12	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom transrektalen Sonographiebefund
Abb. 13	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Vorbehandlung des Patienten
Abb. 14	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit einer präoperativen TURP
Abb. 15	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium
Abb. 16	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium
Abb. 17	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der R-Klassifikation
Abb. 18	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading
Abb. 19	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Samenblasenbefall
Abb. 20	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Perineuralscheidenbefall
Abb. 21	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von einer Lymphangiose
Abb. 22	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Sono-Abdomen-Befund
Abb. 23	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom TRUS-Gewicht
Abb. 24	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom OP-Gewicht
Abb. 25	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der primären Differenzierung nach Gleason (Prostatastanzbiopsie)
Abb. 26	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der sekundären Differenzierung nach Gleason (Biopsie)
Abb. 27	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Abb. 28	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der primären Differenzierung nach Gleason bei der Sextantenbiopsie
Abb. 29	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der sekundären Differenzierung nach Gleason bei der Sextantenbiopsie
Abb. 30	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score bei der Sextantenbiopsie
Abb. 31	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der primären Differenzierung nach Gleason bei der Stanzbiopsie
Abb. 32	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der sekundären Differenzierung nach Gleason bei der Stanzbiopsie
Abb. 33	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score bei der Stanzbiopsie
Abb. 34	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der positiven Stenzen bei der Stanzbiopsie
Abb. 35	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der positiven Stenzen bei der Sextantenbiopsie
Abb. 36	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Biopsieort
Abb. 37	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN)
Abb. 38	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (bei Diagnose/TRUS-Gewicht)
Abb. 39	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (bei Diagnose/OP-Gewicht)
Abb. 40	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (präoperativ/TRUS-Gewicht)
Abb. 41	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der PSA-Density (präoperativ/OP-Gewicht)
Abb. 42	Sieben-Jahres-Wahrscheinlichkeit der Progressfreiheit nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit des präoperativen PSA-Wertes
Abb. 43	Präoperatives Nomogram nach Kattan
Abb. 44	Postoperatives Nomogram nach Kattan
Abb. 45	Risiko eines Rezidivs in Abhängigkeit des „Gradings“
Abb. 46	Progressfreies Überleben in Abhängigkeit des Gleason-Scores
Abb. 47	Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score
Abb. 48	Progressfreiheit in % in Abhängigkeit vom klinischen Stadium
Abb. 49	Progressfreies Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium
Abb. 50	Progressfreiheit in Bezug auf das pT-Stadium
Abb. 51	Tod in Folge des Prostata-Ca in Abhängigkeit der PSA-Density
Abb. 52	Progressfreies Überleben in Abhängigkeit der posit. Familienanamnese

H. Literaturverzeichnis

1. Adolphs 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. Amling CL, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak Jeffrey, Zincke H:
Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically
localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years
J urol 164 (2000); 101-105

5. Bauer HW:

Saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen.
TW Urol. Nephrol. 3, (1991); 166 - 172

6. Benninghoff / Dreuckhahn

Vorsteherdrüse
In: „Anatomie Band 1“
Urban & Fischer Verlag
2003, 16. Auflage, S.824

7. Bichler KH:

Prostatakarzinom
Aus: Programmed. Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche
Fortbildung.
Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 9 - 19

8. Boring CC, Squires TS, Tong T:

Cancer Statistics, 1992
Cancer 42 (1992); 19 - 39

9. Brawer MK:

How to use PSA in the early detection or screening for prostatic carcinoma.
CA Cancer J Clin 45 (1995); 148 - 164

10. 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

11. Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC:

Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves
J Urol 152 (1994); 2031 - 2036

12. Catalona WJ, Smith DS:

Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results
J urol 160 (1998); 2428-2434

13. Catalona WJ, Smith DS:

5-Year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer.
J Urol 152 (1994); 1837-1842

14. 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

15. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ:

Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy
N Engl J Med 351 (2004); 125-135

16. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP:

Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer
J urol 165 (2001); 126-129

17. 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

18. Dhom G.:

Pathologie des Prostata-Carcinoms

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

19. Ellis WJ, Brawer MK:

The significance of isoechoic prostatic carcinoma.

J Urol 152 (1994); 2304 - 2307

20. Engelstein D, Mukamel E, Cytron S, Konichezky M, Slutzki S, Servadio C:

A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer.

Br J Urol 74 (2) (1994); 210 - 223

21. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF:

Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy

J Urol 149 (1993); 516-518

22. Freedland SJ, Kane CJ, Presti JC, Terris MK, Amling CL, Dorey F, Aronson WJ:

Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the search data base

J urol 169 (2003); 969-973

23. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Dorey F, Aronson WJ

Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy gleason grade and serum prostate specific antigen

J urol 171 (2004); 2215-2220

24. Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, de Kernion JB, Aronson WJ:

Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score

J urol 168 (2002); 110-115

- 25. Graefen M., Hammerer P.G., Haese A., Huland H.:**
Indikationsstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie
Urologe 42 (2003); 1203 – 1211
- 26. 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
- 27. Hammerer P, Huland H:**
Zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms: Screening und präoperatives Staging.
Urologe A30 (1991a); 378 - 386
- 28. 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
- 29. Hautmann R., Huland H.:**
Prostatakarzinom
Aus: Urologie
Berlin, Heidelberg, New York
1. Auflage (1997) Springer-Verlag; 230ff
- 30. Helpap B, Sinicina I:**
Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms
Urologe 42 (2002); 121-127
- 31. 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
- 32. Hölzel D.**
Prostatakarzinom. Ist die Früherkennung in einer Sackgasse ?
Dt. Ärzteblatt 92 (1995); 1353 -1363
- 33. Holstein AF:**
„Die männlichen Geschlechtsorgane“
aus: Benninghoff Anatomie
München, Wien, Baltimore
Fleischhauer K, Staubesand J, Zencker W.
14. Auflage (1985); 493-497

34. Hricak H:

The prostate gland.
In: MRI of the pelvis. A text atlas.
Deutscher Ärzte Verlag, Köln (1991); 249ff

35. Jackse G, Wolff JM:

Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.
Springer Verlag; 1992

36. Kahn MA, Partin AW, Mangold LA, Epstein JI, Walsh PC:

Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, gleason score, and margin status for localized prostate cancer
Urology 62 (2003); 866-871

37. Kattan MW, Easthan JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT:

A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer
J Natl cancer inst 90 (1998); 766-771

38. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT:

Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer
J clin oncol 17 (1999); 1499-1507

39. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA:

Stage T1-2 Prostate Cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy
Int J Rad Oncol 37(1997); 1043-1052

40. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA:

Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome
J clin oncol 15 (1997); 1478-1480

41. Landis S.H., Murray T, Bolden S, Wingo PA:

Cancer Statistics 1998
CA Cancer J Clin 48 ; 6 - 29

42. Lerner S.E., Blute M.L., Bergstrahl E.J., Bostwick D.G., Eickholt J.T., Zincke H.:

Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy
The Journal of Urology 156 (1996); 137 - 143

- 43. 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
- 44. Meyer F**, Moore L, Bairati I, Lacombe L, Tetu B, Fradet Y:
Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy and risk of prostate specific antigen failure
J Urol 162 (1999); 2024-2028
- 45. Michl U.**, Graefen M., Noldus J., Eggert T., Huland H.:
Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie
Urologe 42 (2003); 1196 - 1202
- 46. Moul JW:**
Prostate specific antigen only progression of prostate cancer
J Urol 163 (2000); 1632-1642
- 47. Narayan P**, Jajodia P, Stein R:
Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration.
J Urol 145 (1991); 795 - 797
- 48. Noguchi M**, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM:
Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers
J urol 164 (2000); 1596-1600
- 49. 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
- 50. Ohori M**, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT:
Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer?
J Urol 152 (1994); 1843-1849
- 51. Partin AW**, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD:
Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium
Urology 58 (2001); 843-848

- 52. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC:**
Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control.
Urol Clin North Am 24 (1997); 395-406
- 53. Pound C.R., Partin A.W., Weisenberger M.A., Chan D.W., Peazon J.D., Walsh P.C.:**
Natural history of Progression after PSA elevation following radical prostatectomy
Jama, May 5, 1999 - Vol. 281, No.17; 1591 - 1597
- 54. Rassweiler J, Schulze M, Seemann O, Frede T, Hatzinger M:**
Laparoskopische radikale Prostatektomie => wo stehen wir heute?
Urologe 42 (2002); 411 - 413
- 55. Rifkin MD, Zerhoni EA, Gatsornis 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
- 56. Schmitz-Dräger B.J., Savov O., Fischer C., Ebert T., Altwein J.:**
Ernährung und Prostatakrebs
Urologe 42 (2002); 289 - 292
- 57. Stephan C., Vogel B., Cansmann H., Lein M., Klevecka V., Sinha P., Kristiansen G., Schnorr D., Jung K., Lohring S.A.:**
Nutzung von artifiziellen neuronalen Netzwerken zur Risikoabschätzung eines Prostatakarzinoms
Urologe 42 (2003); 1221 - 1229
- 58. Terris MK, McNeal J, Stamey TA:**
Invasion of the seminal vesicle by prostate cancer:detection with transrectal sonography.
AJR 155 (1990); 811 - 815
- 59. Trapasso JG, DeKernion JB, Smith RB, Dorey F:**
The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy.
J Urol 152 (1994); 1821-1825

60. Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC:

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

J Urol 138 (1987); 823 – 827

61. Wirth M, Fröhner M:

PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie

Urologe 39 (2000); 3-8

62. 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

63. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM:

Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer.

J Urol 152 (1994); 1850-1857

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 wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Roger Paul, leitender Oberarzt der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar in München, für die Überlassung des interessanten Themas bedanken. Er stand mir mit ständiger Präsenz bei der Planung und Durchführung dieser Dissertationsarbeit unentbehrlich zur Seite.

Des weiteren geht mein Dank an das Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der technischen Universität München, insbesondere an Frau Busch, für die freundliche Beratung bei der Verfassung der Statistik.