

**Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Riedmiller**



**Der Wert prädiktiver Faktoren
bezüglich der Tumorausbreitung und Differenzierung des Prostatakarzinoms
unter Berücksichtigung der Partin Tables**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Florian Seyfried

aus Worms

Würzburg, 22.02.2008

Referent: Univ.-Prof. Dr. Hubertus Riedmiller

Korreferent: Prof. Dr. E. Gerharz

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.2008

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung	1
1.1	Aktuelle Entwicklungen und epidemiologische Trends beim Prostatakarzinom	1
1.2	Therapieoptionen	4
1.2.1	Kurative Therapieoptionen	4
1.2.2	Konservative (nicht kurative) Therapieoptionen	5
1.3	Problematik	6
1.4	Fragestellung	7
2.0	Propädeutik	9
2.1	Ätiologie und Pathogenese des Prostatakarzinoms	9
2.2	Risikofaktoren	10
2.2.1	Ethnische Risikofaktoren	10
2.2.2	Diätetische Risikofaktoren	10
2.2.3	Genetische Risikofaktoren	11
2.2.4	Sozioökonomische und andere Risikofaktoren	11
2.3	Prävention	12
2.4	Manifestationsformen	12
2.5	Einteilung des Prostatakarzinoms	12
2.5.1	TNM-Einteilung des Prostatakarzinoms (2002)	12
2.5.2	Risikostratifizierte Einteilung	14
2.6	Screening und Diagnostik	14
2.6.1	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	14
2.6.2	Digitale rektale Untersuchung (DRU)	17
2.6.3	Transrektaler Ultraschall (TRUS)	18
2.7	Histologische Sicherung des Prostatakarzinoms	19
2.7.1	Prostata- Stanzbiopsie	19
2.7.2	Histologisches Grading/Gleason-Score	21

2.8	Partin Tables	22
3.0	Material und Methoden	24
3.1	Patientenkollektiv und Datenaufbereitung	24
3.2	Ausschlusskriterien	24
3.3	Prädiktive Faktoren	25
3.3.1	PSA-Wert	25
3.3.1.1	Messungen des PSA-Werts	25
3.3.1.2	Initialer PSA-Wert	26
3.3.1.3	Präoperativer PSA-Wert	26
3.3.2	Klinisches Staging	26
3.4	Histologische Sicherung der Diagnose	27
3.5	Bewertung des Gleason-Scores	28
3.6	Anwendung der Partin Tables	28
3.7	Operationstechniken	30
3.7.1	Radikale retropubische Prostatektomie (RRP) incl. pelviner Lymphadenektomie (deszendierend)	30
3.7.2	Nerverhaltende RRP incl. pelviner Lymphadenektomie (deszendierend)	30
3.7.3	Radikale perineale Prostatektomie (RPP)	31
3.8	Endhistologie	31
3.9	Referenzhistologie	32
3.10	Statistische Methoden	32
4.0	Ergebnisse	36
4.1	Altersstruktur	36
4.2	Präoperative Befunde	36
4.2.1	PSA-Wert	36
4.2.2	Klinisches Staging	39
4.2.3	Ergebnisse der Prostata-Stanzbiopsie	40
4.2.4	Präoperativer Gleason-Score (histologisches Tumor-Grading)	43
4.2.5	Diagnosedatum und präoperativer Gleason-Score	44
4.3	Korrelation der präoperativen Befunde	44

4.3.1	Alter und PSA-Wert	44
4.3.2	Alter und klinisches Staging	45
4.3.3	PSA-Wert und klinisches Staging	45
4.3.4	PSA-Wert und Prostata-Stanzbiopsie	47
4.3.5	PSA-Wert und präoperativer Gleason-Score	48
4.3.6	Klinisches Staging und Prostata-Stanzbiopsie	48
4.3.7	Klinisches Staging und präoperativer Gleason-Score	50
4.3.8	Prostata-Stanzbiopsie und präoperativer Gleason-Score	51
4.4	Postoperativer Befund	52
4.4.1	T-Stadium und postoperativer Gleason-Score	52
4.4.2	Bewertung des Gleason-Scores durch einen Referenzpathologen	54
4.4.4	Lymphknotenstatus	55
4.4.5	Lymphknotenstatus gegen T-Stadium/postoperativer Gleason-Score	55
4.5	Korrelation der prä- und postoperativen Befunde	56
4.5.1	PSA-Wert und postoperativer Befund	56
4.5.2	Neoadjuvante hormonablative Therapie und postoperativer Befund	60
4.5.3	Klinisches Staging und postoperativer Befund	61
4.5.4	Prostata-Stanzbiopsie und postoperativer Befund	64
4.5.5	Präoperativer Gleason-Score und postoperativer Befund	68
4.6	Partin Tables	71
5.0	Diskussion	85
5.1	Patientenkollektiv	85
5.2	Wert der präoperativen Diagnostik	85
5.2.1	PSA-Wert	85
5.2.1.1	Diagnostische Aussagekraft des PSA-Werts	85
5.2.1.2	Auswirkungen der neoadjuvanten hormonablativen Therapie	88
5.2.2	Wert des klinischen Staging	88
5.2.3	Wert der Prostata-Stanzbiopsie	90
5.2.4	Wert des Gleason-Scores	92

5.3	Partin Tables	94
5.4	Zusammenfassung	98
6.0	Appendix	101
6.1	Literaturangabe	101
6.2	Abkürzungsverzeichnis	117

Danksagung

Lebenslauf

1.0 Einleitung

1.1 Aktuelle Entwicklungen und epidemiologische Trends beim Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom hat als eine der bedeutsamsten Erkrankungen der westlichen Industrienationen 1998 in Deutschland erstmals das Bronchialkarzinom als häufigste maligne Erkrankung des Mannes abgelöst. Die Inzidenz steigt jährlich weiter mit zuletzt 48.650 Neuerkrankungen im Jahr 2006 (1). Der Anteil des Prostatakarzinoms beträgt aktuell 22,3 % aller Malignome des Mannes und liegt in der tumorassoziierten Mortalitätsstatistik sowohl in Deutschland als auch weltweit an zweiter Stelle (2, 3). Als Tumor des alten Mannes (mittleres Erkrankungsalter 67,5 Jahre) wird dem Prostatakarzinom bei einer insgesamt älter werdenden Gesellschaft eine zunehmende gesundheitlich-politische und sozioökonomische Relevanz zukommen.

So hat in Deutschland zwischen 1993 und 2004 die Zahl der über 60-jährigen um mehr als 20 % zugenommen. Dabei wird für die steigende Inzidenz des Prostatakarzinoms – neben der zunehmenden Lebenserwartung – vor allem die Einführung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA) basierten Screenings verantwortlich gemacht.

Durch die Einführung dieses Screening-Tests werden in Deutschland seit etwa 15 Jahren mehr und mehr Prostatakarzinome diagnostiziert (1). Diese Entwicklung wird sich nach epidemiologischen Schätzungen in Deutschland noch bis zum Jahr 2030 fortsetzen (4).

Durch eine aggressivere Früherkennungspolitik und ein breiteres PSA-Screening nahm in den Vereinigten Staaten von Amerika zwischen 1990 und 1994 die Inzidenz des Prostatakarzinoms um über 20 % pro Jahr zu (4). Als Erklärung wird vor allem die Ausschöpfung des Prävalenzpotentials durch die PSA-Testung angeführt (5, 6).

Seit 2003 ist es durch die zunehmende Erschöpfung der Prävalenzreserve in den USA nicht zu einem weiteren Inzidenzanstieg für das Prostatakarzinom gekommen (4).

In Deutschland ist das PSA-Screening eine Selbstzahler-Leistung. Außerdem nehmen nach Schätzungen des Statistischen Bundesamts (2005) lediglich ca. 15 % der männlichen Bevölkerung an der ab dem 45. Lebensjahr beginnenden gesetzlichen Krebsvorsorge teil. Dies kann erklären, dass es im Gegensatz zu den USA in

Deutschland bislang nicht zu einer Erschöpfung der Prävalenzreserve gekommen ist und die Inzidenz weiter ansteigt (4, 7).

Die Bestimmung des PSA führt zur Diagnose des Prostatakarzinomes in früheren Stadien. So präsentiert sich das Malignom immer seltener als okkult (siehe Kapitel 2.4) und lokal fortgeschrittener Befund, sondern überwiegend im klinisch asymptomatischen, lokal begrenzten Stadium (*stage migration*) (8, 9, 10). Während der Anteil zwischen 1987 und 1996 noch bei 55 % (11) lag stieg diese Rate zwischen 2000 und 2005 auf über 70 % an (3).

Cooperberg et al. beschreiben eine Tendenz zur Diagnose von *low-risk* Prostatakarzinomen (siehe Kapitel 2.5.2.) in den USA (12) von 31 % zwischen 1998 und 1999 zu 47 % in den Jahren 2001 und 2002.

Auch sank der Anteil inzidentieller Prostatakarzinome von 1.6 % auf weniger als 0.5 % (13). Dieses scheint vor allem auf eine aggressivere Untersuchung der Patienten mit LUTS (*lower urinary tract symptoms*) vor der Therapie einer mutmaßlich benignen Prostatahyperplasie zurückzuführen zu sein (14).

Durch den sogenannten Kohorteneffekt verändert sich mit der frühzeitigen Detektion auch die Altersverteilung der Patienten in Bezug auf die Inzidenz erheblich: durch das vorzeitige Erkennen steigt die Inzidenz bei jüngeren Männern und sinkt – mit einer gleichzeitigen Zunahme der erkannten Prävalenz – bei älteren. Dementsprechend findet sich auch ein *shift* in der Altersverteilung des Patientenkollektivs (15, 16). Diese jüngeren Patienten sind in der Regel potent und hinsichtlich ihres Tumorleidens asymptomatisch.

Daraus ergibt sich zwingend die Forderung nach einer effektiven und gleichzeitig nebenwirkungsarmen Therapie, welche möglichst keine Einschränkungen der Lebensqualität (z.B. der erektilen Potenz) mit sich bringt (2).

Sowohl der Nutzen und die Konsequenzen des Screenings als auch die Behandlungskonzepte und Therapiemöglichkeiten werden kontrovers diskutiert (2, 17).

In Deutschland ist das PSA zwar als sensitiver Tumormarker anerkannt (18), dennoch gehört das PSA-Screening nicht zu den kassenärztlichen Leistungen bei der jährlichen Krebsvorsorge des Mannes ab dem 45. Lebensjahr. Die Begründung hierfür liegt darin, dass die Effektivität eines Screening- Tests laut Paragraph 25 Abs. 2 SGB V dann

bewiesen sei, wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Frühentdeckung, Behandelbarkeit und Verminderung der Sterblichkeit schlüssig mit akzeptabler Lebensqualität und Kosteneffektivität bestünde. Dieser Beweis, insbesondere die Senkung der Mortalität, konnte für die Anwendung des PSA-Screening in Deutschland bisher nicht erbracht werden (4).

Im Gegensatz hierzu zeigen epidemiologische Studien aus den USA, wo eine aggressive Früherkennungspolitik betrieben wird, bereits zwischen 1990 und 1995 eine Abnahme der Mortalität (von 23.7 pro 100.000 Männern/Jahr auf 17.6 pro 100.000 Männer/Jahr (19)), nachdem sie in den Jahren davor um jeweils 2 bis 3 % angestiegen war. Dementsprechend führt eine Expertenkommission des Prostatakarzinoms der European Association of Urology (EAU) den Rückgang der Mortalität in Ländern mit einem aggressiven Screening auf den Nutzen des PSA-Screenings und den resultierenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zurück (17, 20, 21, 22).

Mit der steigenden Detektionrate des Prostatakarzinoms kommt die kritische Frage auf, welche der diagnostizierten Tumoren klinisch relevant sind und die Lebenserwartung des Patienten einschränken oder ob eine therapeutische Maßnahme mit der assoziierten Morbidität nicht sogar mehr schadet, als nutzt (23, 24, 25). Denn die nur durch das PSA detektierten Tumoren (cT1c siehe Kapitel 2.5.1) sind bezüglich der Prognose sehr heterogen (23, 25, 26). Daher ist es von entscheidender Bedeutung diese sorgfältig untereinander zu differenzieren und hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen voneinander abzugrenzen.

Es liegen Studien im Sinne einer „Über-Therapie“ vor, nach denen Operationen in über einem Drittel der Fälle ohne sinnvolle Indikation durchgeführt werden (27). Dahm et al. unterstellen dies auch im Zusammenhang mit der operativen Therapie des Prostatakarzinoms (17). Es existieren zwar Behandlungsrichtlinien der urologischen Fachgesellschaften, allerdings mit einem niedrigen Evidenzgrad (17, 28). Die Empfehlungen unterscheiden sich zum Teil von denen der Strahlentherapeuten und der medizinischen Onkologen (29).

So haben beispielsweise zwei populationsbasierte Kohorten-Studien gezeigt, dass Patienten mit einem *low-risk* Prostatakarzinom (siehe 2.5.2.) unter einer *watchful*

waiting Strategie oder einer verzögerten hormonablativen Therapie (23, 25) selten an dem Tumor sterben. (23). In dieser Risikokategorie geht der Nutzen einer aktiven Therapie wie der potentiell kurativen Operation in den ersten 15 Jahren gegen Null.

Patienten mit einem *moderate* bis *high-risk* Prostatakarzinom haben hingegen bei einem konservativen Therapieansatz schlechtere Überlebenschancen als Patienten, die mit kurativen Therapiestrategien wie einer Radiatio, Operation oder Brachytherapie behandelt werden (23).

1.2 Therapieoptionen

1.2.1 Kurative Therapieoptionen

Als kurative Therapiemöglichkeiten beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gelten die radikale Tumorchirurgie, die perkutane 3D-konformale Strahlentherapie, sowie Afterloading-Techniken und die Brachytherapie.

Als Goldstandard und am besten evaluierte Therapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gilt unverändert die radikale Prostatektomie (RPE), das derzeit am häufigsten angewendete Verfahren (2, 4, 7). Nur die Operation erlaubt eine nachvollziehbare lokale Tumorkontrolle und eine exakte histopathologische Tumorklassifikation.

Die Indikation zur RPE richtet sich nach dem Tumorstadium bei Diagnosestellung und wird von dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten mit eventuellen Begleiterkrankungen und der voraussichtlichen Lebenserwartung bestimmt (30). Bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren (4, 7) – hier sollte statt des chronologischen das biologische Alter des Patienten gewertet werden – und einem guten gesundheitlichen Status des Patienten steht diese Option als kurative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zur Verfügung.

Die radikale Prostatektomie kann in unterschiedlichen Techniken über unterschiedliche operative Zugangswege erfolgen: perineale oder retropubische Prostatektomie (aszendierend oder deszendierend, offen, laparoskopisch konventionell oder roboterassistiert), mit oder ohne Erhalt des neurovaskulären Bündels. Während der Prostatektomie ist – abhängig vom Risiko von Lymphknotenmetastasen und damit dem

Operationsverfahren - eine gleichzeitige pelvine oder extendierte Lymphadenektomie möglich.

Die heute angewendeten Operationstechniken unterliegen aufgrund des sich ändernden Patientenkollektivs auch zunehmend einem Wandel (*shift*) hin zu schonenden minimal-invasiven und potenterhaltenden Verfahren (31). Einige Studien belegen, dass ein Wiederanstieg des PSA-Wertes und damit die Rezidivhäufigkeit bei potenterhaltenden Operationen signifikant erhöht ist (32, 33), wobei standardisierte harte Kriterien in der Vorauswahl der Patienten und die Erfahrung des Operateurs die Prognose entscheidend beeinflussen. Graefen et al. sprechen von annähernd gleich guten Rezidivraten bei einer akkuraten Vorauswahl des Patientengutes (34, 35, 36). Eine standardisierte extendierte Biopsie der Prostata sollte bei Wahl der Operationstechnik zur Entscheidungshilfe herangezogen werden (34, 35).

1.2.2 Konservative (nicht kurative) Therapieoptionen

Als androgenabhängiger Tumor lässt sich das Prostatakarzinom in seinem Wachstum durch Androgenablation beeinflussen (Nobelpreis für Charles Brenton Huggins 1966). (37). Diese kann medikamentös durch Östrogene, durch LH-RH Analoga, durch Androgenrezeptorblocker oder operativ durch eine subkapsuläre Orchiektomie nach Riba erfolgen (37), wobei die medikamentöse Hormonablation die operative weitgehend abgelöst hat (38). Des Weiteren sind diverse Kombinationen unterschiedlicher Antiandrogene, Östrogene und Chemotherapeutika möglich.

Die hormonablative Behandlung wird indiziert bei Patienten mit einem bereits metastasierten Prostatakarzinom oder bei aufgrund ihrer Begleitmorbidität inoperablen Patienten. Sie kann aber auch neoadjuvant (1944, Vallett B) durchgeführt werden (7).

In der Literatur finden sich kontroverse Angaben zu dem Nutzen einer neoadjuvanten hormonablative Therapie. Während einige besagen, dass der Status der Resektionskanten, die pT-Stadien und der Lymphknotenbefall günstig beeinflusst würden (39, 40), sprechen andere von einer möglichen Verfälschung des histologischen Gradings am endhistologischen Präparat (41). Klotz et al. zeigen in einem Fünf-Jahres follow up keinen Benefit hinsichtlich des Outcome (42). Derzeit wird eine neoadjuvante Therapie in den Behandlungsrichtlinien der Fachgesellschaften nicht empfohlen (7).

Kommt es nach einem kurativen Verfahren zu einem Lokalrezidiv oder einer systemischen Progression des Tumorleidens, ist neben bzw. nach der Hormontherapie eine Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen. Die Verlängerung der Überlebenszeit unter einer Therapie mit Docetaxel konnte in prospektiven Studien nachgewiesen werden (43). Monoklonale Antikörper und anti-angiogene Medikamente sind in klinischer Erprobung (43).

Ein weiteres konservatives Konzept ist das Zuwarten (*watchful waiting*), welches beispielsweise bei älteren Patienten mit günstigen prädiktiven Faktoren indiziert ist. In den letzten Jahren wird es aufgrund des immer günstigeren Staging bei zunehmend jüngeren Patienten hin zu operablen Tumoren zunehmend seltener angewendet (44). Eine einzige prospektive randomisierte Studie vergleicht die radikale Prostatektomie als eine lokal kurative Therapie mit der *watchful waiting* Strategie (24). In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Lebenserwartung über 10 Jahren hatten, einen gut oder moderat differenzierten Tumor, ein PSA unter 50 ng/ml und einen negativen Skelett-Szintigraphie-Befund. Bill-Axelsson et al. fanden, dass die radikale Prostatektomie die erkrankungsspezifische Mortalität um 44 %, die absolute Mortalität um 5.3 % und das Risiko einer lokalen oder generalisierten Progression reduziert, wobei die absolute Mortalitätssenkung nach 10 Jahren gering ist. Nach dieser Studie müssen 19 Patienten mit einem Prostatakarzinom in einem frühen Stadium operiert werden, um einen Tumor-assoziierten Todesfall in einer Nachsorge (*follow-up*) von zehn Jahren zu verhindern.

1.3 Problematik

Die unterschiedlichen Therapieansätze machen aufgrund ihres erheblichen Einflusses auf die Morbidität des Patienten und ihrer sozioökonomischer Bedeutung neben der Erfassung der individuellen Patientensituation (Lebenserwartung, Begleiterkrankungen, sexuelle Aktivität, soziale und psychische Faktoren) ein standardisiertes Vorgehen zur möglichst exakten Diagnostik hinsichtlich der Tumorausbreitung und des Malignitätsgrades unumgänglich. Die Zielsetzung liegt darin, den jüngeren Patienten in

einem Frühstadium der Tumorerkrankung einen kurativen Ansatz zu bieten. Dieser sollte mit möglichst wenigen behandlungsspezifischen negativen Konsequenzen (Impotenz, Inkontinenz) und damit einer idealerweise unveränderten Lebensqualität einhergehen, ohne den Patienten überzuthrapieren (45). Zu diesem Zweck müssen sämtliche therapeutischen Ansätze stetig hinterfragt und reevaluiert werden. Problematisch sind hier vor allem die zunehmende Vielfalt der therapeutischen Möglichkeiten und der lange natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms (23, 25).

Für die Therapie Entscheidung ist das klinische Stadium maßgeblich. Dies ist allerdings durch bildgebende Verfahren nur mit niedriger Sensitivität und Spezifität bestimmbar, insbesondere den Lymphknotenstatus betreffend. Daher sind andere Verfahren zur Abschätzung des Tumorstadiums für eine adäquate Therapie von Nöten (3). Eine Option besteht in der Nutzung von Nomogrammen. Diese erlauben anhand prädiktiver klinischer Faktoren Aussagen über die Wahrscheinlichkeit, ein Adenokarzinom der Prostata histologisch zu detektieren, über die Ausbreitung des Tumors, sowie über die tumorspezifische Prognose unter verschiedenen Therapieansätzen (Vienna Nomogram 2000; Partin Tables 1997, 2001; Kattan Nomogramme 1998/99).

Dabei ist eine ständige Qualitätssicherung bei der Erfassung der prädiktiven klinischen Faktoren und das Anlegen internationalen Standards Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Nomogramme, für eine adäquate Therapieplanung und für weiteres wissenschaftliches Arbeiten.

1.4 Fragestellung

In dieser Arbeit soll die Qualität der präoperativen Diagnostik des Prostatakarzinoms überprüft und mit internationalen Standards verglichen werden, da die initial getroffene Einschätzung des Tumors, seines Stadiums und seines potentiellen Einflusses auf Lebenserwartung und -qualität des Patienten die Grundlage für eine Therapieentscheidung darstellt. Folgende Fragestellungen werden behandelt:

- Wie exakt wird der Malignitätsgrad (Gleason-Score) als wichtigster prognostischer Faktor (bei lokal begrenzten Tumoren) präoperativ

anhand der Prostata-Stanzbiopsie im Vergleich zur Endhistologie und einer Referenzpathologie bestimmt?

- Wird die Ausbreitung des Tumorstadiums (*staging*) anhand der präoperativen Diagnostik valide erfasst?
- Können die Partin Tables an einem tertiären Zuweisungszentrum angewendet werden?
- Kann durch die Anwendung der Partin Tables eine Qualitätssicherung der Erfassung der prädiktiven klinischen Faktoren erfolgen?

2.0 Propädeutik

2.1 Ätiologie und Pathogenese des Prostatakarzinoms

Wolman und andere Autoren vermuten in der Tumorgenese eine Kaskade über prämaligene Läsionen wie die atypische adenomatöse Hyperplasie und intraepitheliale Prostata-Neoplasie (46). Auch nichtviralen Karzinogenen wird eine Bedeutung zugesprochen. Diese induzieren durch die Überführung von Protoonkogenen in Onkogene die Entstehung eines Prostatakarzinoms (47).

Ein hormoneller Einfluss gilt bei der Entstehung des Prostatakarzinoms als gesichert (Nobelpreis für Medizin 1966: Charles Huggins). Bei fehlender testikulärer Funktion findet keine Karzinogenese statt. Diese These wird dadurch gestützt, dass sich bei vor dem Eintritt in die Pubertät kastrierten Männern kein Prostatakarzinom entwickelt (48). Für Androgene konnte die mitogene Wirkung auf Prostatagewebe gesichert werden. Griffith & Glynn-Jones konnten zeigen, dass Androgene zur Bildung von Wachstumsfaktoren im Stroma führen, die die Proliferation des Epithels stimulieren (49). Umgekehrt führen Androgenentzug und die Verabreichung von gegen geschlechtlichen Hormonen zu einer Proliferationshemmung des Prostatagewebes. Dieser Effekt wird vor allem in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms genutzt. Eine zentrale Bedeutung für die Initiierung des Prostatakarzinoms wird dem Androgenrezeptor beigemessen (50).

Ausgangspunkt der ungehemmten Proliferation sind die azinären Zellen des Drüsenepithels in der äußeren Zone des Prostatagewebes. Achtzig Prozent der Karzinome entstehen in der peripheren Zone, ca. 20 % in der Übergangs- oder Transitionalzone. Die zentrale Zone spielt in der Karzinomentwicklung im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie (BPH) kaum eine Rolle. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) wird in eine „*high-grade*“ und eine „*low-grade*“ PIN unterteilt. Während sich die *high-grade* PIN zu einem Prostatakarzinom entwickeln kann, wird der *low-grade* PIN kein Entartungspotential zugesprochen. Histologisch dominieren Adenokarzinome verschiedener Differenzierungsstufen (hoch differenziert bis anaplastisch) mit unterschiedlichen Wachstumsmustern (kribiform, trabekulär, tubulär, usw.) (51, 52).

2.2 Risikofaktoren

2.2.1 Ethnische Risikofaktoren

Dem Einfluss von ethnischen und geographischen Faktoren kommt eine wesentliche Bedeutung für die Prädisposition zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms zu, was sich speziell im Vergleich von kaukasischen zu asiatischen Ländern zeigt (53). Die schwarze Bevölkerung der USA erkrankt im Gegensatz zu anderen Bevölkerungsgruppen häufiger. Die Inzidenzrate liegt bei Farbigen im Vergleich zu Japanern rund sieben Mal höher (54). Ähnlich sind die Unterschiede in den altersstandardisierten Mortalitätsraten, die in 46 Ländern erhoben wurden. Die höchsten Inzidenzraten sind bei der afroamerikanischen Bevölkerung der USA (26.5 %) zu finden, gefolgt von der Schweiz (22.5 %) und Norwegen (21.7 %). Die weiße Bevölkerung der USA nimmt mit einer Rate von 16.8 % Platz 17 ein und die Bundesrepublik Deutschland mit 15.9 % Platz 21. Die niedrigsten Mortalitätsraten haben Japan (3.8 %) und Hong Kong (2.6 %) (54).

Bei afroamerikanischen Männern werden schlecht differenzierte Tumoren häufiger konservativ behandelt, so dass deren Prognose schlechter zu sein scheint. Hier spielen ebenso sozioökonomische Faktoren als auch das generelle Auftreten von schlechter differenzierten Tumoren eine Rolle (55). Bei gleichem Grading und Staging zeigen sich aber bei kurativen Therapieansätzen keine Unterschiede hinsichtlich der Prognose (56).

Die unterschiedlichen Häufigkeiten des Prostatakarzinoms in den ethnischen Gruppen werden unter anderem auf eine unterschiedliche Androgenkonzentration zurückgeführt. Wu et al. fanden heraus, dass der Quotient von Dihydrotestosteron (DHT) zu Testosteron bei schwarzen Amerikanern am höchsten und bei Amerikanern mit asiatischer Herkunft am niedrigsten ist (57). Weiße Amerikaner nehmen eine Zwischenstellung ein. Die Autoren vermuteten eine Ursache in der unterschiedlichen Aktivität der 5-Alpha-Reduktase, die Testosteron in Dihydrotestosteron überführt (57).

2.2.2 Diätetische Risikofaktoren

Exogene Faktoren, wie vor allem regional unterschiedliche Essgewohnheiten, werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Die übermäßige Aufnahme von tierischen Fetten erhöht nachgewiesenermaßen das Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln (58). So

unterliegen Asiaten, die in die USA immigrierten, dem gleichen Erkrankungsrisiko wie die einheimische amerikanische Bevölkerung. Die Inzidenzrate nimmt in den ersten beiden Generationen dramatisch zu und gleicht sich danach der hohen US-amerikanischen Inzidenz an (Inzidenzanstieg von 1.7 % auf 19.8 %) (54, 59).

2.2.3 Genetische Risikofaktoren

Carter et al. fanden Defekte an den Chromosomen 10 und 16, auf denen Tumorsuppressorgene lokalisiert sind (60). Dieselben Genloci, die beim Mann bei entsprechender Aktivierung die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen, können bei der Frau ein Mammakarzinom induzieren (61, 62).

Bei Anverwandten ersten Grades mit einem Prostatakarzinom verdoppelt sich das *lifetime* Risiko für deren Familienangehörige, ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Sind zwei oder mehrere Verwandte ersten Grades betroffen, so steigt das Risiko um den Faktor 5 bis 11 (63). Ca. 9 % aller Prostatakarzinompatienten in Europa haben ein hereditäres Prostatakarzinom (64), das per definitionem dann vorliegt, wenn drei erstgradige Anverwandte erkrankt sind oder zwei Anverwandte vor dem 55. Lebensjahr (*early onset disease*) erkrankten. Über eine schlechtere Prognose für ein familiär gehäuft auftretendes Prostatakarzinom existieren zahlreiche Studien (65, 66, 67). Es finden sich aber auch Daten, die von einer etwa gleichen (68) oder sogar besseren (69) Prognose sprechen.

2.2.4 Sozioökonomische und andere Risikofaktoren

Harvei et al. (70) beobachteten einen signifikanten Einfluss von Bildungs- und Familienstand auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms. Verheiratete Männer zeigten in dieser Studie eine um 20 % höhere Inzidenz, die außerdem in einem positiven Zusammenhang mit dem Bildungsniveau stand.

Als Risikofaktoren werden ausserdem diskutiert: die berufliche Exposition gegenüber Strahlung oder Schadstoffen wie z.B. Radon (48), Vitamin E-, Selenium- und Isoflavenoidserumspiegel (71) der Einfluss des Vitamin D (72). Auch die Aufnahme von Calcium soll das Risiko für ein *high risk* Prostatakarzinom erhöhen (45, 73).

2.3 Prävention

Es gibt keine gesicherten präventiven Maßnahmen. Allerdings sollte jeder Einzelne zu moderatem Fleischkonsum angehalten werden (74).

2.4 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms

Man unterscheidet vier Manifestationstypen des Prostatakarzinoms:

- Das *inzidentielle Prostatakarzinom* wird als Zufallsbefund ohne einen klinischen Verdacht im Rahmen einer transurethralen Resektion (TURP) oder einer Adenomenukleation bei einer bestehenden benignen Prostatahyperplasie (BPH) gefunden. Der Palpationsbefund ist unauffällig, die PSA-Serumkonzentration liegt im Normbereich.
- Das *latente Prostatakarzinom* (klinisch inapparentes Karzinom) wird ohne zu Lebzeiten je klinisch manifest geworden zu sein erst im Rahmen einer histologischen Aufarbeitung der Prostata bei einer Autopsie gefunden. In einer Autopsiestudie von Waterbor et al. konnten bei 40jährigen in 10 %, bei 60jährigen in 20 %, bei 70jährigen in 37 % und bei über 80jährigen Männern in 59 % der Fälle ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (75).
- Das *okkulte Prostatakarzinom* wird erst bei Spätsymptomen (beispielsweise Knochenmetastasen) im Rahmen der Primärtumorsuche detektiert.
- Das *klinisch manifeste Prostatakarzinom* ist ein rektal palpabler Tumor mit oder ohne Erhöhung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA). In den meisten Fällen hat der Patient bei Diagnosestellung keine klinischen Symptome.

2.5. Einteilung des Prostatakarzinoms

2.5.1 TNM-Einteilung des Prostatakarzinoms (2002)

Das Prostatakarzinom wird von der AJCC hinsichtlich seiner Ausbreitung klassifiziert. Tabelle 1 zeigt die zum jetzigen Zeitpunkt gültige TNM Einteilung des Prostatakarzinoms.

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in Bild gebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund (inccidental carcinoma) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund (incidental carcinoma) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf die Prostata ¹
T2a	Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
T2c	Tumor befällt beide Prostatalappen
T3	Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus ²
T3a	Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltriert Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen: Blasenhal, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand
N	Regionale Lymphknoten ³
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in regionalen Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisationen

Table 1. Tumor Nodus Metastasis (TNM) Klassifikation des Prostatakarzinoms von 2002 (AJCC)

1 Tumoren, die in einem oder beiden Lappen in einer Nadelbiopsie detektiert werden, aber nicht tastbar sind, werden als T1c klassifiziert.

2 Eine Invasion in den Apex der Prostata, oder in die Prostatakapsel ohne eine Penetration wird nicht als T3 sondern als T2 klassifiziert.

3 Metastasen nicht größer als 0.2 cm können als pN1mi angegeben werden.

2.5.2 Risikostratifizierte Einteilung des Prostatakarzinoms

Es existieren mehrere risikostratifizierte Einteilungen des Prostatakarzinoms. Hier sei die verbreitete Einteilung hinsichtlich des Gesamtrisikos nach D'Amico et al. (76) erwähnt:

- *low risk* Prostatakarzinom:
(cT1 - cT2a und/oder Gleason 2 - 6 und/oder PSA < 10 ng/ml)
- *intermediate* Prostatakarzinom:
(cT2b - T2c und/oder Gleason 7 und/oder PSA 10 - 20 ng/ml)
- *high risk* Prostatakarzinom:
(cT3a und/oder Gleason 8 - 10 und/oder PSA > 20 ng/ml)
- *very high risk* Prostatakarzinom
(cT3b - T4; Gleason jeder Wert; PSA jeder Wert)

2.6 Screening und Diagnostik

2.6.1 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die Einführung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) hat die Diagnostik des Prostatakarzinoms revolutioniert (77). Dabei hat der PSA-Wert zwar eine sehr hohe Sensitivität, bei einer allerdings niedrigen Spezifität (78, 79, 80). Daher ist er als Screening-Test umstritten und in Deutschland nicht Teil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen.

Das PSA ist eine Kallikrein-ähnliche Serin-Protease, die von den Epithelzellen der Prostata produziert und sezerniert wird. Es galt lange als organ-, aber nicht tumorspezifisch. Entgegen langjähriger und weit verbreiteter Annahmen wird es jedoch nicht nur in sekretorisch differenzierten Zellen des prostatistischen Epithels respektive dem männlichen Organismus gebildet, sondern lässt sich auch in zahlreichen Körperflüssigkeiten und Geweben der Frau nachweisen (81).

Erhöhte PSA-Werte können den Verdacht auf ein Malignom der Prostata begründen, können allerdings auch Ausdruck eines gutartigen Geschehens, beispielsweise einer benignen Prostatiahyperplasie oder einer Prostatitis, sein (82, 83).

Derzeit gilt als Richtlinie ein PSA-Grenzwert von ≥ 4 ng/dl als Indikation für eine Histologiegewinnung mit der Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom (4, 7, 84), wobei zunehmend auch bei niedrigeren Werten eine Stanzbiopsie entnommen wird. Entscheidend sind hier der Anteil des freien PSA, die PSA-Velocity oder PSA-Density, sowie etwaige therapeutische Konsequenzen. Es existiert kein PSA-Schwellenwert (4, 7, 84), dessen Unterschreitung eine Garantie für das Nichtvorhandensein eines Prostatakarzinoms bedeutet. Inwieweit ein niedrigerer PSA-Schwellenwert mehr klinisch relevante Karzinome detektieren lässt, bedarf noch weiterer Untersuchungen (4, 7).

Achtzig bis 85 % der Männer ohne ein Prostatakarzinom (Referenzalter 60 J.) haben einen PSA-Wert von 0 - 4 ng/ml, 10 bis 15 % einen von 4-10 ng/ml und 2 bis 5 % einen über 10 ng/ml. Einen Überblick über den positiven prädiktiven Wert des PSA hinsichtlich der Detektion eines Karzinoms zeigt Tabelle 2.

PSA ng/ml	Positiver prädiktiver Wert in % für ein PCa
0-1	2.8-5 %
1-2.5	10.5-14 %
2.5-4	22-30 %
4-10	41 %
>10	69 %

Tabelle 2. Positiv prädiktive Werte des PSA für die Prävalenz eines Prostatakarzinoms (EAU Guidelines 2006)

Das PSA kommt in der Blutbahn in zwei Fraktionen vor, einem nicht gebundenen (10 - 30 %) sowie einem gebundenen (70 - 90 %) Anteil. Eine weitere Möglichkeit, die Spezifität des PSA-Werts zu erhöhen, ist die Bestimmung der Ratio freies/gesamtes PSA (4), da Patienten mit einem Prostatakarzinom eine niedrigere Ratio haben. Der Grund hierfür ist nicht bekannt (85).

Für eine korrekte Durchführung der Methode ist die Bestimmung beider Fraktionen mit identischen Assays obligat. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über den optimalen *cut-off* Wert (zwischen 10 und 33 %) und das PSA-Fenster (zwischen 2.6 und 30 ng/ml), bei dem eine Erhöhung der Spezifität erreicht wird (85). Ab einem Grenzwert von 15 % können teilweise bis zu 30 % der Biopsien vermieden werden,

dabei werden 15 bis 20 % der Karzinome mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ohne Tastbefund übersehen (4). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des freien PSA (ca. 2.5 Stunden) gibt es aus präanalytischer Sicht große Bedenken bezüglich der Logistik bei einer breiter Anwendung (4).

Die PSA-Serumkonzentration steigt bei zunehmendem Prostatavolumen an. Der Quotient zwischen PSA und Volumen der gesamten Prostata bzw. der Transitionalzone, die von der eigentlichen Volumenzunahme betroffen ist, verbessert die Differenzierung von benigner Prostatahyperplasie und Karzinom (82). Werte > 0.15 für die gesamte Prostata bzw. > 0.30 für den Quotienten PSA/Transitionalzone sollten als dringender Hinweis für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms angesehen und durch eine Stanzbiopsie weiter abgeklärt werden (83).

Eine reproduzierbare altersabhängige Verteilung des PSA-Werts kann nicht nachvollzogen werden, wobei bei höherem Lebensalter mit der Zunahme des Prostatavolumens auch der PSA-Wert steigt (4). Insbesondere ab 60 Jahren divergiert die Korrelation zwischen Alter und PSA-Wert stark (78).

Bei Diagnose eines Prostatakarzinoms ist der PSA-Wert ein prädiktiver Wert hinsichtlich der Tumorausdehnung (organbegrenzt: ja oder nein (86). Ein organbegrenzter Tumor wird bei Werten < 4 ng/dl in ca. 90 % der Fälle gefunden, bei einer Serumkonzentration zwischen 4 – 10 ng/dl in 70 % der Fälle und lediglich in weniger als 50 % der Fälle bei einer PSA-Konzentration > 10 ng/dl (87).

Ein Problem liegt darin, dass der PSA-Wert bei niedrigen Werten zwischen 2.5-7.5 ng/ml an Aussagekraft hinsichtlich der Tumorausbreitung verliert. Bei hohen PSA-Werten über 10 ng/ml ist der PSA-Wert hinsichtlich des Stadiums dagegen ein sehr aussagekräftiger prädiktiver Faktor (88).

Im *follow up* nach kurativer Behandlung hat der PSA-Wert als ein sehr sensitiver Marker große Bedeutung. PSA-Werte von über 0.2 ng/ml gelten als Rezidiv, wenn nach der kurativen Therapie das PSA nicht mehr nachweisbar war. Dabei ist die PSA-Wert-Verdopplungszeit ein Vorhersagewert für die krankheitsspezifische Mortalität (89).

2.6.2 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) ist eine mit geringem Aufwand verbundene Untersuchung, die im Rahmen der Krebsvorsorge jedem Mann ab dem 45. Lebensjahr anzubieten ist (V. Sozialgesetzbuch). Sie erlaubt neben der Untersuchung des Enddarms eine Beurteilung der Prostata, die nur durch die Denovillier'sche Faszie vom Rektum abgegrenzt ist.

Allerdings eignet sich die Palpation der Prostata nicht als Screening-Methode für ein Malignom der Prostata, da bei einem positiven Befund (umschriebene Induration) bereits in mehr als 50 % der Fälle ein organüberschreitender Tumor vorliegt (4). Außerdem ist diese Untersuchung extrem untersucherabhängig (4, 7, 80).

Es existieren Studien, wonach bei einer digitalen rektalen Untersuchung über 80 % aller Karzinome der Prostata übersehen werden. Einige Autoren postulieren, dass eine DRU bei PSA-Werten zwischen 2.4-10 ng/ml zur Detektion nicht notwendig sei (90). In den USA (große regionale Unterschiede) wird die Diagnose „Prostatakarzinom“ seit der Anwendung des breiten PSA-Screenings heute nur noch in 2-5 % durch eine Tastuntersuchung gestellt (4).

Der positive prädiktive Wert der DRU korreliert stark mit dem PSA-Wert. Beemsterboer et al. fanden, dass die rektale Untersuchung bei Männern mit einem PSA $\leq 1,0$ ng/ml eine extrem niedrige Sensitivität hat. Für die Detektion eines Karzinoms mussten 46 Männer eine Gewebeentnahme über sich ergehen lassen, so dass nach Meinung der Autoren eine DRU zur Detektion eines Karzinoms bei PSA-Werten unter 1.5 ng/ml generell nicht zu empfehlen sei (91). Die Relevanz der Untersuchung besteht vor allem (in Kombination mit dem PSA-Wert und dem transrektalen Ultraschall) bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom in der Einschätzung des Untersuchers, ob es sich um einen auf die Prostata beschränkten Tumor handelt oder nicht. Sie spielt ebenfalls in der Einschätzung des Tumorstadiums in Verwendung von Nomogrammen eine Rolle.

Postoperativ ist eine DRU in der Routine-Nachsorge bei PSA-Spiegeln unter 0.2 ng/dl nicht notwendig (92) und hat dort ihren Stellenwert – im Hinblick auf die Detektion eines Lokalrezidivs – verloren.

2.6.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der TRUS ist seit der Einführung der TRUS-gesteuerten Biopsie der Prostata ein akzeptiertes und weit verbreitetes diagnostisches Verfahren, das auch im Staging (nach dem *AJCC Staging System* 2002) seinen Platz findet. Zur Zeit wird der TRUS empfohlen (4, 7):

- zur Größenbestimmung der Prostata
- zur systematischen Stanzbiopsie der Prostata (Standard der Prostatakarzinomsicherung)
- zum Staging des Prostatakarzinoms, vor allem hinsichtlich einer Kapselüberschreitung bzw. Beteiligung der Samenblasen



Abbildung 1. TRUS-Schallkopf; diese Modelle verfügen über einen Arbeitskanal für das Vorschieben einer Biopsienadel.

Als Screening-Methode ist der TRUS derzeit ungeeignet (4, 7). Das typische Bild einer hypoechogenen Läsion in der peripheren Zone der Prostata tritt nur in ca. 50 % der Fälle auf (93). Ellis et al. berichten, dass bei über 37 % ihrer Patienten das Prostatakarzinom in isoechogenen Zonen detektiert wurde (94).

Es gibt Studien, die den TRUS hinsichtlich der Detektion eines Prostatakarzinoms deutlich besser einstufen als die DRU an sich (95, 96). Jedoch kann durch den TRUS nur eine geringe Anzahl von Karzinomen detektiert werden, wenn das PSA und die DRU zuvor unauffällig bewertet worden waren (94, 96). Die Kombination des TRUS mit PSA und der DRU erhöht den positiven prädiktiven Wert gering, aber signifikant (4).

Eine Durchsicht der Literatur zeigt hinsichtlich der Tumordetektion mittels TRUS Sensitivitäten der B-Bild-Sonographie zwischen 44-90 % bei Spezifitäten zwischen 44-90 % an (97). Vor allem die Tumorausdehnung (organbegrenzter Tumor: ja oder nein) sei mit einer Sensitivität von 58-86 % vorauszusagen (98), wobei diese Ergebnisse in einer multi- institutionalen Studie von Smith et al. nicht bestätigt werden konnten (99). Studien belegen, dass die diagnostische Treffsicherheit des TRUS stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt (7, 97).

Derzeit werden nach der AJCC Tumoren, die im transrektalen Ultraschall sichtbar sind, als cT2 Tumoren klassifiziert, auch wenn sie nicht tastbar sind.

Diverse Autoren beschäftigten sich mit der Frage, ob sich Tumoren, die sich im TRUS darstellen, in ihrer Prognose von den nicht erkennbaren unterscheiden. Einige besagen, dass sich die im TRUS sichtbaren Tumoren hinsichtlich ihrer malignen Potenz nicht von den als klinisch cT1c klassifizierten Tumoren unterscheiden (100).

Eine Studie von Augustin et al. zeigt, dass gerade die T-Stadien mittels TRUS im Hinblick auf cT1c versus cT2 Tumoren differenzierter beurteilt werden müssen. Es gibt im Outcome kaum Unterschiede zwischen den klinischen (DRU) cT1 Tumoren, die mittels TRUS detektierbar (cT2c) und nicht detektierbar (cT1c) sind (85.4 % zu 86.8 % fünf Jahre Progressionsfreiheit nach radikaler Prostatektomie). Deutlichere Unterschiede bestehen aber zwischen den mittels DRU und mittels TRUS als cT2 klassifizierten Prostatakarzinomen (Progressionsfreiheit 73.9 % zu 85.4 %) (101).

2.7 Histologische Sicherung des Prostatakarzinoms

2.7.1 Prostata-Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie gilt als wichtige diagnostische Maßnahme hinsichtlich des Stagings, der Prognose und der therapeutischen Konsequenzen (3, 102). Nur eine Biopsie sichert definitiv die Diagnose und erlaubt eine Abschätzung des Malignitätspotentials des Tumors. Die ehemals als „Gold-Standard“ bezeichnete Sextantenbiopsie hat - je nach Studie - Sensitivitäten zwischen 50-85 % (103). Die Entnahme der einzelnen Gewebeproben orientiert sich an der zonalen Einteilung der Prostata nach McNeal und der statistischen Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom in den einzelnen beschriebenen Zonen. Ein Adenokarzinom der Prostata findet sich in 68 % in der peripheren Zone, in

24 % der Transitionalzone und in 8 % in der inneren Zone (periurethrales Stroma) der Prostata (104).



Abbildung 2. Schematische Darstellung der zonalen Anatomie der Prostata nach McNeal: Querschnitt in Höhe des Colliculus seminalis, [PZ periphere Zone (rot), TZ Transitionalzone (gelb), periurethrales Stroma (blau)]

Die Prostata-Stanzbiopsie kann entweder in Steinschnitt- oder in Linksseitenlage durchgeführt werden. Sie erfolgt in der Regel TRUS gesteuert. Die Patienten werden antibiotisch vorbehandelt. Durch die Kombination der Antibiotika-Prophylaxe mit dünnen Biopsienadeln (18 Gauge) und der Springfederpistole sind die früher häufigen Komplikationen wie Nachblutungen oder akute Prostatitiden mit septischen Komplikationen heutzutage sehr selten geworden (< 1%). Etliche Studien beschreiben verschiedene Strategien hinsichtlich der Anzahl der zu entnehmenden Stanzen und der Systematik des Entnahmeverfahrens (105, 106). Derzeit gibt es weder in den EUG Guidelines von 2006 noch in den aktuellen AWMF-Richtlinien eine einheitliche Empfehlung.

Ziel der Biopsie ist nicht nur die Sicherung der Diagnose des Prostatakarzinoms und die Bestimmung des Malignitätspotentials, sondern auch ein lokales Staging. Damit soll die Prostata-Stanzbiopsie einen wesentlichen Beitrag zur Therapieentscheidung leisten (35). Es existieren Nomogramme, die statistische Aussagen über die maligne Potenz eines Prostatakarzinoms und seine Prognose geben. Diese berücksichtigen die Anzahl der positiver Stanzen, Prozentangaben des Tumorbefalls, die Prostatagröße, Informationen über einen etwaigen Kapselbefall und andere prädiktive Faktoren (107).

Zur Zeit laufen mehrere Studien über die 3D-Doppler-TRUS und die MRT-gesteuerte Biopsie der Prostata (108).

2.7.2 Histologisches Grading/Gleason-Score

Der 1966 erstbeschriebene Gleason-Score (109) ist weltweit das Standard- Grading System für das Adenokarzinom der Prostata (2002 *American Joint Committee on Cancer Staging System*). Viele Studien beschreiben den Gleason-Score als wichtigsten Faktor hinsichtlich der Prognose (76, 110, 111, 112).

Das Gleason Grading-System beschreibt Scores zwischen 2 und 10, wobei die Aggressivität des Tumors mit dem Gleason-Score steigt. Dieser Score ist die Summe aus den zwei am häufigsten im histologischen Material detektierten Scores (Grad 1 – 5), welche nach fünf standardisierten Kriterien bewertet werden (siehe Abbildung 5).

Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stroma-invasion
1	Einzel, rund	Mittel	Dicht gepackt	Scharf	Minimal
2	Einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	Mittel	Bis zu 1 Drüsendurchmesser voneinander entfernt	Weniger scharf	Mild
3	Einzel, unregelmäßig oder papilläres oder kribriiformes Epithel	Klein, mittel, groß Mittel oder groß	Mehr als 1 Drüsendurchmesser voneinander entfernt Rundliche Massen mit glattem scharfen Rand	Schwer erkennbar Schwer erkennbar	Mäßig Ausgedehnt
4	Verschmolzene glanduläre Massen oder "hypernephroid"	Klein	Verschmolzen	Unschärf infiltrierend	Stark
5	Einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrose	Klein Klein	Anaplastische Epithelmassen Rundliche Massen und Stränge mit glatten scharfen Rändern	Unschärf infiltrierend Schwer erkennbar	Sehr stark Ausgedehnt

Abbildung 3. Histologische Kriterien zur Bewertung des Gleason-Scores.

Dabei wird der am häufigsten bewertete Score bei der Aufschlüsselung des Gleason-Scores an erster Stelle genannt. Innerhalb des Gleason-Scores werden Werte im Hinblick auf die Prognose zusammengefasst. So gelten Gleason-Scores von 8-10 als

prognostisch ungünstig (*high risk*) (113). Patienten mit einem Gleason von 7 haben eine uneinheitliche Prognose. So ist eine Gleason-Summe von 4 plus 3 eher den *high risk* Tumoren zuzuordnen, während einer Gleason-Summe von 3 plus 4 ähnlich einem Gesamtgleasonwert von 6 eine intermediäre Prognose hat (114). Gleason-Scores zwischen 2 und 5 haben eine relativ gute Prognose (113), wobei ein Gleason-Score ≤ 4 nach einer Studie von Epstein et al. nicht angegeben werden sollte (115).

2.8 Partin Tables

Die Partin Tables wurden von Alan W. Partin und Patrick C. Walsh in den frühen neunziger Jahren entwickelt, um die schlechten und interindividuell sehr unterschiedlichen Vorhersagen bezüglich des Stagings – insbesondere ob es sich um einen organbegrenzten Tumor handelt oder nicht – zu verbessern (88). Die Partin Tables bedienen sich der vor einer Therapie bekannten drei wichtigsten prädiktiven Faktoren: PSA-Wert, klinisches Staging (DRU) und Gleason-Score der Stanzbiopsie (88).

Der prädiktive Wert dieser Faktoren wurde an 703 Patienten nach radikaler retropubischer Prostatektomie und Lymphadenektomie der Fossae obturatoriae hinsichtlich des endhistologischen Tumorstadiums geprüft.

Die logistische Regressionsanalyse kombiniert mit der Wahrscheinlichkeitsrate im Chi-Quadrat-Test zeigte, dass der PSA-Wert, der Gleason-Score und das klinische Stadium gute Vorhersagen hinsichtlich des tatsächlichen histologischen Endergebnisses erlauben. Diese Vorhersagen werden entscheidend durch die Kombination der drei Faktoren verbessert (88, 116).

Partin et al. definierten für das histopathologisch gesicherte Endergebnis vier Endpunkte: *organbegrenzt*, *kapselüberschreitend*, *samenblaseninfiltrierend*, *in Lymphknoten metastasiert*.

Anhand der drei prädiktiven Faktoren berechneten die Autoren anhand des Patientenkollektivs Schätzwerte für die zuvor definierten histologischen Endpunkte.

Derzeit existieren zwei Versionen der Partin Tables. Die Daten für die Aktualisierungen von 1997 und 2001 wurden multi-zentrisch erhoben. Mittlerweile werden beide Versionen breit angewendet und akzeptiert (117).

Um die Anwendbarkeit zu gewährleisten, wurden die einzelnen prädiktiven Faktoren in Gruppen eingeteilt. So wurden für den Gleason-Score die Werte von 2-10 in Gruppen unterteilt, in denen jeweils die Prognose und das Rezidivrisiko in etwa gleich sind. Dazu wurden die Patienten einer achtjährigen Nachsorge unterzogen und das Risiko für einen biochemischen Progress mit den Kaplan-Meier Kurven errechnet. So zeigte sich, dass die Tumoren mit Gleason-Scores von 2 bis 4 eine nahezu gleiche Prognose haben. Ebenso verhält es sich bei Gleason Scores von 5 bis 6 und 8 bis 10 (118). Der Gleason-Score 7 unterscheidet sich, wie oben bereits angesprochen, je nach führendem Malignitätsgrad in der Prognose (114) und wurde daher in der Version von 2001 in 3 plus 4 und 4 plus 3 unterteilt.

Ebenso wurden die PSA-Werte stratifiziert, wobei sich die Werte der Version von 2001 von der von 1997 dahingehend unterscheiden, dass die neuere Version feinere Abstufungen des PSA-Wertes zwischen 0-10 ng/ml trifft. Dies soll den Trend berücksichtigen, dass Patienten früher mit einem günstigeren Stadium und damit auch mit initial niedrigeren PSA-Werten detektiert werden. Die Obergrenze wurde für die 2001-Version bei > 10 ng/dl gesetzt. Außerdem wurden nur noch Tumoren berücksichtigt, die im klinischen Staging als organbegrenzt klassifiziert worden waren. Dies reflektiert den Anspruch, dass die Partin Tables in der Version von 2001 nur für organbegrenzte bzw. höchstwahrscheinlich organbegrenzte Tumoren konzipiert wurden. Das klinische Staging mittels DRU wird nach der AJCC 1992 in beiden Versionen erhoben. Die 1992-Version unterscheidet sich von der aktuell gültigen Version von 2002 (die in dieser Arbeit durchgehend verwendet wird) nur hinsichtlich des T3c Stagings – das für die Partin Tables nicht definiert ist.

Es existiert eine Vielzahl von anderen vergleichbaren prädiktiven Modellen, die z.B. die ethnische Herkunft (119), die Anzahl der positiven Stanzungen und den Prozentsatz des Tumorbefalls bei der histologischen Sicherung der Diagnose berücksichtigen (120, 121), den TRUS mit dem klinischen Staging kombinieren (122) oder andere pathologische Aufbereitungsmodalitäten (123) verwenden. *Artificial neural networks* sollen in der Zukunft die Nomogramme ablösen (124). Deren Überlegenheit konnte allerdings bislang nicht bestätigt werden (125, 126).

3.0 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenaufbereitung

Das dieser Untersuchung zugrunde gelegte Patientenkollektiv umfasst 344 Patienten mit einem stanzbioptisch gesicherten Adenokarzinom der Prostata, die zwischen 1999 und 2002 in kurativer Absicht radikal prostatektomiert wurden. Bei allen Patienten mit einem PSA über 10 ng/ml wurde eine Fernmetastasierung sklettszintigraphisch ausgeschlossen.

Entnommen wurden die Patientendaten einer Datenbank (FilemakerPro), die Informationen über 1600 Patienten enthält, die zwischen 1989 und 2006 radikal prostatektomiert wurden.

Diese Datenbank wurde von zwei Doktoranden anhand von Patientenakten und Nachsorge-Formularen erstellt.

Zuvor war eine Liste mit den demographischen Daten aller prostatektomierter Patienten in die FilemakerPro Datei eingegeben und eine Eingabemaske zur standardisierten Datenerfassung mit dem Ziel von umfassenden retrospektiven Analysen generiert worden.

Bei fast allen Rubriken ist nur eine vorher festgelegte begrenzte Auswahl an Angaben möglich. Ein Feld für Einträge in Freitext findet sich am Ende der Datei.

Alle in diesem Zeitraum operierten Patienten haben sich mit der standardisierten anonymen Auswertung ihrer Daten einverstanden erklärt. Insgesamt befinden sich Daten von 568 zwischen 1999 und 2002 operierten Patienten in der Datenbank. 244 Patienten wurden aufgrund unten genannter Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt.

Die Daten wurden anschließend in eine Excel-Datei exportiert und statistisch bearbeitet.

3.2 Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden nach der Anwendung der Ausschlusskriterien und nach Vollständigkeit der Daten für die Anwendung der Partin Tables ausgesucht. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs sowie die Ausschlussgründe sind den angefügten Tabellen 3 und 4 zu entnehmen. Da eine vorausgegangene transurethrale

Resektion der Prostata (TUR-P) ein Ausschlusskriterium war, finden sich keine Patienten mit einem inzidentellen Prostatakarzinom in dem untersuchten Kollektiv.

Jahr der Operation	Zahl der operierten Patienten	Zahl der Patienten mit Z.n. TUR-P	Zahl der Patienten mit anderen Ausschlusskriterien	Zahl der Patienten in der Studie
1999	119	11	48	60
2000	146	18	40	88
2001	147	26	31	90
2002	156	16	34	106
Gesamt	568	71	153	344

Tabelle 3. Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Grund des Ausschlusses	Patientenanzahl
Z.n. TUR-P	71
Auswärtige Stanzbiopsie ohne Gleasonwert	63
Unvollständige auswärtige Befunde	47
Fehlende Dokumentation des klinischen Stagings	23
Z.n. Prostataenukleation	2
Kein Karzinomnachweis	1
Inkonklusive Aktenlage	17
Gesamt	224

Tabelle 4. Ausschlusskriterien der Studie

3.3 Prädiktive Faktoren

3.3.1 PSA-Wert

3.3.1.1 Messung des PSA-Werts

Der PSA-Wert wurde für das in der Studie verwendete Patientenkollektiv mit dem Gerät Access (Seriennummer: 403963) der Firma Beckmann & Coulter gemessen.

Informationen zu dem Gerät sowie zur Messtechnik und Kalibrierung sind den Angaben des Herstellers zu entnehmen.

3.3.1.2 Initialer PSA-Wert

Der initiale PSA-Wert entspricht dem Wert, der in Kombination mit der DRU zum Verdacht auf ein Prostatakarzinom und damit zur Biopsie geführt hat. In den meisten Fällen wurde dieser Wert extern in verschiedenen Labors bestimmt, so dass keine Aussagen hinsichtlich der Messungs- und Bestimmungsqualität dieser Werte getroffen werden können.

Die initialen PSA-Werte wurden dann zur Berechnung der Partin Schätzwerte benutzt, wenn eine neoadjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt wurde.

3.3.1.3 Präoperativer PSA-Wert

Der präoperative PSA-Wert entspricht dem Wert, der einen Tag präoperativ, vor Manipulationen mittels DRU und TRUS, abgenommen und im Labor des Universitätsklinikums Würzburg mit oben genanntem Messgerät bestimmt wurde. Er wurde in den meisten Fällen zur Berechnung der Partin Schätzwerte verwendet.

3.3.2 Klinisches Staging

Da sich die TNM-Klassifikation innerhalb des Zeitraums von primärer Datenerhebung bis zur Gegenwart geändert hat (UICC TNM Version von 1992; 1997 und aktuell 2002), wurden die T-Stadien entsprechend der aktuell gültigen Version durch die Auswertung der Textbeschreibung reklassifiziert. Relevante Unterschiede fanden sich in der T2-Subklassifikation (T2a, T2b in 1997 und T2a, T2b, T2c in 2002 bzw. 1992). Zum Zeitpunkt der Datenerfassung wurde nach der 1997-Version klassifiziert, die keine Unterschiede eines auf einen Prostatalappen beschränkten Tumor. Die T2b-Tumoren in der Klassifikation von 1997 entsprechen den T2c-Tumoren in der Version von 1992/2002 und wurden in dieser Arbeit entsprechend umklassifiziert. Für die

Entscheidung, ob es sich um einen cT2a- oder cT2b-Tumor handelt, wurde die detaillierte Beschreibung der Tumorgöße herangezogen.

Die Aktualisierung der T-Klassifikation wurde auch am histologischen Endergebnis vorgenommen. Hier wurde entsprechend des detaillierten histologischen Befundes des Pathologen klassifiziert.

Für statistische Zwecke wurde eine metrische Bewertung des klinischen Stagings vorgenommen (Tabelle 5). Das T2b-Stadium wurde gemäß der prognostischen Kriterien höher und damit als ungünstiger bewertet als das T2c-Stadium.

T-Stadium	Metrische Bewertung
1c	1
2	2
2a	2
2b	4
2c	3
3	5
3a	5
3b	6
4	7

Tabelle 6. *Metrische Bewertung des klinischen Stagings zu Auswertungszwecken.*

Die gleiche metrische Bewertung wurde auch bei der T-Klassifikation der Prostatektomiepräparate verwendet.

3.4 Histologische Sicherung der Diagnose

Die histologische Sicherung des Prostatakarzinoms erfolgte an der Universitätsklinik Würzburg durch eine TRUS-gesteuerte systematische Biopsie der Prostata (siehe Abbildung 4), wobei im Mittel 13.32 (Standartabweichung 2.78) Stanzbiopsien entnommen wurden.

Die Entnahme der Gewebeproben basiert auf der zonalen Einteilung der Prostata nach McNeal und der statistischen Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom in den einzelnen Zonen.

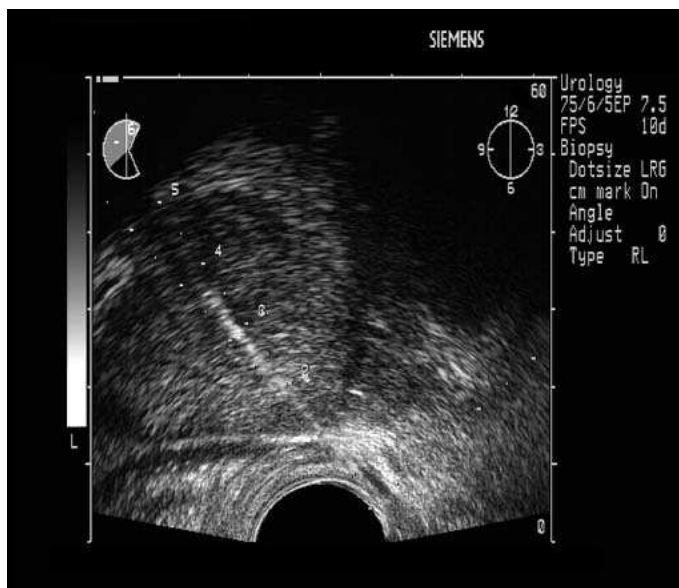


Abbildung 4 Transrektaler Ultraschall der Prostata. Transversalschnitt, Prostata-Stanzbiopsie aus dem rechten Seitenlappen.

Ein Tag vor der Biopsie bis drei Tage nach der Biopsie wurden Antibiotika verabreicht. Die Stanzungen wurden entsprechend ihrer Lokalisation innerhalb der Prostata beschriftet und separat an die Pathologie übersendet.

Auf eine Analyse der Ergebnisse der unterschiedlichen Lokalisationen in der Prostata wurde verzichtet, da erstens die Dokumentation diesbezüglich lückenhaft war und zweitens 70 % der Biopsien extern nach nicht standardisierten Protokollen erfolgten.

3.5 Bewertung des Gleason-Scores

Der Gleason-Score wurde nach standardisierter Aufbereitung des histologischen Materials nach den oben genannten Kriterien von unterschiedlichen Pathologen ermittelt. Dabei handelt es sich sowohl um Pathologen der Universität Würzburg, als auch um auswärtige, so dass eine Standardprozedur zur Aufarbeitung des histologischen Materials nicht aufgeführt werden kann.

3.6 Anwendung der Partin Tables

Alle nötigen prädiktiven Parameter wurden der Datenbank entnommen. Die Partin Schätzwerte wurden für jeden einzelnen Patienten einmal mittels Tabelle (116, 127) und einmal zur Kontrolle mit dem auf der Homepage des James Buchanan Brady Urological

Institute zur Verfügung gestellten „Calculator“ (<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>) berechnet. Die Werte für die vier Endpunkte (*organbegrenzt*, *Kapselpenetration*, *Samenblasenbefall*, *Lymphknotenstatus*) wurden abgeglichen und anschließend in eine Excel-Datei eingefügt. Es wurden die Schätzwerte für die Version von 1997 und von 2001 berechnet. Mit einer ROC-Analyse wurden die Schätzwerte mit dem histologischen Befund des Prostatektomiepräparates verglichen.

Da Patienten, die von einem perinealen Zugang aus operiert wurden (n = 73), nicht lymphadenektomiert wurden, konnten die Partin Tables für diese Patienten zwar berechnet, aber hinsichtlich der Fragestellung Lymphknotenbefall nicht angewendet werden.

Der Einführung des transrektalen Ultraschalls wurde dadurch Rechnung getragen, dass die Partin Tables hinsichtlich des klinischen Stagings einmal nur mit der DRU und einmal unter Hinzunahme des TRUS-Ergebnisses berechnet wurden. Da mit dem TRUS der Verdacht auf einen Samenblasenbefall geäußert und damit der Tumor als ein cT3b Tumor klassifiziert werden kann, die Partin Tables aber cT3b Tumoren nicht abbilden, wurden mittels TRUS als cT3b beurteilten Tumoren als cT3a Tumoren gewertet. Die Auswirkung dieses systematischen Fehlers wird entsprechend berücksichtigt.

Die errechneten Prozentwerte für die jeweiligen Endpunkte wurden mit dem histologischen Befund des Prostatektomiepräparates verglichen. Dabei schlossen sich die einzelnen Endpunkte der Partin Tables gegenseitig aus. Es wurde immer der prognostisch ungünstigste Umstand gewertet. Als *organbegrenzt* wurden T2 (a, b, c)-Tumoren, ohne Lymphknotenmetastasen gewertet, als *kapselpenetrierend* T3- und T4-Tumoren, die weder eine Samenblaseninfiltration noch einen Lymphknotenbefall aufwiesen, als *samenblaseninfiltrierend* T3- und T4-Tumoren, die die Samenblase infiltrierten und als *Lymphknotenbefall* wurden alle Tumoren mit positiven Lymphknotenbefunden gewertet.

Zu beachten ist, dass die Partin Tables beim Lymphknotenstaging nur die Fossae obturatoriae berücksichtigen. Beim untersuchten Patientenkollektiv wurde aber zusätzlich die parailiakale Region lymphadenektomiert. Daher wurden die errechneten Partin-Schätzwerte mit der tatsächlichen Histologie derart verglichen, dass einmal nur die Fossae obturatoriae berücksichtigt wurden und einmal die gesamte

Lymphadenektomie. Bei den perineal operierten Patienten wurde der Lymphknotenstatus als unbekannt gewertet.

3.7 Operationstechniken

3.7.1 Radikale retropubische Prostatektomie (deszendierend) inklusive pelviner Lymphadenektomie

An der Urologischen Universitätsklinik Würzburg wird die radikale retropubische Prostatektomie in offener Technik durchgeführt. Zu Beginn erfolgt die pelvine Lymphadenektomie mit der Entnahme aller in der parailiakalen Region und den in den Fossae obturatoriae gelegenen Lymphknoten.

Die radikale Prostatektomie wird im Anschluss standardmäßig in deszendierender Technik operiert (128).

3.7.2 Nervschonende radikale retropubische Prostatektomie (deszendierend) inklusive pelviner Lymphadenektomie

An der dorsolateralen Seite der Prostata verlaufen sympathische und parasympathische Nervenfasern. Die parasympathischen Nervenfasern haben ihren Ursprung in den autonomen Nerven des Sakralmarks (S2/S5) und werden zusammen mit den sympathischen als neurovaskuläres Bündel bezeichnet. Der parasympathische Anteil wird in dem parakolischen Plexus umgeschaltet und reguliert den Widerstand der Penisarteriolen, ist also somit für die nervale autonome Regulation der Erektion verantwortlich.

Das operative Vorgehen ist analog zu dem der radikalen retropubischen Prostatektomie incl. der oben beschriebenen Lymphadenektomie. Nach dem Freilegen der Prostata erfolgt die mikrochirurgische Präparation des apikolateral verlaufenden, direkt an der Prostatakapsel aufliegenden Gefäßnervenbündels. Der Nerverhalt kann dabei einseitig oder beidseitig erfolgen. Eine relative Kontraindikation für eine Schonung des Gefäßnervenbündels ist in der urologischen Universitätsklinik Würzburg ein präoperativer Gleason Wert ≥ 8 , ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom $\geq T3$, sowie ein hauptsächlich apikal lokalisierter Tumor.

3.7.3 Radikale perineale Prostatektomie

Dieser Zugangsweg (Abbildung 5) wird an der Urologischen Universitätsklinik Würzburg vor allem für ältere Patienten mit einem organbegrenzten Tumor, einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem präoperativen Gleason-Score ≤ 7 und einer Prostatagröße möglichst unter 40 Gramm gewählt.

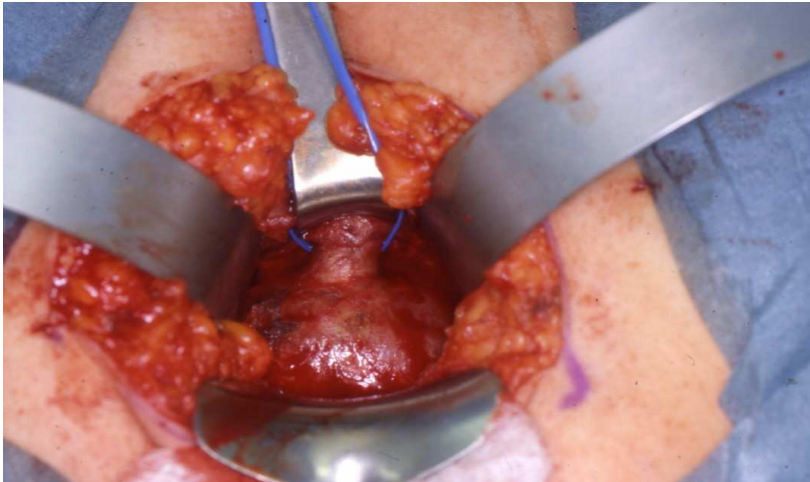


Abbildung 5.
*Perineale
Prostatektomie.
Kaudalseite der
Prostata; die Urethra
ist blau angezügelt.*

3.8 Endhistologie

Die Endhistologie beschreibt das histopathologische Ergebnis nach der endgültigen Aufbereitung des Präparats. Die TNM-Klassifikation erfolgte dabei nach der Version der AJCC von 1997.

Der exakte Tumorbefall der Prostata wurde aber auch ausformuliert festgehalten. Es wurden detaillierte Angaben gemacht hinsichtlich des Tumorbefalls der einzelnen Lappen, der Samenblasen, der Kapsel, der Perineuralscheiden und der Ductus deferentes, so dass die AJCC Version von 1997 der aktuell gültigen von 2002 angepasst werden konnte.

Zu den Lymphknoten wurden Anzahl, Anzahl der tumorbefallenen, sowie deren exakte Lokalisation angegeben. Es wurden alle Lymphknoten der parailiakalen Region beidseits sowie die der Fossae obturatoriae beurteilt. Bei dem perinealen Zugang konnte der Lymphknotenstatus nicht erhoben werden.

Der Gleason-Score wurde mit Gleason A (1-5), Gleason B (1-5) und End Gleason (2-10) angegeben (siehe Kapitel 2.7.2).

3.9 Referenzhistologie

Die Prostatektomie Präparate wurden in einer hausinternen Validierungsstudie – ohne dass die Untersucher die Ergebnisse der vorherigen Untersuchung kannten – von zwei Doktoranden und einem Facharzt für Pathologie 2005 erneut untersucht und bewertet. Die Bewertung des Gleason Scores der Referenzhistologie wurde mit der der Endhistologie verglichen.

3.10 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven deskriptiven Studie wurden folgende Tests verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, bzw. bei zu geringen Erwartungswerten wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates berechnet, bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.
- Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Angegeben wird neben dem Korrelationskoeffizienten der p-Wert. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen, Null besagt, dass keine Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. Bei Gauß verteilten Werten wird die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson** mit dem Korrelationskoeffizienten r benutzt.

- Die **Rangkorrelation nach Kendall** beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten und setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch verwenden, wenn sehr oft der gleiche Wert vorkommt.
- Die **nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach Dirschedl** bildet aus mehreren Variablen (Prädiktoren), Gruppen, die zwischen zwei Ausprägungen einer vorgegebenen Zielvariablen, (Kriterium), am besten differenzieren.
- Die **Logistische Regression** ist ein multivariates Verfahren. Sie bildet aus mehreren Risiko- und Einfluss-Variablen, (Prädiktoren), für eine 0/1-Zielvariable, (Kriterium),

einen Wert. Die Formel der logistischen Regression ist so angelegt, dass das Ergebnis nie unter 0 und nie über 1 liegen kann.

Die logistische Regression wird üblicherweise mit allen denkbaren Variablen begonnen und dann schrittweise jeweils unter Auslassung der Variablen mit der schlechtesten Signifikanz wiederholt bis alle verbliebenen Variablen signifikant sind. Diese so gewonnene letzte Tabelle stellt dann das Ergebnis dar.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet: $p < 0.05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit ***.

- Eine **multiple (lineare) Regression** ist ein Verfahren zur Beschreibung des Einflusses von mehreren Prädiktoren auf ein Kriterium. Die Regression ist eine Erweiterung der Korrelation. Sie erfolgt schrittweise durch Hinzunahme je einer weiteren Variablen. Das Ergebnis ist jeweils eine Schätzformel zur Voraussage des Kriteriums für eine Person, deren Prädiktor-Variable bekannt sind. Zu dem Ergebnis gehört weiter der multiple Korrelationskoeffizient R mit seinem p-Wert, der zur Beurteilung der Güte der Vorhersage und damit des Grades der Abhängigkeit des Kriteriums von den Prädiktoren dient.

Der erste Schritt dieser Analyse ist eine einfache lineare Regression, zu der der beste Prädiktor, d.h. der mit dem signifikantesten p herangezogen wird. Die Schätzgleichung hat die Gestalt: Schätzung des Kriteriums = $a + b \times \text{Prädiktor}$. Als nächstes wird ein zweiter Prädiktor hinzugenommen, Schätzung des Kriteriums = $a + b \times \text{Prädiktor 1} + c \times \text{Prädiktor 2}$.

Als zweiter Prädiktor wird der genommen, der die Signifikanz am meisten erhöht. Auf diese Weise werden immer mehr Prädiktoren hinzugenommen, bis entweder alle Prädiktoren in der Gleichung stehen, oder bis eine bestimmte vorgegebene Prädiktorenzahl oder ein bestimmter p -Wert erreicht ist.

- **Statistischer Vergleich der Flächen unter Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven**

Es wird die Testgüte bezüglich des Testsettings durch statistische Vergleiche der Flächen unter ROC-Kurven untersucht. In dieser Arbeit wurde Verfahren verwendet, mit dem die Flächen unter solchen Kurven verglichen werden können, wenn die Kurven aus einer Patienten- und Fallgruppe errechnet wurden.

Dem Verfahren liegt der **z-Signifikanztest** für die Differenzierung von Stichprobenmittelwerten zugrunde. Dieser Test nutzt die z -Normalverteilung (Gauß'sche Normalverteilung mit einem Mittelwert von 0 und einer Standardabweichung von 1) und gibt als Ergebnis einen z -Wert, der anhand von so genannten z -Wert-Tabellen in eine Irrtumswahrscheinlichkeit p umgesetzt werden kann. Ein z -Wert (die in eine Normalverteilung überführte Prüfgröße nicht parametrischer statistischer Test) lässt sich dabei nach folgender Formel errechnen:

$$z = \frac{A_1 - A_2}{\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2 - 2rSE_1 SE_2}}$$

Dabei bedeuten: A_1 bzw. A_2 : Fläche unter den jeweiligen Kurven (erhalten aus der SPSS-Software), SE_1 und SE_2 den jeweiligen Standardfehler (erhalten aus der SPSS-Software) und r einen speziellen Korrelationskoeffizienten zwischen den Flächen unter den Kurven.

Um r zu erhalten, werden zunächst zwei weitere Korrelationskoeffizienten errechnet: Der erste ist r_N , der Korrelationskoeffizient zwischen den jeweiligen Testwerten bei Patienten ohne Prostatakarzinom, der zweite ist r_A , der Korrelationskoeffizient zwischen den jeweiligen Testwerten bei an Prostatakarzinom erkrankten Patienten.

Nach den Empfehlungen von Hanley und McNeil sollte für ordinal verteilte Werte die Kendall τ -Korrelation verwendet werden, für intervallskalierte Werte die Pearson Produkt-Moment-Korrelation. Da alle untersuchten Meßparameter intervallskaliert sind, wurde ausschließlich die Pearson Produkt-Moment-Korrelation (erhalten mittels der SPSS-Software) verwendet. Aus den nun erhaltenen beiden Korrelationskoeffizienten wird ein mittlerer Koeffizient r nach folgender Formel gebildet:

$$\bar{r} = \frac{r_N + r_A}{2}$$

Aus den beiden Flächen unter der Kurve der zwei zu untersuchenden ROC-Kurven wird die mittlere Fläche errechnet:

$$\bar{A} = \frac{A_1 + A_2}{2}$$

Die mittlere Fläche A und der mittlere Korrelationskoeffizient r werden nun mittels einer von Hanley und McNeil veröffentlichten Tabelle in eine Korrelation r übersetzt. Aus den so erhaltenen z-Werten wurde für alle ROC-Kurven-Vergleiche die einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit p aus z-Wert-Tabellen entnommen.

4. Ergebnisse

4.1 Altersstruktur

Diese Studie umfasst Daten von 344 Patienten. Die Patienten waren im Mittel $62.7 \pm 6,7$ (34.5 bis 76.9) Jahre alt (siehe Abbildung 6). Median: 63.0 Jahre mit einem 68 %-CI von 56.6 bis 69.6 Jahren.

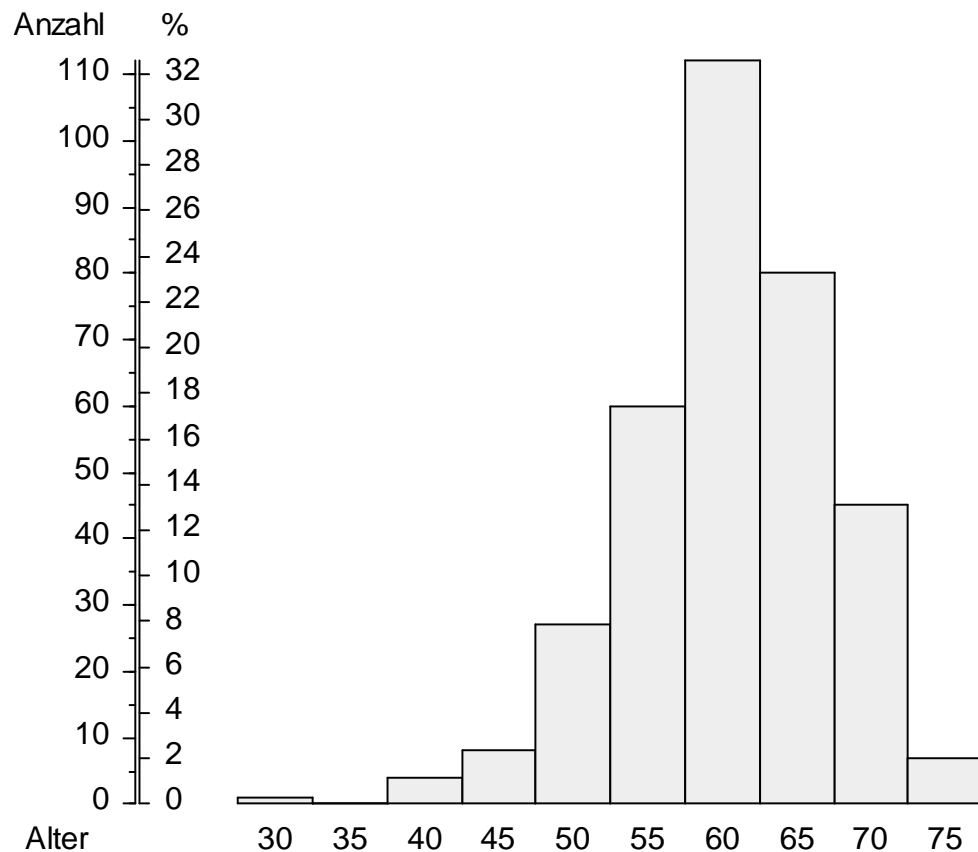


Abbildung 6. Alter der Patienten. Die Säulen zeigen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den genannten Altersklassen. 30 bedeutet 30-34 Jahre, 35 = 35-39 Jahre usw.

4.2 Präoperativer Befund

4.2.1. PSA-Wert

Fünfunddreißig von 300 Patienten (10.4 %) hatten sich einer neoadjuvanten hormonablativen Therapie unterzogen, die den PSA-Spiegel senkt. Für diese Patienten wurde der initiale PSA-Wert herangezogen.

In Tabelle 7 ist zunächst der arithmetische Mittelwert aufgeführt, der zum Vergleich mit anderen Studien diente. Da alle Werte stark von einer Gaußschen Normalverteilung abwichen, lag dieser Wert zu hoch. Der Vertrauensbereich $MW \pm ST$ umfasste nach unten sogar negative Werte und hatte andererseits eine zu niedrige Obergrenze. Daher wurden zusätzlich die Mediane angegeben, die nicht von der Verteilung abhängen.

	n	MW	ST	68%-CI	min	max	
PSA initial [ng/ml]							
arithmetisches Mittel	337	11.56	13.06	-1.50	24.62	0.3	140
geometrisches Mittel	337	8.16	-	3.60	18.47		
Median	337	7.70	-	4.30	16.70		
PSA präoperativ [ng/ml]							
arithmetisches Mittel	341	12.55	15.34	-2.79	27.88	0.2	132.5
geometrisches Mittel	341	8.06	-	3.07	21.12		
Median	341	8.00	-	3.40	18.34		
arithm.MW ohne adjuv.Th	298	13.31	15.76	-2.45	29.08	0.4	132.5
geom.MW ohne adjuv.Th.	298	9.12	-	3.91	21.30		
Median ohne adjuvante Th.	298	8.70	-	4.60	19.88		
PSA präop ergänzt [ng/ml]							
arithmetisches Mittel	342	13.41	15.414	-2.01	28.82	0.4	132.5
geometrisches Mittel	342	9.26	-	4.00	21.44		
Median	343	8.70	-	4.70	20.29		
freies PSA [%]							
Mittelwert	185	11.89	6.48	5.41	18.37	0.8	46.4
Mittel / Kubikwurzel	185	10.82	-	5.93	17.85		
Median	185	11.10	-	6.04	17.50		

Tabelle 7. PSA-Messungen. MW = Mittelwert, geometrischer Mittelwert bzw. Mittelwert über die Kubikwurzel und Median, ST = Standardabweichung, CI = confidence intervall, Konfidenzintervall, min = kleinster Wert, max = größter Wert.

Meist lagen die präoperativen PSA-Werte über den initial gemessenen. Bei neoadjuvant behandelten Patienten hingegen waren die präoperativ gemessenen Werte niedriger als die initial bestimmten (s. Abbildung 7).

Initiale und präoperative PSA-Werte

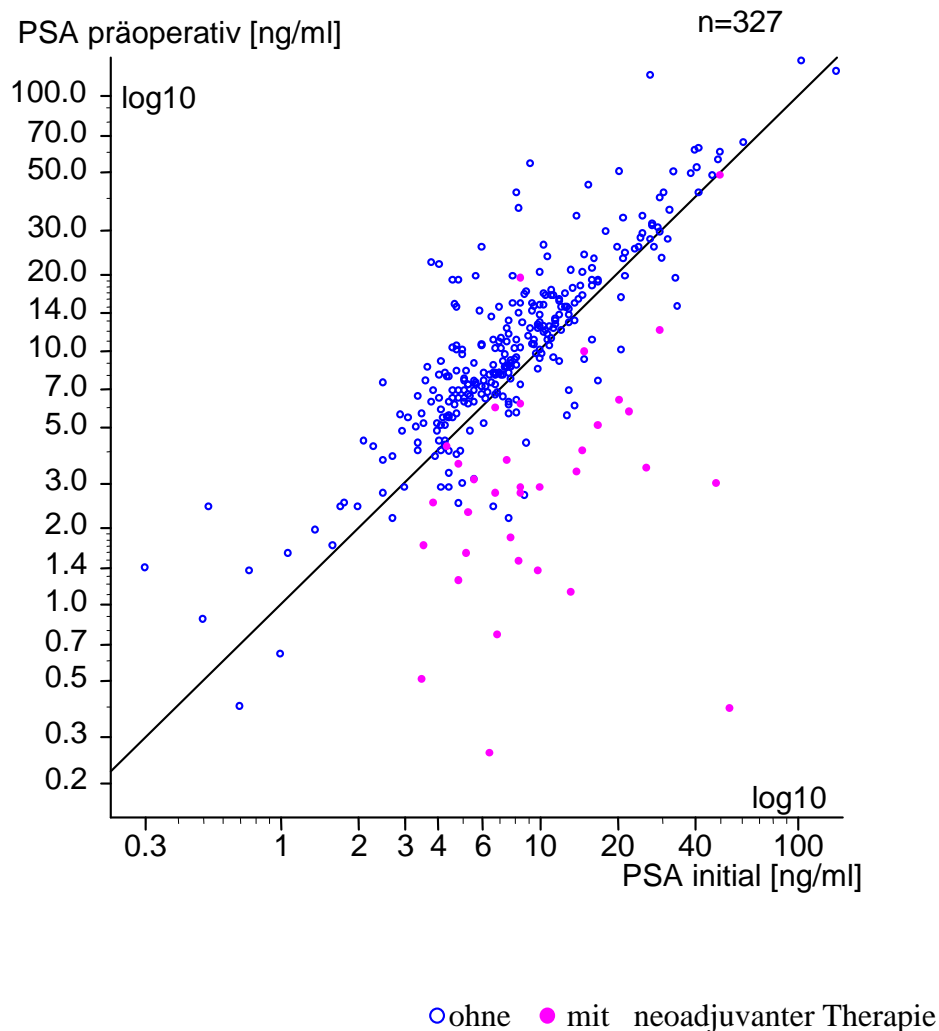


Abbildung 7. Initiale und präoperative PSA-Werte. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, dessen initialen PSA-Wert man auf der x-Achse und dessen präoperativen Wert auf der y-Achse abliest. Punkte rechts unterhalb der Geraden stellen Patienten dar, bei denen der initiale PSA-Wert höher ist als der präoperative; Punkte links oberhalb der Geraden gehören zu Patienten, bei denen der PSA-Wert angestiegen ist. Die Punkte sind nach Art der Vorbehandlung markiert, ○ = ohne ● = mit neoadjuvanter Therapie.

Insgesamt lagen bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie die präoperativen PSA-Werte mit $13.3 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ signifikant höher als die initialen mit $11.2 \pm 13.1 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.000005^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Tabelle 8 zeigt dies im Überblick.

	Neoadjuvante Therapie	n	MW	ST	p
PSA initial [ng/ml]	nein	295	11.15	13.03	0.16
	ja	34	13.80	13.36	
PSA präoperativ [ng/ml]	nein	298	13.31	15.76	<0.000005 ***
	ja	35	4.47	7.84	
PSA ergänzt [ng/ml]	nein	300	13.26	15.72	0.80
	ja	34	13.80	13.36	
freies PSA [%]	nein	166	11.69	5.94	0.42
	ja	15	14.59	11.16	

Tabelle 8. PSA-Werte im Vergleich von Patienten ohne und mit präoperativer neoadjuvanter Therapie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

4.2.2. Klinisches Staging

Die DRU ergab in 27.2 % einen unauffälligen Befund (cT1c), in 86.7 % einen organbegrenzten Befund (cT1c - 2c) und in 7.3 % einen lokal fortgeschrittenen Befund. Es traten maximal 24.0 % der tastbaren Prostatakarzinome beidseitig auf.

Durch den TRUS (die Untersuchungsergebnisse wurden rein additiv verwendet) verschob sich das klinische Staging hin zu höheren Stadien (Tabelle 9).

	cT-Stadium	n	%
DRU	1c	93	27.2
	2	19	5.6
	2a	122	35.7
	2b	26	7.6
	2c	57	16.7
	3	25	7.3
	fehlende Angabe	2	-
TRUS und DRU	1c	68	19.8
	2 ohne weitere Bezeichnung	3	0.9
	2a	92	26.8
	2b	18	5.3
	2c	80	23.3
	3a	64	18.7
	3b	18	5.3
	fehlende Angabe	1	-

Tabelle 9. Klinischer Status des Tumors. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. DRU: digital rektale Untersuchung. TRUS: transrektaler Ultraschall

Die Zahl der unauffälligen Befunde verringerte sich um 30.9 %, die Zahl der organbegrenzten Befunde um 12.3 %, die Anzahl der lokal fortgeschrittenen Tumoren stieg um 202.0 % und die Zahl der beidseitigen Tumoren stieg um 98.0 % (Tabelle 9).

Die palpatorisch ermittelte Prostatagröße zeigte im Vergleich zur sonographischen Messung keinen signifikanten Unterschied, 101 Patienten hatten mit beiden Methoden genau gleiche Werte, bei 88 Patienten ergab die manuelle Messung größere Werte, und bei 69 kleinere ($p = 0.15$ im Vorzeichentest). Die Prostatagröße korrelierte mit einem tau von $-0,044$ schwach negativ mit dem klinischen Staging (DRU). Diese Korrelation war allerdings nicht signifikant ($p = 0.26$) (Tabelle 9).

	n	MW	ST	Median	68%-CI	
Prostatagröße DRU	312	38.8	15.6	40	25	50
Prostatagröße TRUS	300	38.4	16.7	35	25	50

Tabelle 9. Anzahl der Stanzes und Anzahl und Prozentsatz der positiven Stanzes. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich.

4.2.3 Ergebnisse der Prostata-Stanzbiopsie

Vor der Tumor nachweisenden Biopsie hatten sich 17.1 % der Patienten schon früher einer Prostata-Stanzbiopsie mit negativem Ergebnis unterzogen (Tabelle 10).

		n	%
Frühere Prostata-Stanzbiopsieserien	0	252	82.9 %
	1	33	10.9 %
	2	13	4.3 %
	3	5	1.6 %
	4	1	0.3 %
	keine Angabe	40	-
Stanze im Haus	ja	102	30.0 %
	nein	238	70.0 %
	keine Angabe	4	-
Tumorlokalisierung in der Prostatastanzbiopsie	keine Seite protokolliert	40	11.6 %
	einseitig	180	52.3 %
	beidseitig	124	36.1 %

Tabelle 100. Bereits durchgeführten Stanzbiopsieserien. Stanzbiopsie im Haus (Universitätsklinik Würzburg), Tumorlokalisierung, n entspricht der Patientenzahl

Bei den Patienten wurden 1 bis 21 Stanzungen entnommen (s. Abbildung 8, Tabelle 11).

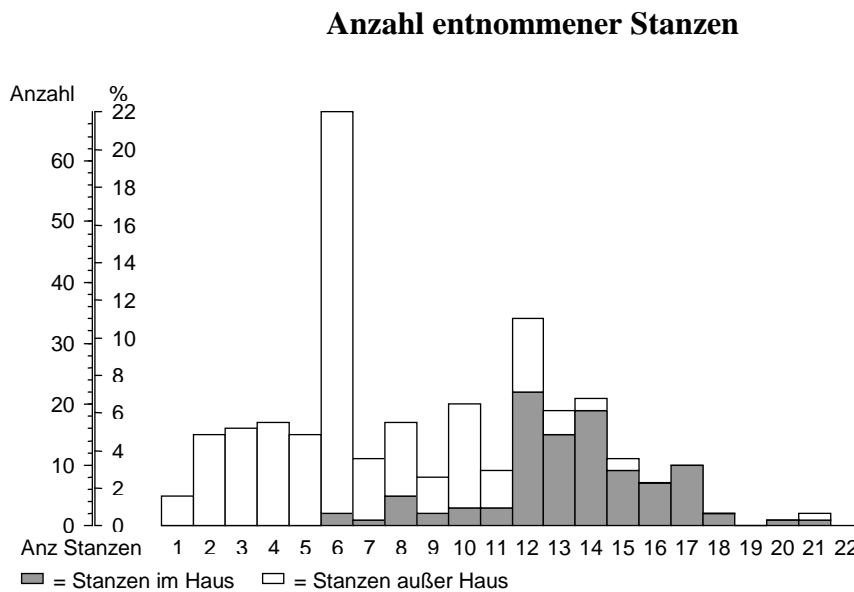


Abbildung 8. Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit der genannten Anzahl von Stanzungen dar und sind danach unterteilt, ob die Stanze im Hause oder außerhalb stattfand.

Es gibt in der Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien keinen Unterschied zwischen einseitig und beidseitig mittels Stanzbiopsie histologisch diagnostizierten Tumoren. Bei der Prostatastanzbiopsie einseitigen Tumoren wurden 8.77 ± 4.33 Stanzungen, bei beidseitigen 9.85 ± 4.75 Stanzungen ($p = 0.074$ im U-Test nach Mann und Whitney) entnommen.

	n	MW	ST	Median	68%-CI	
Anzahl Stanzungen gesamt	312	8.85	4.60	8.00	4.00	14.00
Anzahl positiver Stanzungen	300	3.98	2.98	3.00	1.00	6.00
Prozent positiver Stanzungen	299	49.97	29.57	50.00	16.94	100.00

Tabelle 11. Anzahl der Patienten mit dokumentierter Stanzzyylinderzahl; Anzahl und Prozentsatz der positiven Stanzungen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich.

Bei der Prostata-Stanzbiopsie im Haus (Universitätsklinikum Würzburg) wurden signifikant mehr Stenzen entnommen als bei extern durchgeführten Biopsien (s. Tabelle 12). Dementsprechend wurden bei Biopsieserien im Haus auch signifikant mehr positive Stenzen diagnostiziert, der Anteil der positiven Biopsien dagegen war im Haus signifikant geringer mit knapp 40 % anstatt 56 % (Tabelle 12 und Abbildung 9).

	Stanze	n	MW	ST	p
Anzahl Stenzen gesamt	im Haus	102	13.32	2.78	<0.000005***
	außer Haus	207	6.68	3.65	
Anzahl positiver Stenzen	im Haus	100	5.17	3.75	0.00005***
	außer Haus	197	3.38	2.32	
Prozent positiver Stenzen	im Haus	100	38.67	26.02	<0.000005***
	außer Haus	196	55.60	29.88	

***Tabelle 12.** Ort der Biopsie und Anzahl der Stenzen, Anzahl und Prozentsatz der positiven Stenzen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.*

Je größer die Anzahl der beim Patienten zuvor schon durchgeführten Prostatastanzbiopsieserien, desto größer war die Gesamtzahl entnommener Biopsien bei der Tumor nachweisenden Prostatastanzbiopsie ($\tau = 0.25$, $p < 0.0005^{***}$ in der Kendallschen Rangkorrelation). Der Anteil der positiven Stenzen bei der aktuellen Stanzbiopsie ließ keine Korrelation mit der Anzahl der früheren Prostatastanzbiopsieserien erkennen ($\tau = 0.03$, $p = 0.41$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Anzahl positiver Stenzen

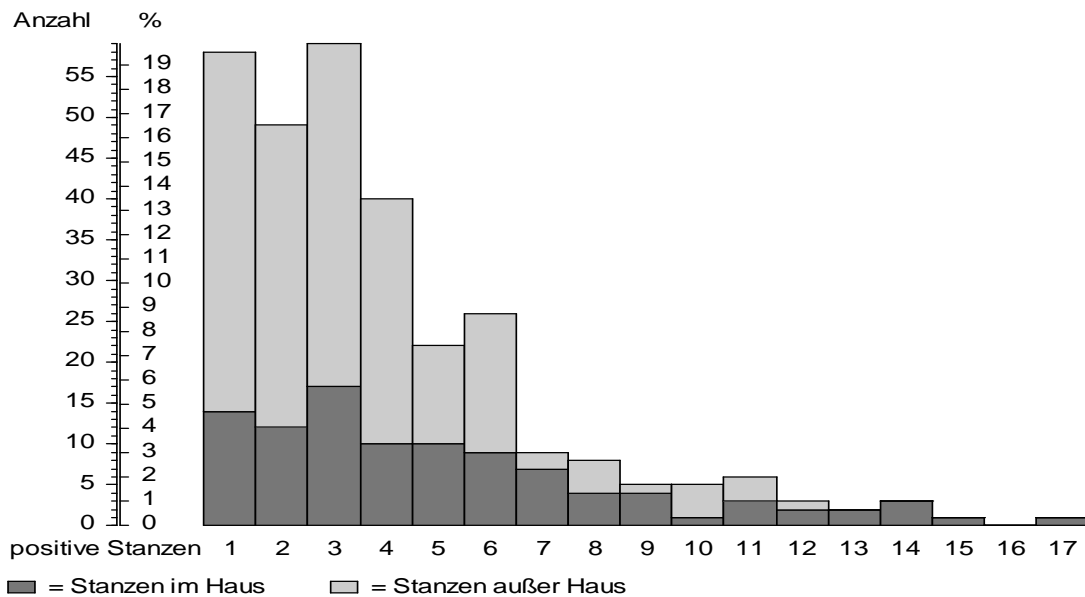


Abbildung 9. Zahl der positiven Stenzen. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten dar, bei denen die genannte Anzahl von entnommenen Stenzen positiv war. Die Säulen sind nach Entnahme im Haus und außer Haus unterteilt.

4.2.4. Präoperativer Gleason-Score (histologisches Tumor-Grading)

Tabelle 13 zeigt die prozentuale Verteilung des Gleason-Score der Prostata-Stanzbiopsie. Der am häufigsten gewertete Gleason-Score war 6 (34%)

Gleason-Score C	A	B	Patienten (n)	Patientenanteil (%)
2			3	0.87
3			14	4.08
4			23	6.71
5			62	18.08
6			117	34.11
7			77	22.74
	3	4	60	76.92
	4	3	13	16.67
	?	?	4	6.41
8			24	7.00
9			21	6.12
10			1	0.29

Tabelle 13. Gezeigt wird die prozentuale Verteilung der präoperativ bewerteten Gleason-Scores. Gleason 7 ist in die Gleasonsumme 3+4 und 4+3 aufgegliedert.

Dabei wurden die Gleason-Scores der im Haus biopsierten Patienten im Durchschnitt signifikant höher bewertet als die Scores der auswärtig biopsierten Patienten (Tabelle 14).

Stanze im Haus	n	Gleason prä		p(U)
		MW	ST	
nein	237	5.95	1.55	0.0033**
ja	102	6.35	1.06	

Tabelle 14. Mittelwerte der präoperativen Gleason-Scores in Abhängigkeit von der Prostatastanzbiopsie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

4.2.5 Diagnosedatum und präoperativer Gleason-Score

Das Diagnosedatum hatte keinen Einfluss auf die präoperativ erhobenen Gleason-Scores ($\tau = -0.007$, $p = 85$). Es kam weder zu einer signifikanten Zunahme oder Abnahme, wenn man die erhobenen Gleason-Scores nach der Jahreszahl stratifiziert. Diese Beobachtung fand sich auch bei Differenzierung der erhobenen Gleason-Scores nach im/außer Haus.

4.3 Korrelation der präoperativen Befunde

4.3.1 Alter und PSA-Wert

Mit dem Alter der Patienten nahm der PSA-Wert zu. Diese Abhängigkeit war geringfügig, aber signifikant. Das freie PSA korrelierte am stärksten mit dem Alter (Tabelle 15).

	n	Korrelation mit dem Alter	
		tau	p
PSA initial	337	0.08	0.025 *
PSA präoperativ, alle	341	0.03	0.47
PSA, ergänzt	342	0.03	0.44
freies PSA	185	0.13	0.0098**

Tabelle 15. Zusammenhang zwischen Alter und PSA. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

4.3.2 Alter und klinisches Staging

Das sonographische Staging und die sonographisch bestimmte Tumor-Lokalisation zeigten eine geringfügige, aber signifikante Altersabhängigkeit. Für das sonographische Staging ergab die Kendallsche Rangkorrelation ein $\tau = 0.08$, $p = 0.038^*$; Patienten mit einem unauffälligem Befund (T1c) waren um ca. 2 Jahre jünger (61.0 ± 6.7 Jahre) als Patienten mit einem ein- oder beidseitigem Befund (63.3 ± 6.8 Jahre $p = 0.0060^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney).

4.3.3 PSA-Wert und klinisches Staging

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen PSA-Wert und dem klinischen Staging. Prostatakarzinom-Patienten mit einem höheren PSA-Wert wurden beim klinischen Staging signifikant häufiger in höhere Stadien eingestuft als Patienten mit niedrigeren PSA-Werten.

Die Korrelation des PSA-Werts mit dem klinischen Staging war unter Hinzunahme des TRUS deutlicher als mit der DRU allein (Tabelle 16).

Klinisches Staging	Korrelation mit dem PSA-Wert					
	initial			präoperativ		
	n	tau	p	n	tau	p
DRU	335	0.13	0.0003***	304	0.15	0.0001***
TRUS	320	0.19	<0.00005***	290	0.19	<0.00005***
DRU+TRUS	320	0.18	<0.00005***	290	0.18	<0.00005***

Tabelle 16. PSA-Werte und präoperative Scores. DRU = digital rektale Untersuchung TRUS = transrektaler Ultraschall. p und tau aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Der PSA-Wert lag bei den im klinischen Staging als cT1c beurteilten Tumoren signifikant niedriger als bei den cT2a-Tumoren, ebenfalls im Vergleich zu den cT2b-Tumoren, letzteres allerdings nicht mehr signifikant. Vergleichbar waren die PSA-Werte bei cT1c- und cT2c-Tumoren. Ansonsten stieg der PSA-Wert bei den höheren cT-Stadien an (Abbildung 10).

PSA-Wert und klinisches Staging / T-Stadien

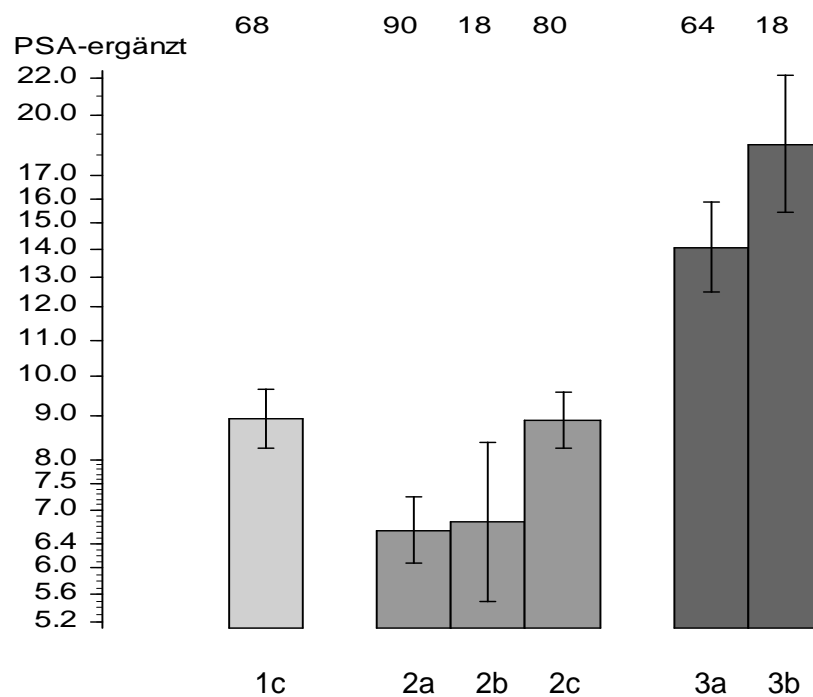


Abbildung 10. PSA-Wert (ergänzter präoperativer Wert) bei den klinischen Stadien aus TRUS und DRU.

Betrachtet man ausschließlich die Seitigkeit des Prostatakarzinoms, lagen die PSA-Werte bei unauffälligem Befund niedriger, als bei palpablen und sonographisch darstellbaren Tumoren. Auch bei ein- und beidseitig positivem Befund fand sich ein signifikanter Unterschied der PSA-Werte (Tabelle 17).

		n	MW	ST	p
			PSA präoperativ		
DRU	unauffällig	81	10.58	9.30	0.027 *
	einseitig	150	12.25	13.26	
	beidseitig	71	19.44	23.54	
			PSA präoperativ		
TRUS	unauffällig	82	11.53	9.68	0.0060 **
	einseitig	72	13.24	20.25	
	beidseitig	90	17.56	18.64	

Tabelle 17. PSA und Tumor-Lokalisation mittels TRUS und mittels DRU. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Die präoperativen PSA-Werte der Patienten unter neoadjuvanter hormonablativer Therapie sind hier nicht eingeschlossen.

4.3.4 PSA-Wert und Prostata-Stanzbiopsie

Je öfter sich die Patienten einer Prostata-Stanzbiopsie unterzogen hatten, desto höher lag ihr initialer und ihr präoperativer PSA-Wert (Tabelle 18). Die Patienten mit mehreren Prostatastanzbiopsieserien waren nicht signifikant älter ($\tau = 0.03$, $p = 0.41$ in der Kendallschen Rangkorrelation). Bei höheren PSA-Werten lagen Anzahl und Prozentsatz positiver Stenzen signifikant höher.

		n	tau	p
Anzahl frühere Stanzbiopsie-Serien	PSA initial	300	0.11	0.0032**
Anzahl positive Stenzen		296	0.14	0.0003***
Prozentsatz positive Stenzen		295	0.21	<0.00005***
Anzahl frühere Stanzbiopsie-Serien	PSA präoperativ	267	0.12	0.0027**
Anzahl positive Stenzen		261	0.09	0.029*
Prozentsatz positive Stenzen		261	0.13	0.0012**

Tabelle 18. PSA und Anzahl früherer Stanzbiopsieserien, Anzahl positiver Stenzen und Prozentsatz positiver Stenzen. Für den präoperativen PSA-Wert wurden nur Patienten ohne adjuvante hormonablativ Therapie herangezogen. Tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Bei beidseitigem Tumor-Befall der Prostata lagen der initiale und der präoperative PSA-Wert höher als bei einseitig positivem Ergebnis (s. Tabelle 19). Der Wert der Patienten ohne protokolliertes Stenzen-Ergebnis lag zwischen diesen beiden Kategorien.

Lokalisation des Tumors nach der Stanzbiopsie	n	MW	ST	p
	Initiales PSA [ng/ml]			
Keine Seitenangabe	39	13.54	22.60	0.00043 ***
Ca einseitig	179	9.10	7.39	
Ca beidseitig	119	14.61	14.81	
	Präoperatives PSA [ng/ml]			
Keine Seitenangabe	35	13.84	21.33	0.0099 **
Ca einseitig	154	11.33	12.80	
Ca beidseitig	109	15.95	17.19	

Tabelle 19. PSA und Lokalisation des Tumors nach der Stanzbiopsie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. Für den präoperativen PSA-Wert wurden nur Patienten ohne adjuvante hormonablativ Therapie herangezogen; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

4.3.5 PSA-Wert und präoperativer Gleason-Score

Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem Gleason-Score (Tabelle 20).

Je höher der Anteil des freien PSA war, desto niedriger lagen der Gleason-Score C ($\tau = -0.15$, $p = 0.0025^{**}$) und das klinische Stadium nach DRU ($\tau = -0.10$, $p = 0.035^*$, beides in der Kendallschen Rangkorrelation).

	Korrelation mit PSA					
	initial			präoperativ		
	n	tau	p	n	tau	p
Gleason C	336	0.13	0.0003***	305	0.17	<0.00005***

Tabelle 20. PSA-Werte und Endgleason. p und tau aus der Kendallschen Rangkorrelation.

4.3.6 Klinisches Staging und Prostata-Stanzbiopsie

Sowohl die Anzahl der vorausgegangenen Stanzbiopsieserien ($\tau = -0.02$; $p = 0.64$) als auch die Anzahl der insgesamt entnommenen Stanzen ($\tau = 0.03$; $p = 0.48$) waren unabhängig von der sonographisch ermittelten Prostatagröße. Die Anzahl der positiven Stanzen korrelierte schwach positiv aber nicht signifikant mit der Prostatagröße ($\tau = 0.11$; $p = 0.066$), ebenso der prozentuale Anteil positiver Stanzen ($\tau = 0.11$; $p = 0.028$). Dabei gab es keine Unterschiede zwischen den im Haus und den extern biopsierten Patienten (Tabelle 21).

	n	Prostatagewicht		U-Test
		MW	ST	
Stanze im Haus				p(U)
nein	206	38.88	18.01	0.94
ja	89	37.21	13.74	

Tabelle 21. Prostatagewicht mittels TRUS berechnet; p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die im Haus biopsierten Patienten hatten zu 38 % ein DRU-Stadium T1c, zu 53 % ein Stadium T2a bis T2c und zu 9 % ein Stadium T3. Die extern biopsierten hatten dagegen

nur zu 23 % ein DRU-Stadium T1c, zu 70 % ein Stadium T2a bis T2c und zu etwa 7 % ein Stadium T3 ($p = 0.0083$ im Chi-Quadrat-Test).

Die Patienten mit mehreren Stanzbiopsieserien unterschieden sich bezüglich des klinischen Stagings nicht signifikant von dem übrigen Patientenkollektiv.

Wenn ein beidseitiger Tumor festgestellt worden war lag die Anzahl positiver Stenzen signifikant höher. Noch deutlicher kristallisierte sich der Zusammenhang zwischen Lokalisation und prozentualem Anteil positiver Stenzen heraus. Bei unauffälligem Befund war dieser Anteil am niedrigsten und bei beidseitigem Befund am größten, der Anteil positiver Stenzen bei einseitigem Befund lag zwischen diesen beiden (Tabelle 22).

Lokalisation		n	MW	ST	p
		Anzahl positiver Stenzen			
DRU	unauffällig	85	3.61	2.51	0.037 *
	einseitig	149	3.77	2.72	
	beidseitig	63	5.13	3.83	
		Anzahl positiver Stenzen			
TRUS	unauffällig	87	3.26	2.45	0.00010 ***
	einseitig	67	3.63	3.02	
	beidseitig	82	5.13	3.52	
		Prozent positiver Stenzen			
DRU	unauffällig	85	37.93	25.73	<0.000005 ***
	einseitig	148	50.18	28.33	
	beidseitig	63	65.45	30.16	
		Prozent positiver Stenzen			
TRUS	unauffällig	86	41.34	25.20	0.00008 ***
	einseitig	67	46.03	28.93	
	beidseitig	82	62.79	32.22	

Tabelle 22. Anzahl entnommener Stenzen sowie Anzahl und Prozentsatz der positiven Stenzen nach der Lokalisation des Tumors mittels DRU und mittels TRUS. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Diese Unterschiede fanden sich besonders deutlich bei externen Stanzbiopsien, bei Stanzbiopsien im Haus war nur für die Anzahl positiver Stenzen mittels DRU eine signifikante Differenz zu erkennen.

Je höher die Anzahl der positiven Stanzen, desto höher war auch das klinische Stadium (Tabelle 23). Das klinische Staging korrelierte negativ mit der Zahl der insgesamt entnommenen Stanzen.

Stadium	Gesamtzahl Stanzen			Zahl positiver Stanzen			Anteil positiver Stanzen		
	n	tau	p	n	tau	P	n	tau	p
DRU	31	-0.14	0.0002***	298	0.13	0.0010*	297	0.28	<0.00005*
	0					*			**
TRUS	29	-0.02	0.62	284	0.18	<0.0000	283	0.22	<0.00005*
	6					5***			**
beides	29	-0.09	0.020 *	299	0.15	0.0002*	298	0.25	<0.00005*
	6					**			**

Tabelle 23. Anzahl Stanzen pro Patient und klinisches Staging; p und tau aus der Kendallschen Rangkorrelation.

4.3.7 Klinisches Staging und präoperativer Gleason-Score

Je höher das klinische Staging ausfiel, desto höher lag auch der Gleason-Score (Tabelle 24). Dabei korrelierte das durch den transrektalen Ultraschall ergänzte klinische Staging stärker mit dem Gleason-Score als ein klinisches Staging ohne TRUS.

präoperative Werte	n	tau	p
Gleason mit Staging DRU	341	0.13	0.0004***
Gleason mit Staging DRU+TRUS	342	0.19	0.0000***
Gleason mit Stage-Punkten DRU	341	0.13	0.0003***
Gleason mit Stage-Punkten DRU+TRUS	342	0.18	<0.00005***

Tabelle 24. Stage-Punkte = Bewertung für 1c, 2a, 2c, 2b usw. als 1-7 (siehe Kapitel 3.3.2); p und tau aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Bei einem unauffälligen klinischen Staging fand sich ein niedrigerer Gleason-Score. Bei einem im klinischen Staging beidseitigen Tumor lag der Gleason-Score höher als bei

einem einseitig positiven Befund. Diese Unterscheidungen waren gering und nur beim TRUS signifikant (s. Tabelle 25).

Ca-Lokalisation	Gleason C			p
	n	MW	ST	
mittels DRU				
unauffällig	90	5.93	1.10	0.059
einseitig	171	6.09	1.49	
beidseits	78	6.37	1.56	
mittels TRUS				
unauffällig	93	5.91	1.26	0.019*
einseitig	83	6.07	1.36	
beidseits	101	6.45	1.72	

Tabelle 25. Ca-Lokalisation und Staging präoperativ. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

4.3.8 Prostata-Stanzbiopsie und präoperativer Gleason-Score

Die Patienten mit einem im Hause stanzbiopsisch gesicherten Prostatakarzinom hatten einen signifikant höheren Gleason-Score (6.4 ± 1.1 Punkte), als die Patienten mit einer Stanzbiopsie außer Haus (6.0 ± 1.5 Punkten) ($p = 0.0033^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Je höher die Zahl der entnommenen Stanzen war, desto höher lag der Gleason-Score (Tabelle 26), desto niedriger aber lagen die klinischen Stadien mittels DRU oder mittels TRUS und DRU bestimmt.

	Zahl Stanzen			Zahl positive Stanzen			Anteil positive Stanzen		
	n	tau	p	n	tau	p	n	tau	p
Gleason Score	311	0.12	0.0019**	299	0.24	<0.00005***	298	0.17	<0.00005***

Tabelle 26. Anzahl der entnommenen Stanzen pro Stanzbiopsieserie und Gleason-Score. p und tau aus der Kendallschen Rangkorrelation.

4.4. Postoperativer Befund

4.4.1 T- Stadium und postoperativer Gleason-Score

Die meisten Patienten hatten einen pT2c Tumor, nur bei jedem zehnten Patienten fand sich ein einseitiger organbegrenzter Tumor. 40,4 % der Patienten zeigten endhistologisch einen lokal fortgeschrittenen Tumor ($T > 2c$), 86,8 % der Patienten einen beidseitigen Tumorbefall der Prostata (Abbildung 11).

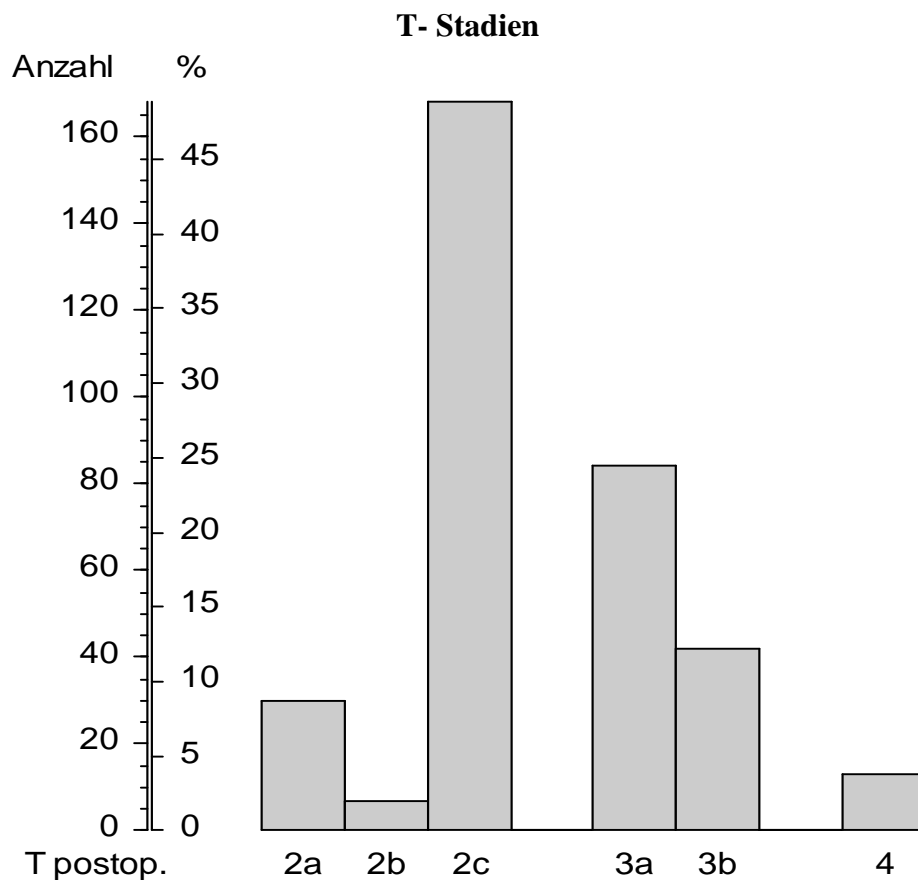


Abbildung 11. Endgültige postoperative T-Klasse. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den angegebenen Klassen.

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der postoperativen TNM Klassifikation. Sie erfasst die prozentuale Verteilung der pT- und pN-Stadien, sowie die Verteilung der postoperativ bestimmten Gleason-Scores.

Der Malignitätsgrad der Prostatakarzinome wurde am häufigsten mit einem Gleason-Score zwischen 5 und 6 klassifiziert (43,6 %), am zweithäufigsten mit einem von 7

(34.9 %). Von den 120 Patienten mit Gleason-C-Klasse 7 war bei 117 auch die Klassifikation A und B protokolliert. 103 Patienten waren als 3 + 4 klassifiziert und 14 als 4 + 3. Seltener fanden sich schlecht differenzierte Tumoren (11.6 % Gleason-Scores zwischen 8 und 10) und gut differenzierte Tumoren (1.2 % Gleason-Scores von 2-4) (Tabelle 27).

		n	%		%
T	2 a	30	8.7	205	59.6
	2 b	7	2.0		
	2 c	168	48.8		
	3 a	84	24.4	139	40.4
	3 b	42	12.2		
	4	13	3.8		
N	0	240	87.3	240	87.3
	1	34	12.4	35	12.7
	2	1	0.4		
	<i>fehlende Angabe</i>	69	-		
Gleason A	2	14	4.1		
	3	255	75.2		
	4	63	18.6		
	5	7	2.1		
	<i>fehlende Angabe</i>	5	-		
Gleason B	2	12	3.5		
	3	157	46.3		
	4	136	40.1		
	5	34	10.0		
	<i>fehlende Angabe</i>	5	-		
Gleason C	4	4	1.2	4	1.2
	5	16	4.7	150	43.6
	6	134	39.0		
	7	120	34.9	120	34.9
	8	48	14.0		11.6
	9	20	5.8	70	
Lokalisation	10	2	0.6		
	einseitig, rechts oder links	45	13.2		
	beidseitig	296	86.8		
	<i>fehlende Angabe</i>	3	-		

Tabelle 27. Endgültige histologische TNM-Klassen, Gleason-Scores und Tumorlokalisierung, n = Patientenzahl, Prozentsatz der n = 344 Patienten.

4.4.2 Bewertung des Gleason-Scores durch einen Referenzpathologen

Insgesamt wurde von 87 Patienten (25.3 % aller Patienten) eine Referenzhistologie erstellt. Der Vergleich des postoperativen Gleason-Scores mit der erneuten Bewertung eines Referenzpathologen ergab ein kappa von 0.73 bei einem p von 0.15.

Um die Relevanz der Abweichungen abzuschätzen, wurden die Gleason-Scores in Gruppen zusammengefasst gemäß der risikostratifizierten Einteilung nach D'Amico (siehe 2.5.1). Insgesamt 45 (51.7 %) Patienten wurden in beiden Befunden exakt gleich bewertet. Bei 55 (63.2 %) Patienten lagen beide Histologien noch innerhalb einer Gruppe. Bei 18 Patienten (20.7 %) lagen die Endhistologien eine Gruppe auseinander, bei 2 Patienten (2.3 %) sogar zwei Gruppen (Abbildung 12).

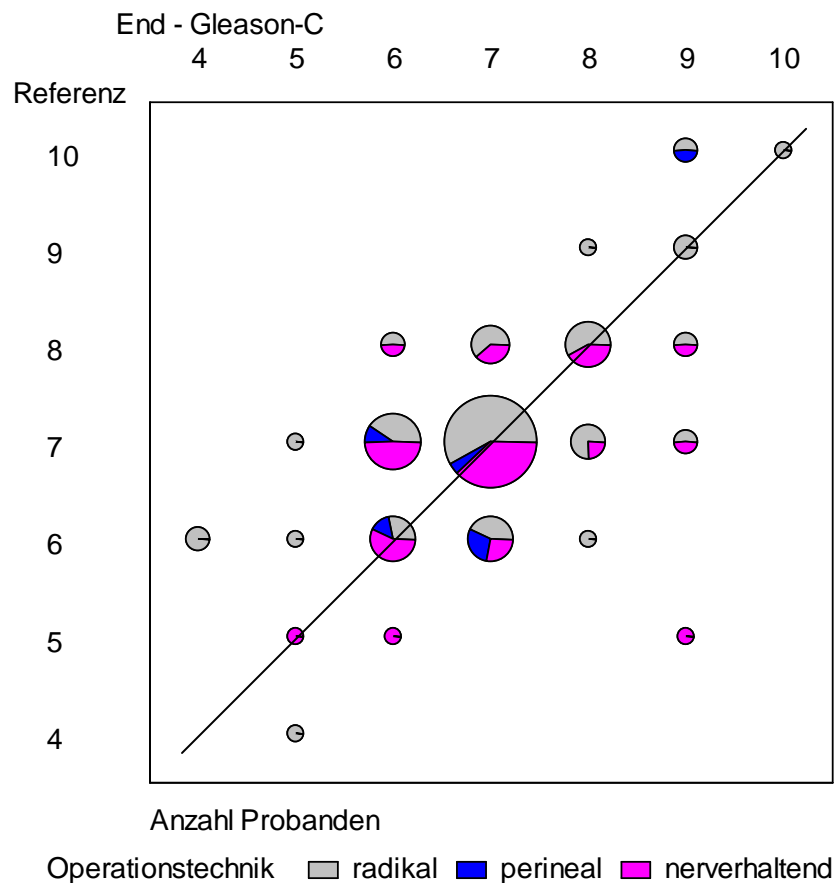


Abbildung 12. Vergleich des postoperativen bewerteten Gleason-Scores mit der Einschätzung eines Referenzpathologen. Schräge Linie: Befunde stimmen mit Referenz überein. Berücksichtigt wurde auch die Operationstechnik (kappa = 0.733, p = 0.15)

In der Gruppe Gleason 4 – 6 der eigentlichen Endhistologie gab es 26 Patienten; 8 (30.8 %) wurden endhistologisch vom Referenzpathologen exakt gleich bewertet, 5 (19.2 %) innerhalb derselben Gruppe, 11 (42.3 %) wurden eine Gruppe höher, 2 (7.7 %) zwei Gruppen höher bewertet. In der Gruppe Gleason 7 der eigentlichen Endhistologie gab es 38 Patienten; 26 (68.4 %) wurden endhistologisch vom Referenzpathologen exakt gleich bewertet, 5 (13.2 %) wurden eine Gruppe höher, 7 (18.4 %) wurden niedriger bewertet. In der Gruppe Gleason 8 – 10 der eigentlichen Endhistologie gab es 23 Patienten; 10 (43.5 %) wurden vom Referenzpathologen exakt gleich bewertet, 5 (21.7 %) (15/65.2 %) innerhalb dieser Gruppe, 5 (21.7 %) wurden, wobei 3 (13.0 %) zwei Gruppen übersprangen.

4.4.3 Lymphknotenstatus

277 Patienten, die radikal retropubisch operiert wurden, erhielten auch eine Lymphadenektomie der Fossae obturatoriae und der parailiakalen Region. Es wurden im Mittel 13.9 ± 5.4 Lymphknoten entnommen, bei 30 Patienten war die Zahl der entnommenen Lymphknoten nicht protokolliert. Von diesen 277 Patienten hatten 34 einen bis zu zwölf tumorbefallene (positive) Lymphknoten. Im Einzelnen wurden 2 bis 19, im Mittel 7.9 ± 3.4 , Lymphknoten aus den Fossae obturatoriae entnommen und 0 – 20, im Mittel 6.4 ± 3.7 , parailiacal. 87.7 % der Patienten hatten einen negativen Lymphknotenstatus (N0).

4.4.4 Lymphknotenbefall gegen T- Stadium/postoperativer Gleason-Score

Die Anzahl der insgesamt entnommenen Lymphknoten korrelierte schwach negativ, aber signifikant, sowohl mit dem pT-Stadium als auch mit dem postoperativen Gleason-Score. Die Anzahl der positiven Lymphknoten korrelierte positiv mit dem pT-Stadium und dem Gleason-Score; beim prozentualen Anteil positiver Lymphknoten an den entnommenen Lymphknoten fiel diese Korrelation noch deutlicher aus (Tabelle 33).

Lymphknotenanzahl		Korrelation			
		mit pT		mit Gleason C	
		tau	p	tau	p
positive LK	272	0.35	<0.00005***	0.36	<0.00005***
% positive LK	245	0.38	<0.00005***	0.37	<0.00005***
parailiakale pos. LK	157	0.36	<0.00005***	0.31	<0.00005***
pos. LK in fossa obt.	156	0.20	0.0001***	0.30	<0.00005***

Tabelle 33. Korrelation des Lymphknotenstatus mit dem lokalen Tumorstadium (pT) und dem postoperativ bestimmten Gleason-Score; tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

4.5. Korrelation der prä- und postoperativer Befunde

4.5.1 PSA-Wert und postoperativer Befund

Je höher initial oder präoperativ der PSA-Wert der Patienten war, desto höher lagen das postoperative T-Stadium und der Gleason-Score C. Beide Korrelationen waren signifikant, wenngleich auch nicht sehr hoch. Die Korrelation des PSA-Werts mit dem T-Stadium war deutlicher als die mit dem Gleason-Score (0.33 versus 0.17). Bei höherem T-Stadium lagen die Werte des freien PSA signifikant niedriger (s. Tabelle 34).

	n	Korrelation mit pT		Korrelation mit Gleason C	
präoperativ	n	tau	p	tau	p
PSA initial	337	0.30	<0.00005***	0.17	<0.00005***
PSA präop	306	0.33	<0.00005***	0.18	<0.00005***
PSA ergänzt	342	0.33	<0.00005***	0.17	<0.00005***
freiesPSA	185	-0.20	0.0001***	-0.18	0.0002***

Tabelle 34. Initialer und präoperativer PSA-Wert sowie postoperative pT-Stadien und Gleason-C-Scores. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation. PSA präop umfasst nur Patienten, die keine adjuvante hormonablative Therapie erhalten hatten. PSA kombi = präoperative PSA-Wert der Patienten ohne adjuvante Therapie, ergänzt durch die initialen Werte, soweit nur diese vorhanden sind.

Abbildung 13 zeigt, dass Prostatakarzinompatienten mit einem höheren pT-Stadium im Mittel höhere PSA-Werte hatten. Die interindividuellen Schwankungen der PSA-Werte waren dabei sehr groß.

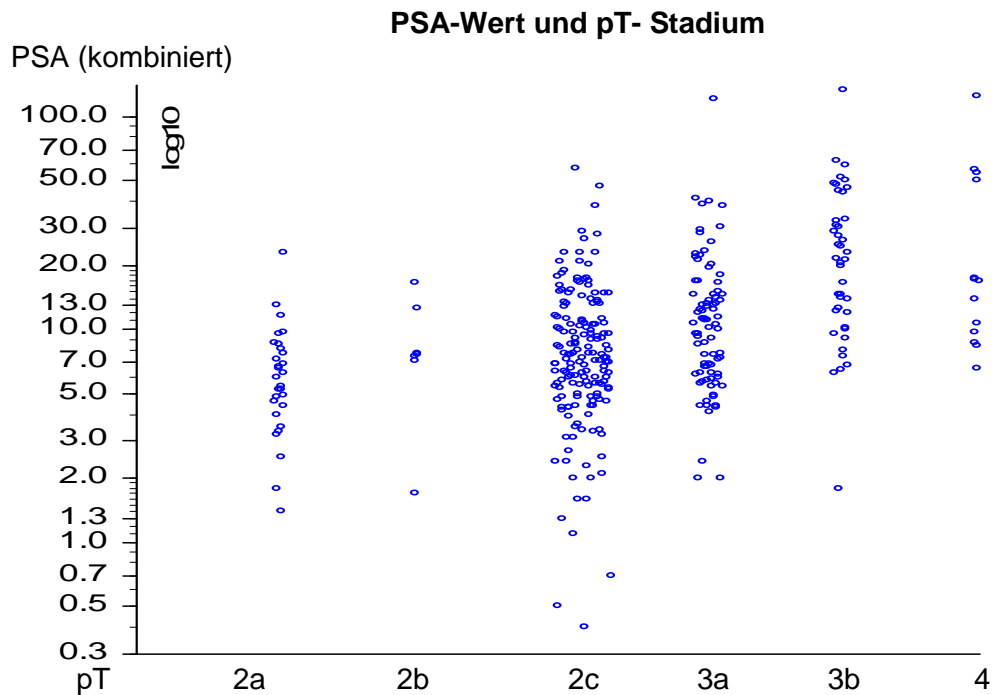


Abbildung 13. Präoperativer PSA-Wert, postoperativer pT-Stadium. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar. Der PSA-Wert ist der präoperativ bestimmte Wert der Patienten ohne adjuvante Therapie, ergänzt durch die initialen Werte.

Bei Patienten mit einem Karzinom in beiden Prostatalappen lag der präoperativ bestimmte PSA-Wert signifikant höher als bei einem nur einseitig lokalisierten Tumor. Der Wert des freien PSA lag bei einem beidseitigen Tumorbefall deutlich niedriger als bei einem einseitigen Befund (Tabelle 35).

	Endgültige Tumor-Lokalisation	n	MW	ST	p
PSA initial	einseitig	44	7.66	6.00	0.0035**
	beidseits	290	12.17	13.79	
PSA präoperativ	einseitig	38	8.42	7.44	0.0025**
	beidseits	265	13.96	16.35	
PSA kombiniert	einseitig	44	8.00	7.00	0.00016***
	beidseits	295	14.00	16.06	
Freies PSA	einseitig	24	15.66	7.71	0.0052**
	beidseits	159	11.33	6.14	

Tabelle 35. PSA und endgültige Tumorlokalisierung. PSA präop umfasst nur Patienten, die keine adjuvante hormonablative Therapie erhalten hatten. PSA kombiniert = präoperative PSA-Wert der Patienten ohne adjuvante Therapie, ergänzt durch die initialen Werte, soweit nur diese vorhanden sind. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Mit einer ROC-Analyse kann man die Sensitivität gegen die Spezifität der PSA-Werte für einen zuvor festgelegten histologischen Endpunkt (pT-Stadium) anzeigen. Dies kann dazu benutzt werden, einen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität möglichst idealen PSA-Grenzwert für definierte histologische Endpunkte zu ermitteln.

Es wurde ein Grenzwert für die Voraussage, ob ein Tumor organbegrenzt ist oder nicht, ermittelt. Die höchste Sensitivität bei einer gleichzeitig hohen Spezifität (Sensitivität 66.9 %, Spezifität 66.0 %) konnte mit einem PSA-Grenzwert von 9.1 ng/ml erreicht werden. Durch der Wahl anderer PSA-Grenzwerte würde bei steigender Sensitivität die Spezifität sinken und umgekehrt (Abbildung 14).

Receiver Operating Characteristic - Kurve für den PSA-Wert bei organbegrenztem Tumor

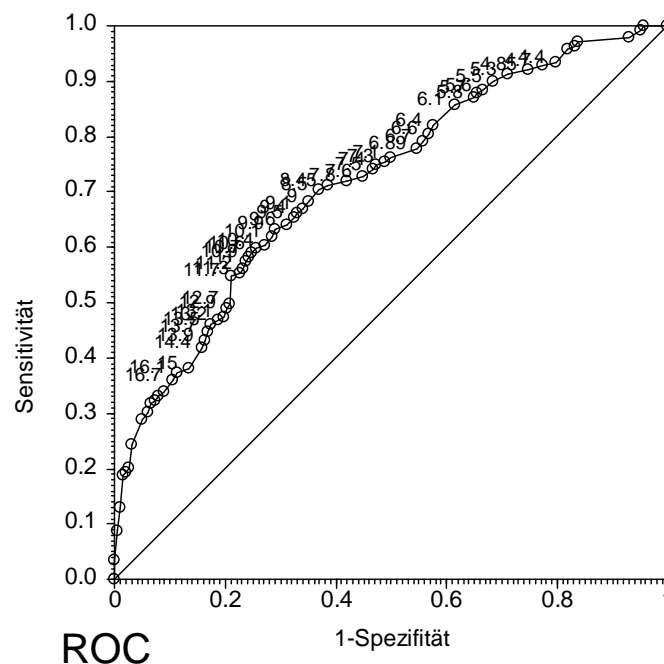


Abbildung 14. Receiver Operating Characteristic-Curve. Spezifität gegen Sensitivität des PSA-Werts (benutzt wurde der kombinierte PSA-Wert, da er den Einfluss der neoadjuvanten Therapie berücksichtigt) für die Vorhersage, ob das Prostatakarzinom organbegrenzt (EndpT \leq 2c) ist oder nicht.

Die präoperativ bestimmten PSA-Werte lagen bei den Patienten mit Lymphknotenbefall signifikant höher als bei denen ohne Lymphknotenmetastasen (Tabelle 36). Hierbei waren die Patienten mit perinealem Zugang ausgenommen.

	pN	n	MW	ST	p
PSA initial	0	236	10.917	11.404	<0.000005***
	1,2	34	26.861	21.473	
PSA präoperativ	0	218	12.697	12.053	<0.000005***
	1,2	30	32.210	30.957	
PSA kombiniert	0	240	12.575	11.857	<0.000005***
	1,2	35	31.917	29.432	
Freies PSA	0	135	11.466	6.861	0.38
	1,2	10	9.010	4.617	

Tabelle 36. Der PSA Wert und der Lymphknotenstatus. pN 0 = keine befallenen Lymphknoten, pN 1,2 = tumorbefallene Lymphknoten; MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Die Höhe des PSA-Werts korrelierte zudem mit der Anzahl befallener Lymphknoten. Dies galt sowohl für den initial bestimmten PSA-Wert ($\tau = 0.25$), den präoperativen ($\tau = 0.23$) – ausgenommen sind hier die Patienten nach hormonablativer neoadjuvanter Therapie – als auch für den kombinierten Wert ($\tau = 0.24$, $p < 0.000005^{***}$ für alle in der Kendallschen Rangkorrelation).

Analog zu dem ermittelten PSA-Grenzwert für die Vorhersage *organbegrenzt* (s.o.) wurde mit einer ROC-Analyse (s. Abbildung 15) ein PSA-Grenzwert mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität für den histologischen Endpunkt: *Lymphknotenbefall* gefunden.

Bei einem PSA-Grenzwert von 13.6 ng/ml hatte dieser eine Sensitivität von 71.4 % für den histologischen Endpunkt Lymphknotenbefall bei einer Spezifität von 71.2 %. Bei der Wahl anderer PSA-Grenzwerte sank mit steigender Sensitivität die Spezifität und umgekehrt.

Receiver Operating Characteristic – Kurve für den PSA-Wert bei Lymphknotenbefall

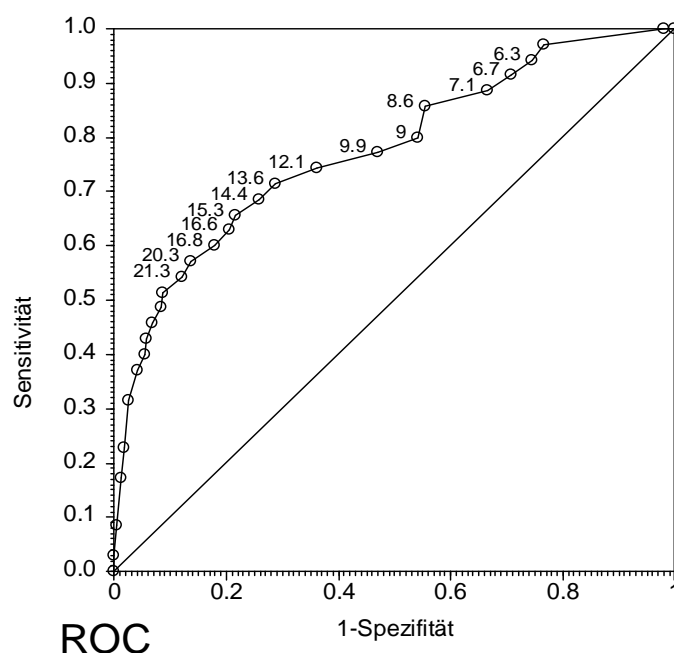


Abbildung 15. Receiver Operating Characteristic-Curve. Spezifität gegen die Sensitivität des PSA-Werts (benutzt wurde der kombinierte PSA-Wert, da er den Einfluss der neoadjuvanten Therapie berücksichtigt) für die Vorhersage, ob das Prostatakarzinom organbegrenzt ($EndpT \leq 2c$) ist oder nicht.

4.5.2 Neoadjuvante hormonablative Therapie und postoperativer Befund

Die neoadjuvante hormonablative Therapie veränderte die Korrelationen der prä- und postoperativen Befunde nicht signifikant im Vergleich zu den nicht neoadjuvant behandelten Patienten (Tabelle 37).

	Neoadj. Therapie	n	MW	ST	p(U)
Zunahme Stage DRU - pT	nein	298	1.66	1.32	0.47
	ja	35	1.77	1.09	
Zunahme Stage TRUS - pT	nein	299	1.06	1.33	0.47
	ja	35	0.77	1.11	
Zunahme Gleason	nein	299	0.64	1.32	0.11
	ja	35	0.80	1.11	

Tabelle 37. Einflüsse der neoadjuvanten hormonablativen Therapie hinsichtlich der Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Befunden; MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

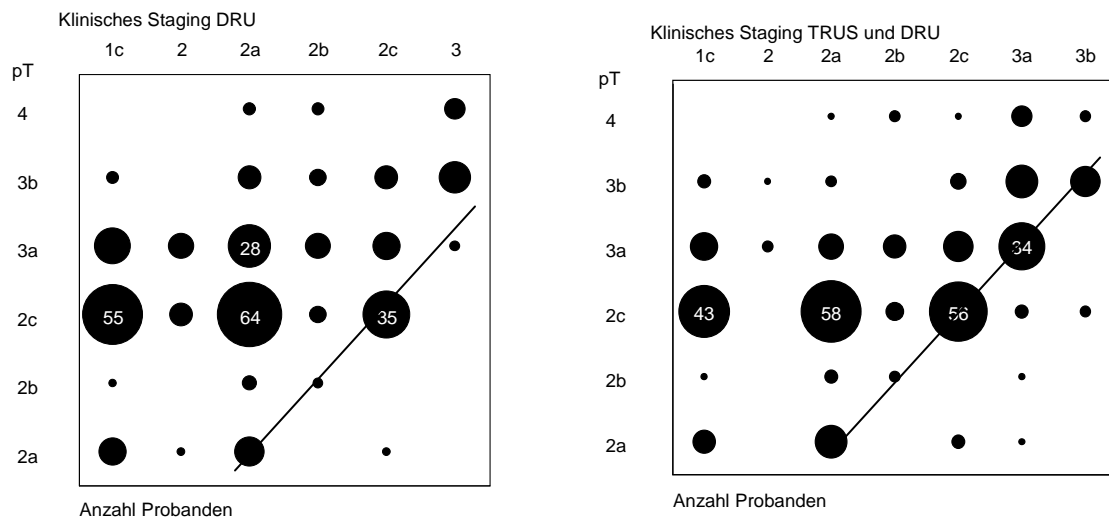
4.5.3 Klinisches Staging und postoperativer Befund

Die mittels DRU klassifizierten cT-Stadien stimmten in 8.1 % der Fälle mit den endhistologischen pT-Stadien überein. Insgesamt waren 32.8 % der präoperativ als organbegrenzt klassifizierten Tumoren lokal fortgeschritten. (25.8 % der als cT1c; 52.6 % der als cT2; 32.0 % der als cT2a; 61.5 % der als cT2b, 36.8 % der als cT2c klassifizierten Tumoren). Ein einziger Patient wurde im präoperativen Staging hinsichtlich seines Tumorstadiums zu hoch bewertet. Mittels DRU und TRUS wurden 37.8 % der Patienten hinsichtlich des klinischen Stagings richtig im Hinblick auf die Endhistologie beurteilt.

Insgesamt waren 18.6 % der ursprünglich als organbegrenzt klassifizierten Tumoren lokal fortgeschritten. Bei 2.0 % der Patienten wurde falsch positiv ein lokal fortgeschrittener Tumor diagnostiziert. Der Samenblasenbefall wurde mittels TRUS in 33.3 % richtig und in 7.1 % falsch positiv erkannt.

Abbildung 16 zeigt auf einen Blick die Korrelation von präoperativem Staging und Endhistologie.

Klinisches Staging und pT- Stadium



Staging nach DRU und postoperative T-Klassifikation. Staging nach TRUS (und DRU) und postoperative T-Klassifikation.

Abbildung 16. Das klinische Staging (cT-Stadium) gegen das pT-Stadium. Links: klinisches Staging mit DRU; rechts: klinisches Staging mit DRU und TRUS. Linie: Übereinstimmungen.

Tabelle 38 zeigt die Korrelation von DRU, TRUS und DRU/TRUS mit der Endhistologie. Das klinische Staging mittels TRUS korrelierte am höchsten mit dem pT- Stadium.

präoperativ	postoperativ	n	tau	p
Staging DRU	pT	342	0.29	<0.00005***
Staging TRUS	pT	327	0.47	<0.00005***
Staging DRU+TRUS	pT	343	0.43	<0.00005***

Tabelle 38. Die Korrelation des cT-Stadiums mittels DRU und TRUS gegen das pT-Stadium. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

In dem untersuchten Patientenkollektiv hatten 87.8 % einen beidseitigen Tumor. Es zeigte sich, dass das klinische Staging im Hinblick auf die Seitigkeit in über 64.7 % falsch negativ und in 0.9 % falsch positiv war. Dabei hatte der transrektale Ultraschall eine höhere Sensitivität und Spezifität als die DRU (Tabelle 39).

		Tumor-Lokalisation nach DRU						
		unauffällig		einseitig		beidseits		
		n	%	n	%	n	%	p
End-Lok.	eins.	17	18.7	25	14.6	3	4.0	0.0075 **
	beids	74	81.3	146	85.4	72	96.0	
		Tumor-Lokalisation nach TRUS						
		unauffällig		einseitig		beidseits		
		n	%	n	%	n	%	p
End-Lok	eins.	21	22.8	16	19.3	6	6.0	
	beids	71	77.2	67	80.7	94	94.0	0.0016 **

Tabelle 39. Klinisches Staging DRU, TRUS gegen die histologische Endlokalisation, p aus dem Chi-Quadrat Test.

Das klinische Staging korrelierte positiv mit dem Lymphknotenstatus. Bei keinem Patienten mit einer unauffälligen DRU (cT1c) zeigte sich postoperativ ein Lymphknotenbefall. Insgesamt wiesen die Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus (pN+) signifikant höhere cT-Stadien auf. Da der TRUS eine höhere Sensitivität hatte als die DRU, verschoben sich die Stadien entsprechend hin zu höheren cT-Stadien (Tabelle 40).

	pN	n	MW	ST	p(U)
klinisches Staging DRU	0	238	19.62	4.69	<0.000005***
	1,2	35	24.23	4.06	
klinisches Staging DRU+TRUS	0	239	22.18	5.95	<0.000005***
	1,2	35	29.09	4.10	

Tabelle 40. MW sind die metrischen Werte für das klinische Staging, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Je höher das klinische Tumorstadium, desto mehr positive Lymphknoten fanden sich. Das klinische Staging mittels TRUS und DRU korrelierte dabei besser mit dem Lymphknotenstatus als die DRU allein (Tabelle 41).

Präoperatives Staging	pN 1,2	n	Korrelation	
			tau	p
mittels DRU	Positive Lymphknoten	270	0.2348	<0.00005***
mittels TRUS+DRU	Positive Lymphknoten	270	0.3136	<0.00005***

Tabelle 41. Korrelation des präoperativen Staging mit dem Lymphknotenstatus; tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je höher das präoperative klinische Stadium ausfiel, desto höher lag der postoperativ bestimmte Gleason-Score (Tabelle 42).

präoperativ	postoperativ	n	tau	p
Staging DRU	Gleason C	342	0.21	<0.00005***
Staging TRUS	Gleason C	327	0.27	<0.00005***
Staging DR+TRUS	Gleason C	343	0.25	<0.00005***

Tabelle 42. Klinisches Staging gegen Endgleason (tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation).

4.5.4 Prostata-Stanzbiopsie und postoperativer Befund

Patienten mit einer einseitig positiven Stanzbiopsie zeigten signifikant niedrigere pT-Stadien ($p < 0.000005***$ im U-Test nach Mann und Whitney) und signifikant niedrigere Gleason-Scores (6.5 ± 1.0 gegenüber 7.0 ± 1.0) als Patienten mit einem beidseitigem Befund. Auch waren bei Patienten mit einer einseitig positiven Stanzbiopsie nur 8 von 141 Lymphknoten (5.7 %) befallen, bei Patienten mit beidseitig positivem Stanzbefund aber 23 von 102 entnommenen Lymphknoten (22.6 %, $p = 0.000098***$ im Chi-Quadrat-Test).

Zwischen den Patienten mit im oder außer Haus durchgeführten Prostata-Stanzbiopsien fand sich keinerlei Unterschied im Hinblick auf das postoperative T-Stadium, auch

nicht bei einer Differenzierung zwischen ein- und beidseitigen Befunden ($p = 0.56$ bzw. $p = 0.94$ im U Test nach Mann und Withney). Der Unterschied zwischen ein- und beidseitig positivem Stanzbefund war auch dann nicht signifikant, wenn man beim Test nach Stanzbiopsie im und außer Haus trennt. Bei Patienten mit einseitig lokalisierten Tumoren lag die Anzahl positiver Stenzen mit 2.7 ± 2.5 deutlich niedriger als bei Patienten mit beidseitigem Befall mit 4.2 ± 3.0 ($p = 0.00027^{***}$). Entsprechend betrug der Anteil positiver Stenzen bei Patienten mit einseitiger Tumorlokalisierung $34 \pm 22 \%$, bei Patienten mit beidseitigem Tumor dagegen $52 \pm 30 \%$ ($p = 0.00047^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney). Bei mehr als $\frac{3}{4}$ der Patienten mit nur einseitigem Stanzbefund wurde letztlich ein beidseitiger Tumor festgestellt. Ein Patient, bei dem die Stanzbiopsie einen zweiseitigen Befund vermuten ließ, wies in der postoperativen Histologie einen einseitigen Tumor auf (Tabelle 43, Abbildung 17).

		Tumor-Lokalisation der Prostata-Stanzbiopsie				p
		einseitig		beidseitig		
		n	%	n	%	
Endhistologie	einseitig	41	22.9	1	0.1	<0.00000005
	beidseitig	138	77.1	122	99.2	***

Tabelle 43. Tumorlokalisierung. Vergleich von Stanze und Endhistologie. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozenz beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf den Stanzbefund; p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Tumor-Lokalisation nach Stanze und pT-Stadien

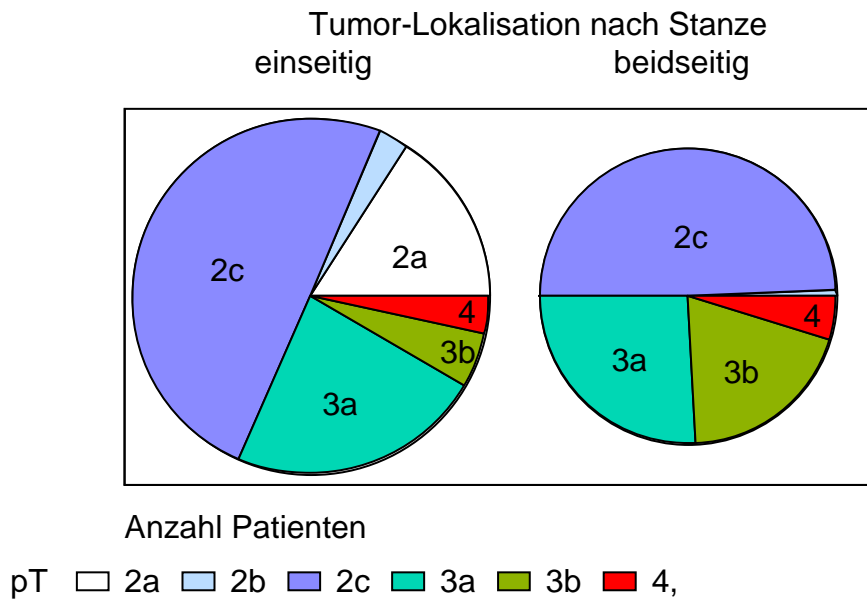


Abbildung 17. Endgültige T-Stadien und in der Stanze gefundene Lokalisation des Tumors. Die Kreise entsprechen der Anzahl der Patienten mit einseitigem bzw. beidseitigem Befund. Jeder Kreis ist nach den endgültigen T-Stadien unterteilt.

Je höher der Prozentsatz der positiven Stanzen bei einem Patienten lag, desto häufiger war auch ein Lymphknotenbefall nachzuweisen. Die Korrelation wurde anhand des positiven Lymphknotenprozentsatzes erstellt, $\tau = 0.25$, $p < 0.00005^{***}$ in der Kendallschen Rangkorrelation.

Das Ausmaß der Differenz zwischen prä- und postoperativ bestimmten Gleason-Score war abhängig davon, wo die Prostatastanziobiopsie durchgeführt worden war. So war die Differenz der Gleason-Scores bei nicht im Universitätsklinikum Würzburg durchgeführten Biopsien signifikant größer. Dabei waren die postoperativ bestimmten Gleason-Scores im Vergleich zu den anhand der auswärtig Gleason-Scores signifikant höher (Tabelle 44).

Unterschied prä/post-operativ	Stanze im Haus	n	MW	ST	p(U)
Zunahme Gleason Score	nein	237	0.79	1.46	0.0024**
	ja	102	0.36	0.70	

Tabelle 44. Die Mittelwerte für die Staging-Zunahme sind aus den Differenzen der metrischen Bewertung berechnet. n =Patientenanzahl, MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Je höher die Zahl und der Prozentsatz positiver Stanzen, desto höher lagen auch die postoperativ bestimmten pT und pN Stadien und der Gleason-Score. (Abbildung 18, Tabelle 45)

Gleason-Score in Abhängigkeit von der Stanzbiopsie

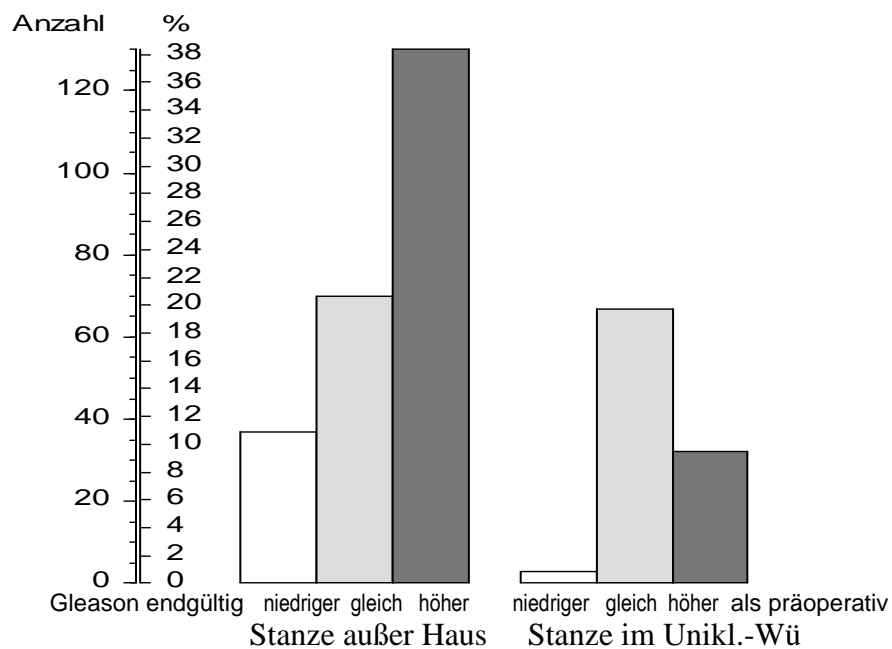


Abbildung 18. Unterschied des Gleason-Scores prä- und postoperativ, im Vergleich der Patienten mit einer Stanzbiopsie im Haus und außer Haus. Alle Säulen zusammen ergeben 100 % des Patientenkollektivs.

	Korrelation					
	Zahl der positiven Stenzen			Prozentsatz der positiven Stenzen		
	n	tau	p	n	tau	p
pT	300	0.18	<0.00005***	299	0.30	<0.00005***
pN	237	-	0.00035***	236	-	<0.00005***
Gleason C	300	0.17	<0.00006***	299	0.25	<0.00005***

Tabelle 45. Positive Stenzen und postoperativer Befund, tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation. Für pN ist statt dessen der U-Test nach Mann und Whitney berechnet, N0: n=208, MW = 3.91, ST = 3.01, N1,N2: n = 29, MW = 5.86, ST = 3.48; bzw. N0: n = 207, MW = 49.09, ST = 28.36, N1,2: n = 29, MW = 76.74, ST = 26.05.

4.5.5 Präoperativer Gleason-Score und postoperativer Befund

Je höher der präoperativ bestimmte Gleason-Score, desto höher fielen die endhistologisch bestimmten pT-Stadien aus. Auch lagen bei einem höheren Gleason-Score signifikant häufiger ein beidseitiger Tumor und ein Lymphknotenbefall vor (Tabellen 46-47).

präoperativ	postoperativ	n	tau	p
Gleason C	pT	343	0.23	<0.00005***

Tabelle 46. Vergleich des präoperativen Gleason-Scores mit dem pT-Stadium. n = Patientenzahl, tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Endgültige Ca-Lokalisation	Gleason C präoperativ			P(U)
	n	MW	ST	
einseitig	24	5.89	1.3118	0.40
beidseitig	295	6.11	1.456	

Tabelle 47. Vergleich der Gleason-Scores bei ein- und beidseitigen Prostatakarzinomen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Sowohl die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten als auch der prozentuale Anteil an positiven Lymphknoten korrelierten positiv mit dem Gleason-Score (Tabelle 48).

	pN	n	MW	ST	p(U)
Gleason C, präoperativ	0	239	6.017	1.472	<0.000005***
Gleason C, präoperativ	1,2	35	7.514	1.222	

Tabelle 48. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Tabelle 49 zeigt die Korrelation des präoperativen Gleason-Scores (Gleason C) zu den im Einzelnen untersuchten Lymphknotenstationen (Parailiakale Lymphknoten und Lymphknoten der Fossae obturatoriae. Dabei korrelierte der Gleason-Score durchgehend positiv mit dem Lymphknotenstatus.

präoperativ	positive Lymphknoten	Korrelation		
		n	tau	p
Gleason C	gesamt	271	0.28	<0.00005***
Gleason C	prozentual	244	0.31	<0.00005***
Gleason C	parailiacal	156	0.23	<0.00005***
Gleason C	fossae obturatoriae	155	0.23	<0.00005***

Tabelle 49. Vergleich des präoperativ bestimmten Gleason-Scores (Gleason C) mit dem postoperativen Lymphknotenstatus. n: Anzahl der Patienten, bei denen die Lymphadenektomie entsprechend dokumentiert ist.. Ausgenommen sind die perineal operierten Patienten; tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Mittels der ROC-Analyse wurden möglichst sensitive und spezifische Gleason-Grenzwerte für die histologischen Endpunkte: *organüberschreitender Tumor* bzw. *Lymphknotenbefall* empirisch anhand des untersuchten Patientenkollektivs festgesetzt (Abbildung 19).

Receiver Operating Characteristic – Kurve für den Gleason-Score bei organbegrenztem Tumor

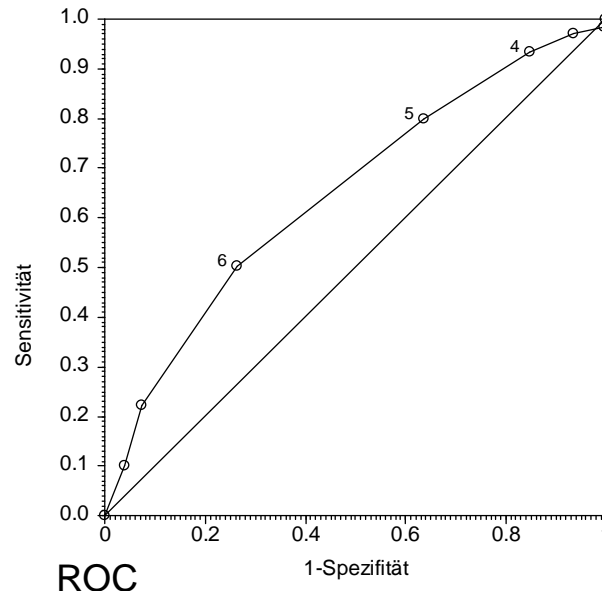


Abbildung 19. Receiver Operating Characteristic-Curve. Spezifität gegen die Sensitivität des Gleason-Score für die Vorhersage, ob das Prostatakarzinom organbegrenzt ($EndpT \leq 2c$) ist oder nicht.

Es wurde ein Grenzwert für die Voraussage über die Organbegrenzung eines Tumors ermittelt. Die höchste Sensitivität bei einer gleichzeitig hohen Spezifität (Sensitivität 66.9 %; Spezifität 66.0 %) konnte mit einem Gleason-Grenzwert von 8 erreicht werden. Bei anderen Gleason-Grenzwerten würde mit steigender Sensitivität die Spezifität sinken und umgekehrt.

Analog zu dem ermittelten Gleason-Grenzwert für die Vorhersage *organbegrenzt* (s.o.) wurde mithilfe einer ROC-Analyse ebenfalls ein Gleason-Grenzwert mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität für den histologischen Endpunkt *Lymphknotenbefall* gefunden (Abbildung 20).

Ermittelt wurde anhand des untersuchten Patientenkollektivs ein Gleason-Grenzwert von 8, welcher eine Sensitivität von 71.4 % für den histologischen Endpunkt Lymphknotenbefall bei einer Spezifität von 71.2 % aufwies. Die Wahl anderer Grenzwerte führte zu sinkender Sensitivität bei steigender Spezifität und umgekehrt.

Receiver Operating Characteristic – Kurve für den Gleason-Score bei Lymphknotenbefall

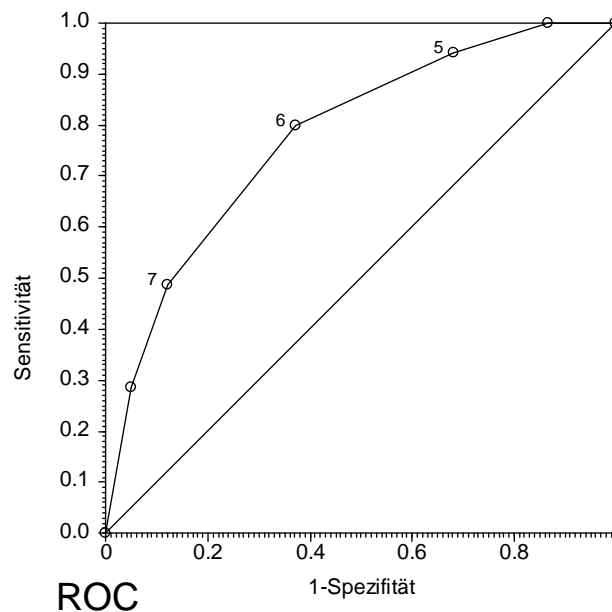


Abbildung 20. Receiver Operating Characteristic–Curve. Spezifität gegen die Sensitivität des Gleason-Score für die Vorhersage: Lymphknotenbefall.

4.6 Partin Tables

Die mit den Partin Tables in der Version von 2001 berechneten Vorhersagen zeigten für das untersuchte Patientenkollektiv eine höhere Wahrscheinlichkeit für niedrigere Tumorstadien als die von 1997 ($p < 0.0025^{**}$ im Wilcoxon-Test). Die berechneten Schätzwerte zeigten bei Hinzunahme des TRUS eine höhere Wahrscheinlichkeit für fortgeschrittenere Tumorstadien an (Abbildung 21).

Prozent-Schätzungen nach Partin

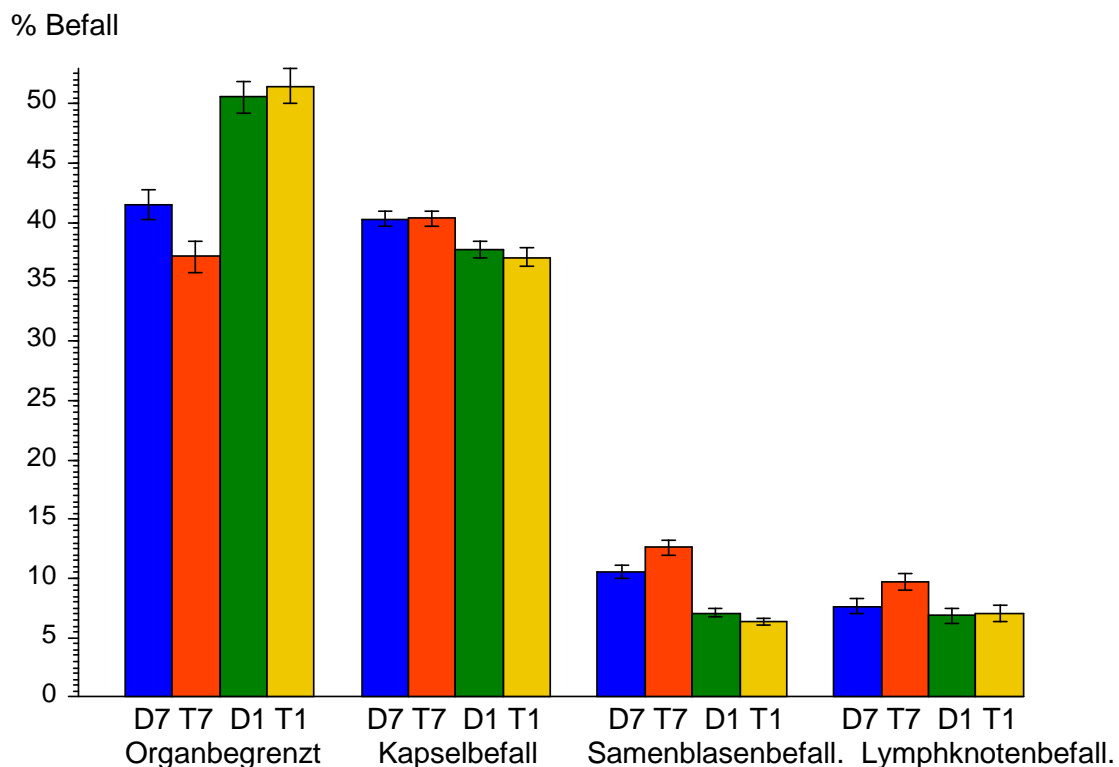


Abbildung 21. Nach Partin vorhergesagter Prozentsatz der Patienten mit dem genannten Organbefall. D7 = DRU nach Tabelle von 1997, T7 = TRUS nach Tabelle von 1997, D1 = DRU nach Tabelle von 2001, T1 = TRUS nach Tabelle von 2001. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes.

Tabelle 50 zeigt die errechneten Partin Schätzwerte in der Version von 1997 und 2001 in Prozent der vier histopathologischen Endpunkte für das verwendete Patientenkollektiv. Auffällig ist, dass die Prozentwerte der Version von 2001 für ein organbegrenzt Stadium höher, die eingeschlossene Patientenzahl aber geringer war.

Da für die Version von 2001 im klinischen Staging kein organüberschreitender Befund zur Berechnung der Partin Schätzwerte angegeben ist, fielen Patienten mit einem solchen Befund von vorneherein aus dem Kollektiv heraus.

Vorhergesagter Anteil	n	MW	ST	min	max
Partin 1997, DRU					
Organbegrenzt	338	41.46	22.93	1	89
Kapselbeteiligung	338	40.27	11.18	10	61
Samenblasenbefall	338	10.58	10.34	1	40
Lymphknotenbefall	338	7.68	10.61	0	83
Partin 1997, TRUS und DRU					
Organbegrenzt	338	37.11	23.78	1	83
Kapselbeteiligung	338	40.32	11.42	1	60
Samenblasenbefall	338	12.60	11.57	0	40
Lymphknotenbefall	338	9.73	11.88	0	87
Partin 2001, DRU					
Organbegrenzt	315	50.58	23.75	6	95
Kapselbeteiligung	315	37.71	13.12	5	69
Samenblasenbefall	270	7.06	5.81	1	37
Lymphknotenbefall	264	6.89	9.81	0	87
Partin 2001, TRUS und DRU					
Organbegrenzt	260	51.48	23.21	1	95
Kapselbeteiligung	258	37.06	12.62	5	58
Samenblasenbefall	217	6.35	5.03	1	19
Lymphknotenbefall	214	7.07	10.23	0	75

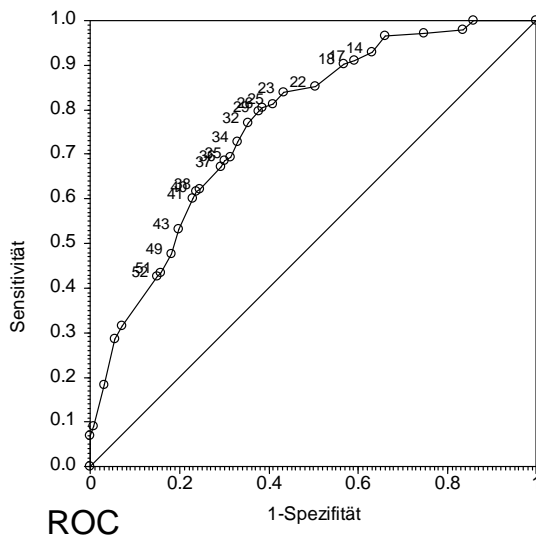
Tabelle 50. Partin-Schätzwerte. Vorhergesagter Anteil der genannten Befunde in 4 verschiedenen Tabellen nach Partin. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, min = kleinster Wert, max = höchster Wert.

In den folgenden Diagrammen wurde die Sensitivität der Partin-Vorhersagen gegen die Spezifität aufgetragen, gemessen an dem tatsächlichen histopathologischen Endergebnis.

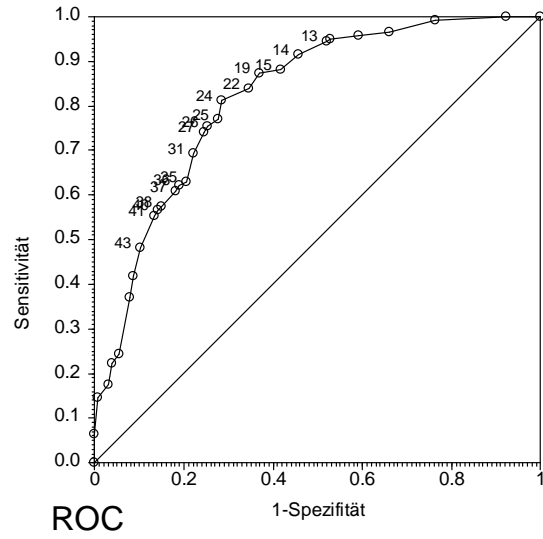
Abbildung 22 zeigt die ROC-Kurven für den histopathologischen Endpunkt: *organbegrenzt*. Den oberen beiden Kurven liegen die Berechnungen mit der Version von 1997 zugrunde. Die rechte Kurve berücksichtigt hinsichtlich des klinischen Stagings neben der DRU auch den TRUS. Die beiden unteren Kurven zeigen die Berechnungen der Version von 2001 in gleicher Weise.

Je näher der Wert der Receiver Operating Characteristic Kurven 1 ist, desto höher ist die Sensitivität bei hoher Spezifität der zugrundegelegten Werte der prädiktiven Parameter für den zuvor definierten histopathologischen Endpunkt.

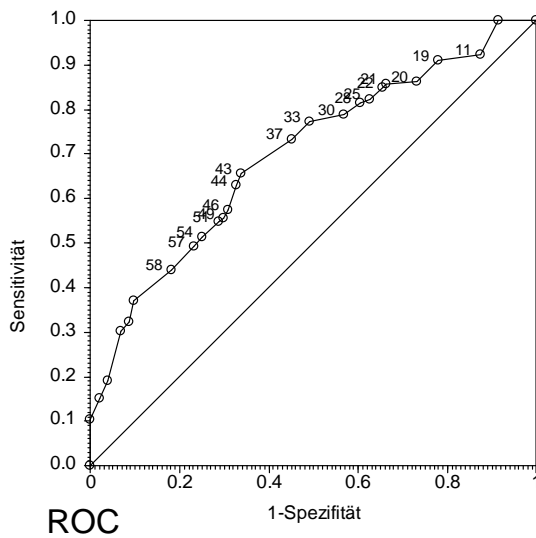
ROC-Kurven: organbegrenzt



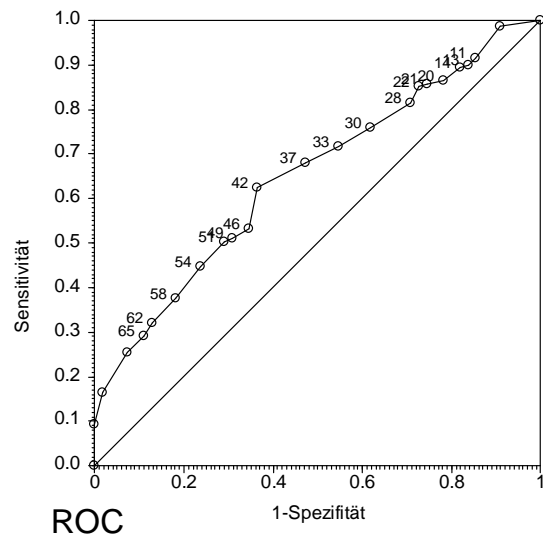
1997/DRU
area = 0.77



1997/TRUS,
area = 0.82



2001/DRU
area = 0.70

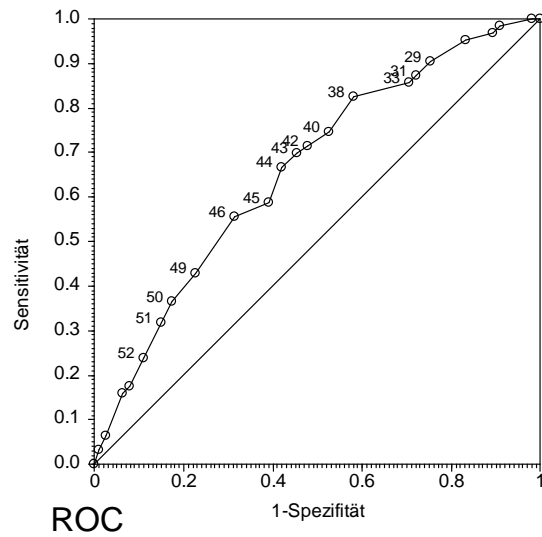
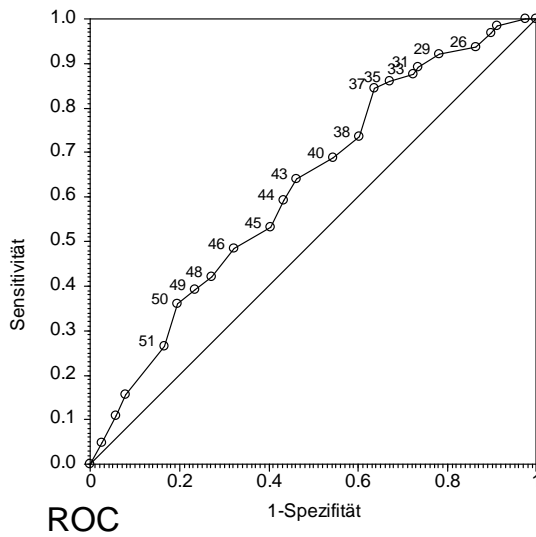


2001/TRUS
area = 0.65

Abbildung 22. ROC-Kurven: organbegrenzt. Oben: Partin Version von 1997 (links ohne, rechts mit TRUS) Unten: Partin Version von 2001 (analog)

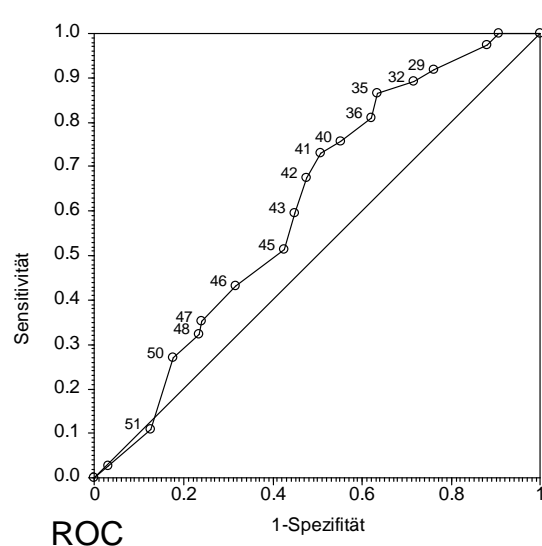
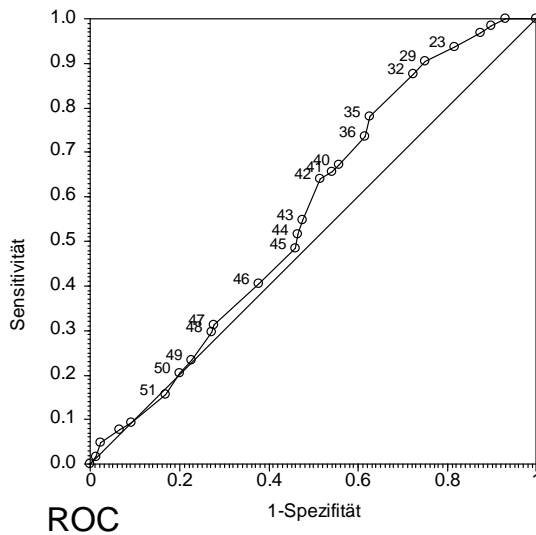
Die Receiver Operating Characteristic Kurven zeigen Werte von 0.77 (0.82 mit TRUS) für die Version von 1997 und 0.70 (0.65 mit TRUS) für die von 2001. Die folgenden Kurven für die übrigen drei definierten histopathologischen Endpunkte sind analog zu den obigen.

ROC-Kurven: Kapselpenetration



1997 / DRU
area = 0.62

1997 / TRUS und DRU
area = 0.66



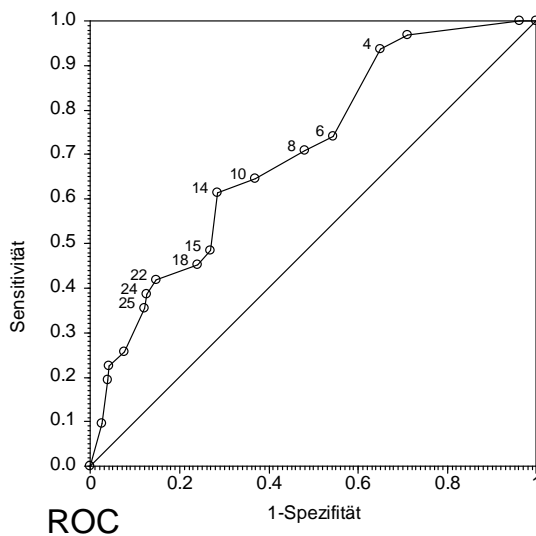
2001 / DRU
area = 0.57

2001 / TRUS und DRU
area = 0.61

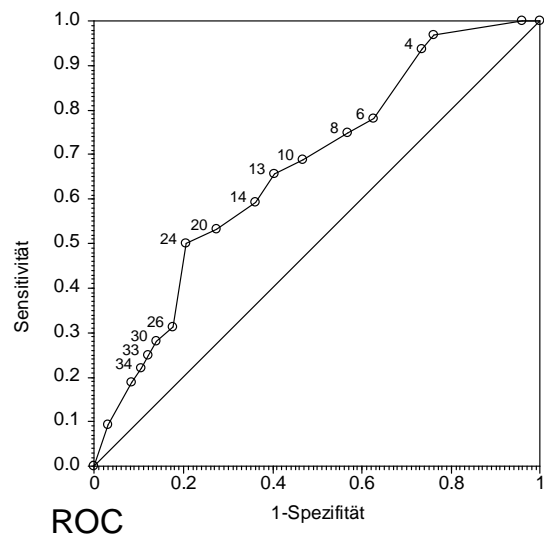
Abbildung 23. ROC-Kurven: Kapselpenetration. Oben: Partin Version von 1997 (links ohne, rechts mit TRUS) Unten: Partin Version von 2001 (analog).

Abbildung 23 zeigt die ROC-Kurven für den histopathologischen Endpunkt: *Kapselpenetration*. Die Receiver Operating Characteristic Kurven zeigen Werte von 0.62 (0.66 mit TRUS) für die Version von 1997 und 0.57 (0.61 mit TRUS) für die von 2001.

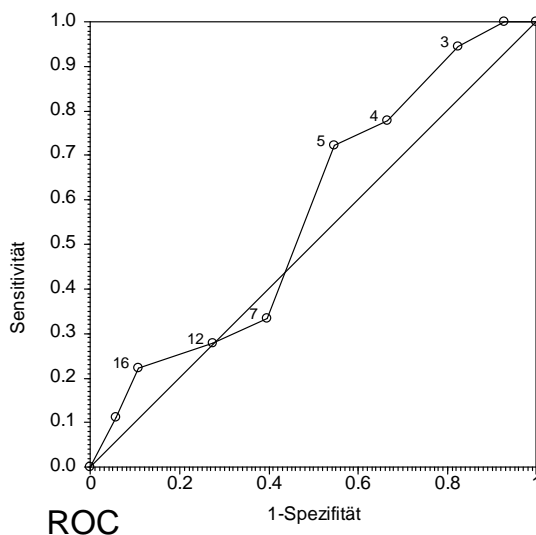
ROC-Kurven: Samenblasenbefall



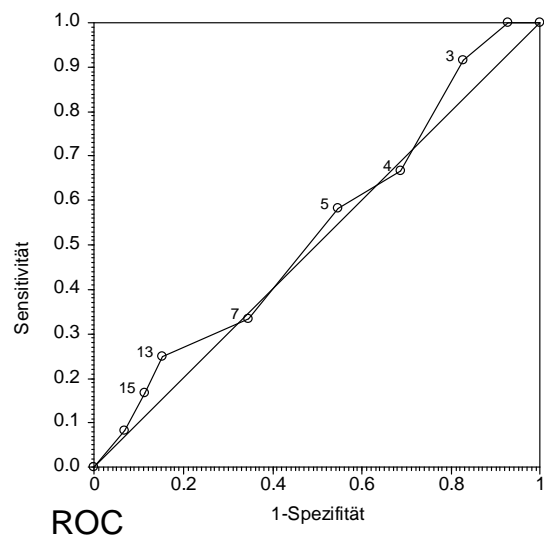
1997 / DRU
area = 0.70



1997 / TRUS und DRU
area = 0.67



2001 / DRU
area = 0.57



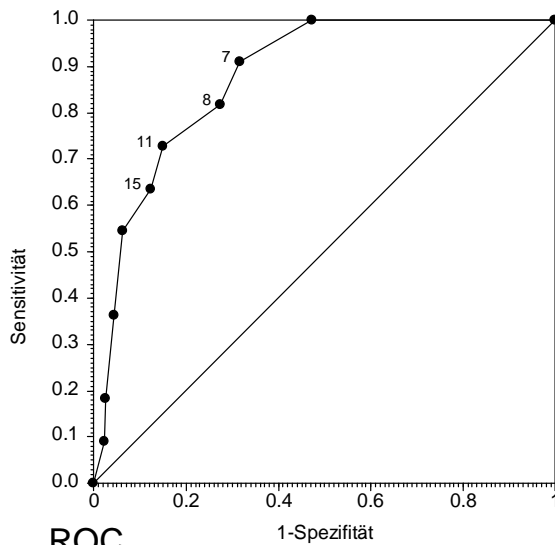
2001 / TRUS und DRU
area = 0.53

Abbildung 24. . ROC-Kurven: Samenblasenbefall. Oben: Partin Version von 1997 (links ohne, rechts mit TRUS) Unten: Partin Version von 2001 (analog).

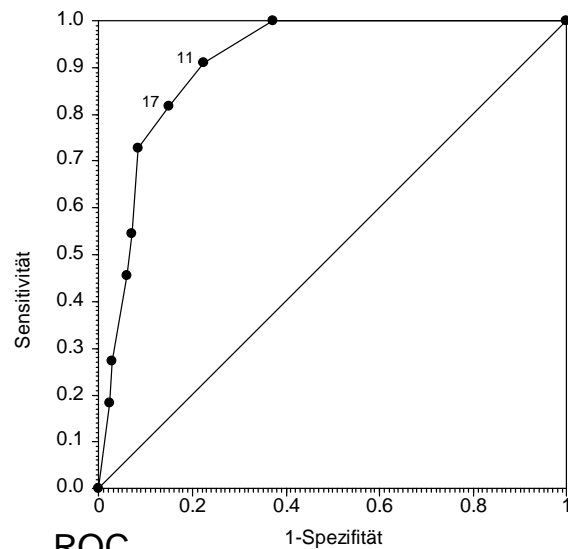
Abbildung 24 zeigt die ROC-Kurven für den histopathologischen Endpunkt: Samenblasenbefall. Die Receiver Operating Characteristic Kurven zeigen Werte von 0.70 (0.67 mit TRUS) für die Version von 1997 und 0.57 (0.53 mit TRUS) für die von 2001.

ROC-Kurven: *Lymphknotenbefall*

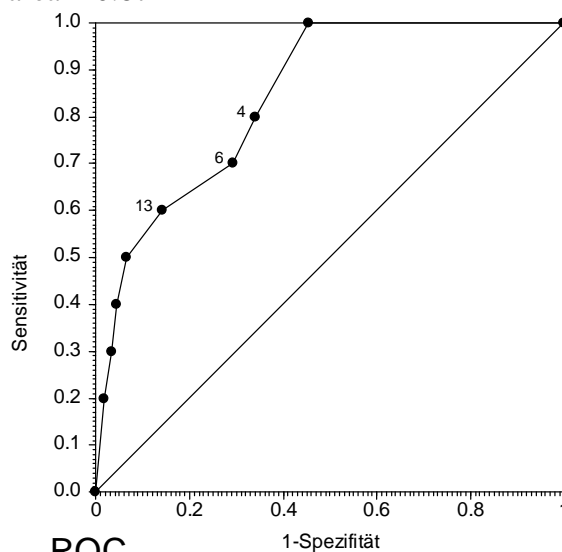
(*fossae obturatoriae*)



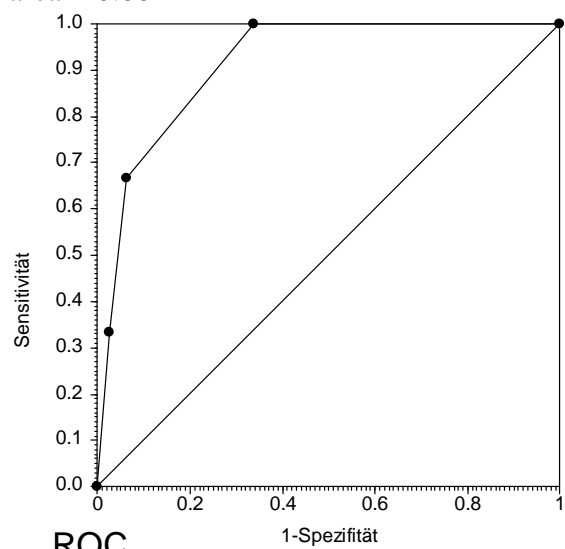
ROC
1997 / DRU
area = 0.87



ROC
1997 / TRUS und DRU
area = 0.88



ROC
2001 / DRU
area = 0.78



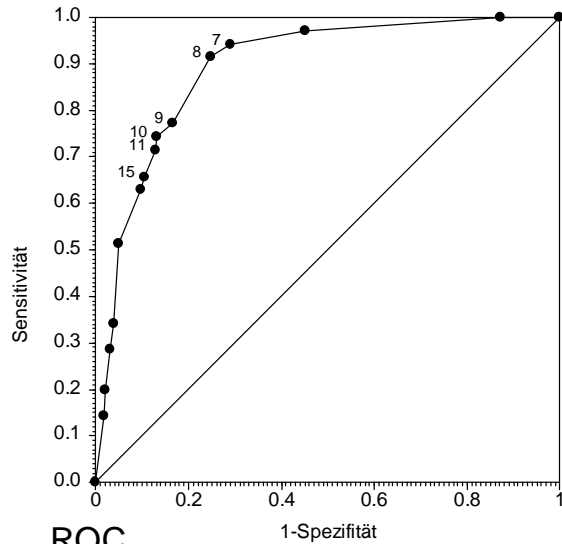
ROC
2001 / TRUS und DRU
area = 0.77

Abbildung 25. ROC- Kurven: *Lymphknotenbefall*. Oben: *Partin Version* von 1997 (links ohne, rechts mit TRUS) Unten: *Partin Version* von 2001 (analog).

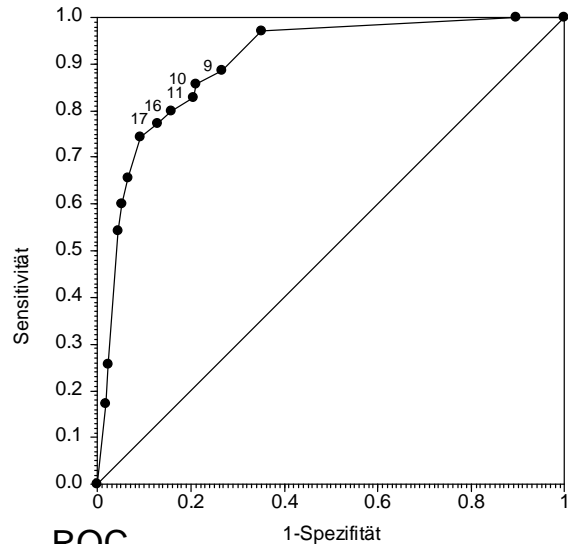
Abbildung 25 zeigt die ROC-Kurven für den histopathologischen Endpunkt: *Lymphknotenbefall*. Die Receiver Operating Characteristic Kurven zeigen Werte von 0.87 (0.88 mit TRUS) für die Version von 1997 und 0.78 (0.77 mit TRUS) für die von

2001. Gemäß der Partin Tables wurden in der Abbildung 25 nur die Fossae obturatoriae berücksichtigt.

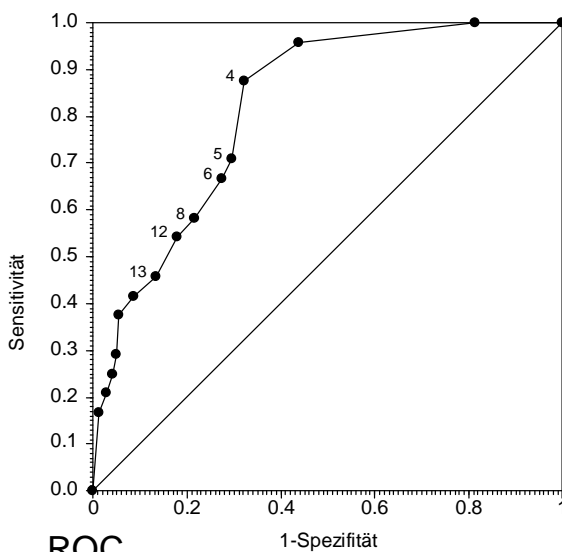
ROC-Kurven: Lymphknotenbefall



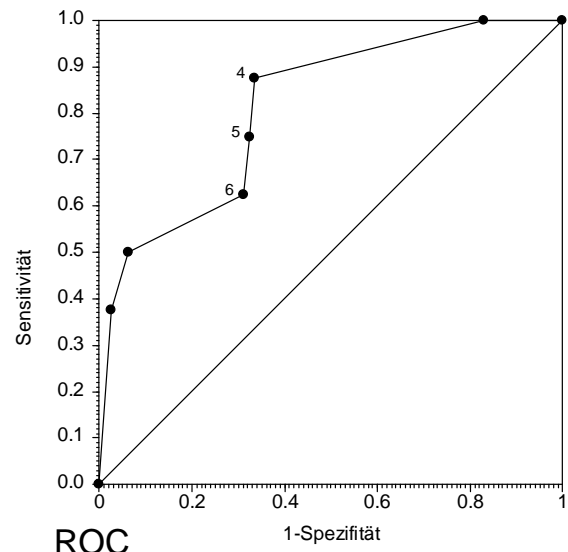
ROC
1997 / DRU
Area = 0.89



ROC
1997 / TRUS und DRU
area = 0.90



ROC
2001 / DRU
area = 0.81



ROC
2001 / TRUS und DRU
area = 0.78

Abbildung 26. ROC-Kurven: Lymphknotenbefall (Lymphknoten parailiakal und Fossae obturatoriae) Oben: Partin Version von 1997 (links ohne, rechts mit TRUS) Unten: Partin Version von 2001 (analog).

Abbildung 26 zeigt die ROC-Kurven für den histopathologischen Endpunkt: Lymphknotenbefall (Lymphknoten parailiakal und Fossae obturatoriae). Die Receiver

Operating Characteristic Kurven zeigen Werte von 0,89 (0,90 mit TRUS) für die Version von 1997 und 0.81 (0.78 mit TRUS) für die von 2001.

Da die Partin Tables in der Version von 2001 durchgehend eine deutlich niedrigere Fläche unter der Kurve, also eine sehr geringe Übereinstimmung der Partin-Schätzwerte mit dem endhistologischen Ergebnis, zeigten und mehrere Patienten des untersuchten Kollektivs nicht einbezogen werden konnten, wurde im Folgenden nur noch die Version von 1997 herangezogen.

Abbildung 27 zeigt die Partin-Schätzwerte in Prozent für das tatsächliche endhistologische Ergebnis. Dabei nahm der Vorhersagewert für ein organbegrenzt Stadium von pT2a bis zu pT3b kontinuierlich ab, die Aussagekraft über einen lokal fortgeschrittenen Tumor oder Lymphknotenbefall dagegen entsprechend zu.

Partin-Vorhersagen und pT

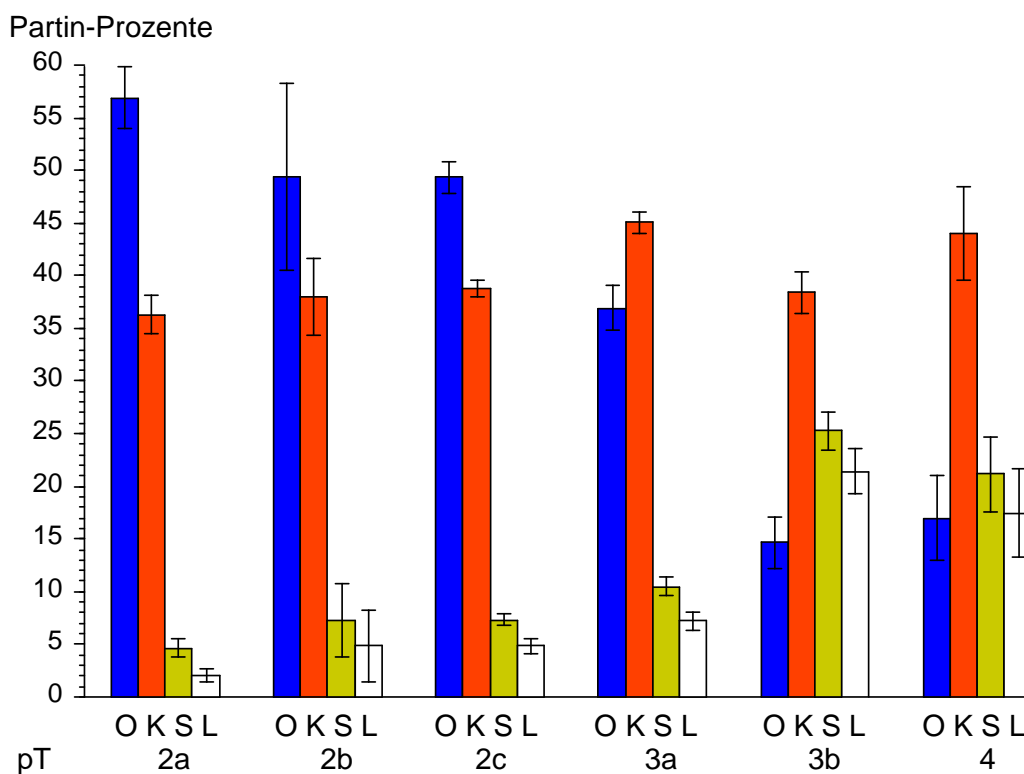


Abbildung 27. Prozentwerte nach den Partin Tables von 1997 für DRU-Parameter, aufgeteilt nach der endgültigen pT-Klassifikation. O = Organbegrenzt, K = Kapselbeteiligung, S = Samenblaseninfiltration, L = Lymphknotenbeteiligung.

Für pT4-Tumoren gaben die Partin-Vorhersagewerte eine niedrigere Wahrscheinlichkeit einer Samenblaseninfiltration oder eines Lymphknotenbefalls an als für T3b-Tumoren.

Abbildung 28 zeigt, dass die Partin-Schätzwerte bei steigendem Gleason-Score für ein organbegrenzt Stadium sanken und für *Samenblasenbefall* und *Lymphknotenbefall* stiegen.

Partin-Vorhersagen und postoperativer Gleason-Score

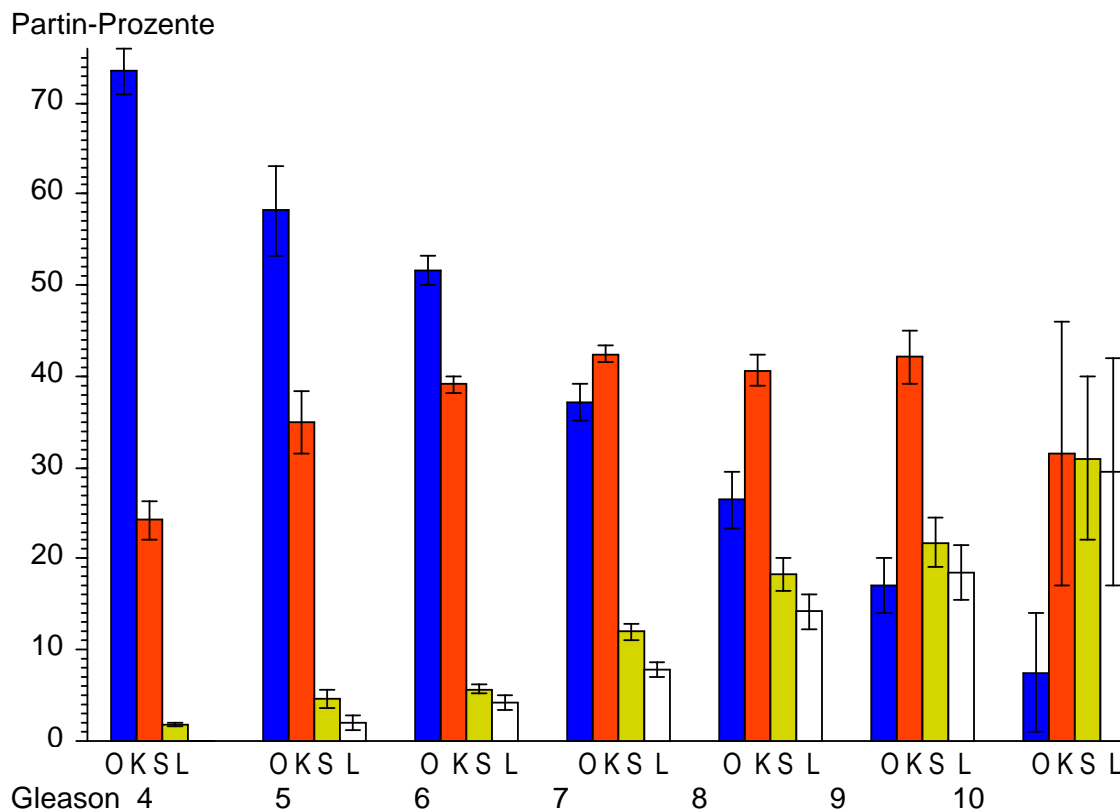


Abbildung 28. Prozentwerte nach den Partin Tables von 1997 für DRU-Parameter, aufgeteilt nach den postoperativen Gleason-Scores. O = Organbegrenzt, K = Kapselbeteiligung, S = Samenblaseninfiltration, L = Lymphknotenbeteiligung.

Der Anteil der Kapselpenetration nahm mit zunehmendem Gleason-Score nicht kontinuierlich zu, sondern bei Werten zwischen 8 und 9 wieder ab, da jeder histologische Endpunkt, der den lokalen Tumorstatus beschreibt, alle anderen Endpunkte ausschloss. Bei high risk Tumoren mit einem Gleason-Score zwischen 8 und

10 zeigten Patienten eher einen Samenblasen- oder Lymphknotenbefall als nur eine Kapselpenetration.

Abbildung 29 zeigt, dass diese Zusammenhänge auch für präoperativ bestimmten Gleason-Scores gelten. Die Gleason-Scores wurden gegen die vier definierten histologischen Endpunkte aufgetragen.

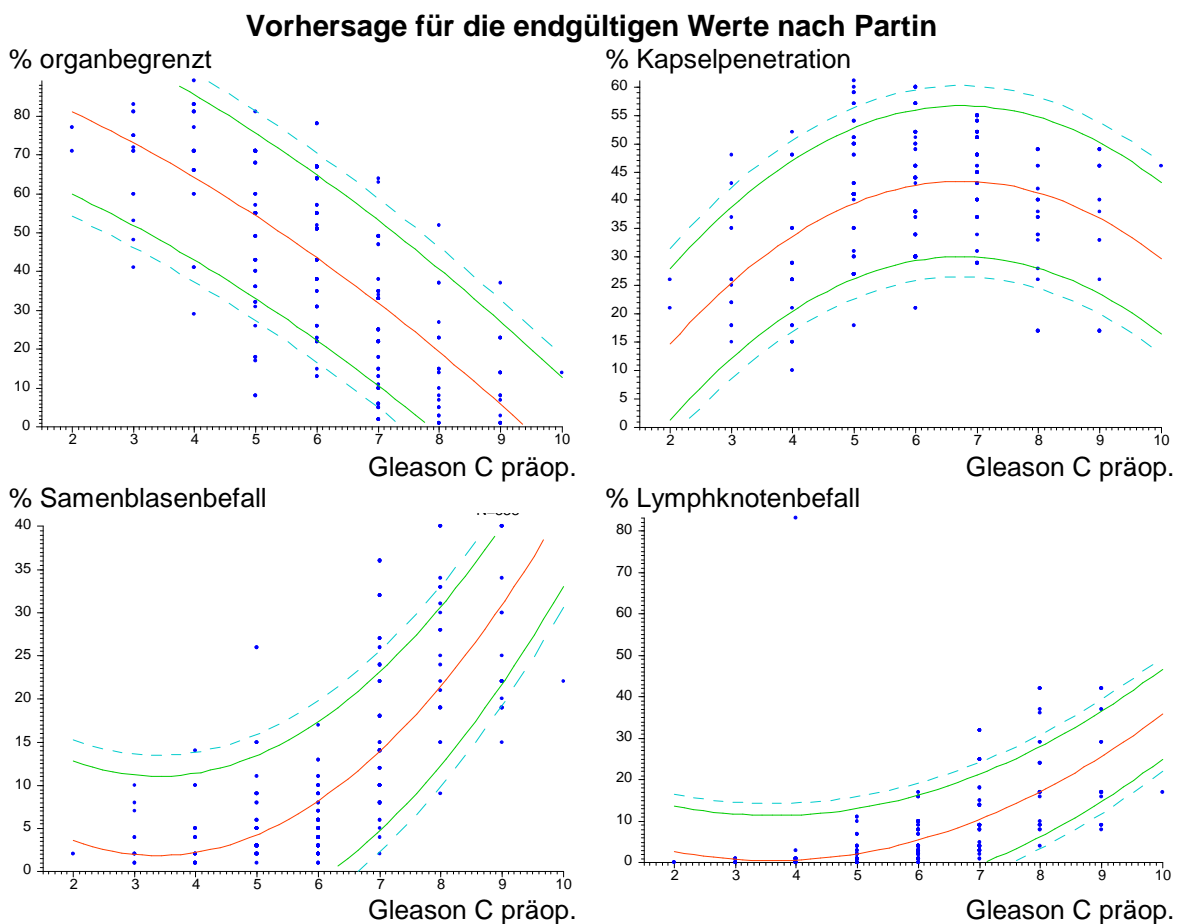


Abbildung 29. Nach Partin geschätzter Anteil der endgültigen Befunde aus dem präoperativen Score Gleason C. Die Schätzung ist aus „DRU in der Version 1997“.

Tabelle 51 zeigt die Korrelation der Partin-Schätzwerte mit dem pT-Stadium und dem postoperativen Gleason-Score. Die niedrigste Korrelation zeigten die Partin-Schätzungen für den histologischen Endpunkt *Kapselbeteiligung*.

Die Korrelationen unter Hinzunahme des transrektalen Ultraschalls fielen nicht wesentlich deutlicher aus.

Partin-Tables	Korrelation mit pT			Korrelation mit Gleason-C		
	n	tau	p	n	tau	p
Partin 1997, DRU						
Organbegrenzt	338	-0.41	<0.00005***	338	-0.41	<0.00005**
Kapselbeteiligung	338	0.15	<0.00005***	338	0.13	0.0002***
Samenblasenbefall	338	0.40	<0.00005***	338	0.42	<0.00005**
Lymphknotenbefall	338	0.42	<0.00005***	338	0.40	<0.00005**
Partin 1997, TRUS und DRU						
Organbegrenzt	338	-0.44	<0.00005***	338	-0.39	<0.00005**
Kapselbeteiligung	338	0.07	0.060	338	0.02	0.60
Samenblasenbefall	338	0.43	<0.00005***	338	0.41	<0.00005**
Lymphknotenbefall	338	0.44	<0.00005***	338	0.39	<0.00005**

Tabelle 51. Postoperatives T-Stadium sowie postoperativer Gleason-Score und Schätzungen der endgültigen Befunde nach Partin (tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation).

Tabelle 52 zeigt die Partin-Schätzwerte für die auf die Prostata beschränkten definierten histopathologischen Endpunkte und das tatsächliche histopathologische Endergebnis. Die Partin-Schätzwerte für den Endpunkt *Kapselpenetration* lagen für Tumoren, die tatsächlich kapselpenetrierend waren, gleichauf mit den Schätzwerten für Tumoren ohne eine Kapselpenetration.

		Partin-Vorhersage [%]			
		n	MW	ST	p(U)
		Organbegrenzt			
1997, DRU	ja	204	50.02	19.89	<0.000005***
	nein	134	28.42	21.09	
1997, TRUS	ja	204	47.13	20.43	0.00000
	nein	134	21.85	20.17	***
		Kapselpenetration			
1997, DRU	ja	134	42.67	11.65	0.00069
	nein	204	38.69	10.60	***
1997, TRUS	ja	134	41.55	12.28	0.060
	nein	204	39.51	10.78	
		Samenblasenbefall			
1997, DRU	ja	55	23.87	12.28	0.00000
	nein	283	8.00	7.60	***
1997, TRUS	ja	56	26.52	12.46	0.00000
	nein	282	9.83	9.16	***

Tabelle 52. Vergleich der Partin- Vorhersage (aufgeteilt in nach DRU und DRU + TRUS) mit dem Ergebnis des Befall-Anteils zwischen den in Wahrheit befallenen und nichtbefallenen Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, Kapselpenetration nein = höchstens Kapselinfiltration. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Tabelle 53 zeigt dies analog für den histopathologischen Endpunkt *Lymphknotenbefall*.

		Partin-Vorhersage [%]			
		n	MW	ST	p(U)
		Lymphknotenbefall			
1997, DRU	ja	35	22.229	12.374	0.00000
	nein	303	5.993	9.002	***
1997, TRUS	ja	35	27.514	11.467	0.00000
	nein	303	7.673	10.087	***
		LK der Fossae obturatoriae.			
1997, DRU	ja	11	21.545	12.242	0.00000
	nein	314	6.535	9.527	***
1997, TRUS	ja	11	27.909	10.821	0.00000
	nein	314	8.325	10.705	***

Tabelle 53. Vergleich der Vorhersage des Befall-Anteils zwischen den in Wahrheit befallenen und nichtbefallenen Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, Kapselpenetration nein = höchstens Kapselinfiltration. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Da die Partin Tables ausschließlich die Lymphadenektomie der Fossae obturatoriae berücksichtigen, wurden die Fossae obturatoriae separat untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Partin Schätzwerte gemessen an dem tatsächlichen histopathologischen Endergebnis bei Betrachtung der kompletten Lymphadenektomie einerseits und ausschließlich der Fossae obturatoriae andererseits (Tabelle 53).

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Berücksichtigt man die aktuellen Entwicklungen in der Epidemiologie des Prostatakarzinoms (*shift* der Altersverteilung/*stage migration* (12, 13, 16)) so würde man bei der Betrachtung des Patientenkollektivs ein niedrigeres Durchschnittsalter und einen Trend hin zu lokal begrenzten und *low-risk* Tumoren erwarten. Diese Entwicklung wird dem PSA-Screening und dem steigenden Gesundheitsbewußtsein zugeschrieben (10, 12, 13, 15). Die Altersverteilung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit einem Mittel von 62,7 Jahren bestätigte den Trend (8, 12), dass bei immer jüngeren Patienten Prostatakarzinome diagnostiziert werden.

Jedoch zeigte sich bei 40.4 % der operierten Patienten endhistologisch ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Somit war an Hand des untersuchten Patientenguts nicht zu erkennen, dass es mit den immer jüngeren Patienten auch zu einer Stage-Migration zu immer niedrigeren Tumor-Stadien gekommen war (8, 12). Durchschnittlich waren aber Patienten mit klinisch inapparenten (cT1c) Tumoren zwei Jahre jünger als Patienten mit einem klinisch fortgeschritteneren Stadium.

Der hohe Prozentsatz an lokal fortgeschrittenen Tumoren konnte darauf zurückgeführt werden, dass die urologische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg ein tertiäres Zuweisungszentrum ist. Demnach werden überproportional viele Patienten mit ungünstigeren prädiktiven Faktoren an der Universität Würzburg operiert. Bei 70.0 % der Patienten wurde die Diagnose stanzbioptisch auswärtig gesichert, wobei diese Patienten im klinischen Staging signifikant ungünstigere Stadien aufwiesen als die in der Urologischen Universitätsklinik Würzburg diagnostizierten Patienten. Bei 23.9 % aller Patienten zeigte sich bereits im klinischen Staging ein lokal fortgeschrittener Tumor.

5.2 Wert der präoperativen Diagnostik

5.2.1 PSA-Wert

5.2.1.1 Diagnostische Aussagekraft des PSA-Werts

In dieser Arbeit konnten viele der in anderen Studien gemachten Aussagen über den PSA-Wert bestätigt werden. Es konnte, wie in der Literatur beschrieben (82), ein

positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Werts und dem Alter sowie dem Prostatavolumen des Patienten gezeigt werden. Diese Korrelation war allerdings sehr niedrig, wobei auch in der Literatur keine reproduzierbare altersabhängige Verteilung angegeben wird (4, 78).

Ein mittlerer präoperativer PSA-Wert von 13.4 ng/ml und ein Prozentsatz von 40.4 % an Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom lassen vermuten, dass eine altersbedingte PSA-Wert Erhöhung durch eine koinzidente BPH eine untergeordnete Rolle spielte.

Das freie PSA korrelierte stärker mit Alter und Prostatagröße des Patienten, eine Aussage, die in vielen Studien belegt werden konnte (85): Je älter der Patient und je größer seine Prostata, desto höher lag auch der Anteil des freien PSA. Signifikant negativ korrelierte das freie PSA mit dem klinischen Staging und dem präoperativ mittels Stanzbiopsie bestimmten Gleason-Score. Dieser Zusammenhang fand sich ebenfalls bei den postoperativ am Prostatektomie-Präparat bestimmten Gleason-Scores. Auch lag das freie PSA niedriger bei Lymphknoten Metastasen, wobei dieser Zusammenhang als einziger der genannten nicht signifikant war.

Dies legt nahe, dass eine Bestimmung des freien PSA nicht nur zu Screening-Zwecken im Graubereich des PSA - im Sinne einer Hilfestellung, ob eine Indikation für eine Prostata-Stanzbiopsie besteht (4, 85) - interessant ist. In zukünftigen Studien sollten die oben genannten Zusammenhänge weiter untersucht werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur korrelierte die Höhe des PSA-Werts mit der Ausbreitung des Prostatakarzinoms (86): sowohl das endhistologische lokale Tumorstadium wie auch der Malignitätsgrad (Gleason-Score) korrelierten positiv mit dem PSA-Wert. Diese Beobachtung zeigte sich auch präoperativ bei der Korrelation des PSA-Werts mit dem klinischen Staging und, jedoch in geringerem Ausmaße, mit dem Gleason-Score. Die geringere Korrelation mit dem Gleason-Score war eher dadurch begründet, dass Patienten mit einem höheren Gleason-Score meist auch weiter fortgeschrittene Tumore hatten. Thompson et al zeigten, dass gerade die klinisch inapparenten Tumoren mit hohen Gleason-Scores niedrige PSA-Werte haben (84). Die Begründung hierfür liegt darin, dass entdifferenzierte Zellen die Fähigkeit zur PSA-Sekretion verlieren können.

Es zeigte sich allerdings beim Vergleich der PSA-Werte mit dem klinischen Staging, dass die PSA-Werte der Patienten mit einem cT1c Tumor signifikant höher lagen als die der Patienten mit einem als cT2a beurteilten Tumor; und höher oder gleich zu den als cT2b und cT2c klassifizierten Prostatakarzinomen. Da die präoperativ als cT2 klassifizierten Tumoren endhistologisch signifikant häufiger lokal fortgeschritten waren als die cT1c Tumoren, wäre dies so nicht zu erwarten gewesen, wobei es sehr große interindividuelle Unterschiede gab.

Dies zeigt, dass der PSA-Wert allein keine zuverlässige präoperative Unterscheidung zwischen den klinisch inapparenten (cT1c) und organbegrenzten Tumoren (cT2a-c) zulässt. Diese Beobachtung wird durch eine Vielzahl von Studien untermauert (87).

Der PSA-Wert lag umso höher, je höher das pT-Stadium war. Auch diese Beobachtung findet sich in vielen Publikationen (88). Ein organbegrenztes Tumorstadium wird demnach bei PSA-Werten < 4 ng/ml in ca. 90 % der Fälle gefunden, bei einer Serumkonzentration zwischen 4 – 10 ng/ml in 70 % der Fälle und lediglich in weniger als 50 % der Fälle mit einer Konzentration > 10 ng/ml (87). Diese Relationen konnten in dieser Arbeit nachvollzogen werden. Der Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Werts und dem pT-Stadium war jedoch interindividuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Es ließ sich zudem kein PSA-Schwellenwert mit hoher Sensitivität bei hoher Spezifität festlegen, der eine Aussage darüber erlaubte, ob ein Tumor organbegrenzt war oder nicht. Sollte eine ebenso gute Sensitivität wie Spezifität erreicht werden, so konnte bei einem PSA-Grenzwert von 9.1 ng/ml lediglich eine Sensitivität von 66.9 % sowie eine Spezifität von 66.0 % erzielt werden.

Für einen PSA-Schwellenwert für zur Vorhersage eines Lymphknotenbefalls ließen sich dagegen eine höhere Sensitivität und Spezifität erreichen, da mit einer systemischen Manifestation des Prostatakarzinoms und der exponentiell wachsenden Tumormasse der PSA-Wert wesentlich stärker ansteigt als allein bei einer lokalen Ausbreitung (80). Bei PSA-Werten zwischen 1-15 ng/ml fanden sich erhebliche interindividuelle Unterschiede bei der Tumorausbreitung. Wie es für die Detektion eines Prostatakarzinoms keinen Schwellenwert gibt (4, 7, 84), so gibt es auch für die exakte Voraussage der Tumorausbreitung keinen.

5.2.1.2 Auswirkung der neoadjuvanten hormonablativen Therapie

In Übereinstimmung mit Studien (129, 130) senkt die neoadjuvante hormonablativ Therapie den PSA-Wert signifikant. Bei zwei Patienten fanden sich präoperativ trotz Therapie sogar leicht höhere PSA-Werte, was sich am wahrscheinlichsten auf Therapieabbrüche bei Unverträglichkeit oder auf eine fehlerhafte Einnahme zurückführen lässt.

Die in der Literatur beschriebenen Einflüsse der neoadjuvanten Therapie auf die Prostatagröße und das postoperative Tumor-Staging (TNM) (40, 131) und auf den Gleason-Score (41) konnten in dieser Arbeit nicht nachvollzogen werden.

Als neoadjuvante Therapie wurden diverse Präparate über unterschiedliche Zeiträume verabreicht, was als Erklärung für fehlende Effekte dienen könnte. Damit zeigte die neoadjuvante Therapie auch keinerlei Einfluss auf den prädiktiven Wert der Partin Tables, solange der vor Beginn der Therapie ermittelte PSA-Wert zugrunde gelegt wurde, so dass bei der Berechnung der Partin-Schätzwerte auch diese Patienten integriert werden konnten. Die Ergebnisse der Partin-Schätzwerte ohne die neoadjuvant behandelten Patienten unterschieden sich nicht signifikant von denen, die die neoadjuvant behandelten Patienten mit einbezogen.

5.2.2 Wert des klinischen Staging

Das klinische Staging mittels DRU ist für eine exakte Voraussage des endhistologischen Stadiums unzureichend. Lediglich 8,1 % der mittels DRU klassifizierten cT-Stadien stimmten mit den endhistologischen pT-Stadien überein. Deutlich über 1/3 der als organbegrenzt klassifizierten tastbaren Tumoren waren endhistologisch organüberschreitend, wobei diese Rate niedriger lag als die in der Literatur angegebene (4).

Dass die Rate der endhistologisch organüberschreitenden Tumoren bei den als cT1c-Tumoren niedriger lag als bei den als cT2 klassifizierten Tumoren war zu erwarten und wird durch Studien bestätigt (7, 80). Es zeigte sich auch, dass die als cT2b klassifizierten Tumoren endhistologisch signifikant häufiger organüberschreitend waren

als die übrigen als organbegrenzt (cT1c; cT2a; cT2c) klassifizierten Tumoren. Dies lässt vermuten, dass die cT2b Tumoren verglichen mit den cT2a und cT2c Tumoren eine schlechtere Prognose haben (132) und unterstützt die Notwendigkeit der Änderung der AJCC Klassifikation von 2002 gegenüber der Version von 1997 (s.o.).

Insgesamt wurden 91.9 % der Prostatakarzinome mit der DRU allein unterschätzt im Vergleich zu den endhistologischen pT-Stadien, nur ein einziger Patient wurde zu hoch bewertet. Die beschriebene Untersucherabhängigkeit hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft (4, 7, 80) konnte nicht nachvollzogen werden, da die Gesamtzahl des untersuchten Patientenkollektivs in Relation auf zur Zahl der Untersucher zu klein war, um signifikante Aussagen treffen zu können.

Die Hinzunahme des TRUS verbesserte die präoperative Diagnostik signifikant, wobei der transrektale Ultraschall bereits allein der DRU überlegen war. Diese Beobachtung wird durch mehrere Studien bestätigt (95, 96). Bei 37.8 % der Patienten stimmten die cT (DRU + TRUS) - mit den pT-Stadien überein, eine Verbesserung um 40.4 % gegenüber der DRU allein. Insgesamt zeigten sich 18.6 % der ursprünglich als organbegrenzt klassifizierten Tumore als lokal fortgeschritten. Dies zeigt, dass weit weniger der mittels TRUS als lokal begrenzt klassifizierten Tumore tatsächlich lokal fortgeschritten waren als bei denen, die mit der DRU allein klassifiziert wurden. Dies lässt vermuten, dass die mittels TRUS als cT2 klassifizierten Tumoren eine bessere Prognose haben als die mittels DRU detektierten cT2-Tumoren. Augustin et al. zeigten in ihrer Arbeit diesen prognostischen Unterschied (101).

Die in Würzburg erzielte Sensitivität dieses Untersuchungsverfahrens kann in dieser Arbeit nicht ermittelt werden. Eine Metaanalyse gibt die Sensitivität für den TRUS für einen organbegrenzten Tumor zwischen 58-86 % an (98). Ein Review von Halpern et al. gibt Sensitivitäten der B-Bild-Sonographie zwischen 44-90 % bei Spezifitäten zwischen 44-89 % an (97). Diese enormen Unterschiede lassen sich durch die Untersucherabhängigkeit und die unterschiedliche Qualität der Sonographiegeräte erklären (7, 97). Die beschriebene Untersucherabhängigkeit hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft konnte auch hier nicht nachvollzogen werden, da die

Gesamtzahl des untersuchten Patientenkollektivs in Relation zur Zahl der Untersucher wiederum zu klein war, um signifikante Aussagen treffen zu können.

Das klinische Staging korrelierte - wie zu erwarten – positiv mit dem PSA-Wert, dem Gleason-Score und dem Lymphknoten-Status (7, 79, 88, 132). Kein Patient mit einem unauffälligen Befund in der DRU (cT1c) hatte einen Lymphknotenbefall.

5.2.3 Wert der Prostata-Stanzbiopsie

Die histologische Sicherung des Prostatakarzinoms erfolgte in der Urologischen Universitätsklinik Würzburg (30.0 % der Patienten) mit einer TRUS gesteuerten systematischen Biopsie der Prostata, wobei im Mittel 13.6 (ST 2.8) Stanzbiopsien entnommen wurden. Bei den auswärtig stanzbiopsierten Patienten (70.0 %) ließ sich kein standardisiertes Verfahren mit einer einheitlichen Dokumentation erkennen.

Dies ließ sich zum einen aus der niedrigen Zahl und der stärkeren Streubreite der Anzahl der entnommenen Stanzen (MW 6.7, ST 2.8) schließen und zum anderen daraus, dass keine genauen Angaben über die exakte zonale Lokalisation der Biopsieentnahme gemacht worden waren.

Graefen et al. und viele andere Autoren zeigten den diagnostischen Nutzen der Stanzbiopsie hinsichtlich der tatsächlichen Tumorausdehnung (35, 120). Dieser diagnostische Nutzen zeigt sich auch in dieser Arbeit. Bei einer höheren Anzahl an positiven Stanzbiopsien, aber mehr noch bei einem höheren Prozentsatz an positiven Stanzen, fand sich endhistologisch ein höheres pT-Stadium. Auch der Lymphknotenstatus korrelierte positiv mit den genannten Parametern. Mit der höheren Anzahl der entnommenen Stanzbiopsien kam es zu einer Zunahme der absoluten Anzahl der positiven Stanzen, jedoch zu einer Abnahme der prozentual positiven.

Dies zeigt, dass mit einer höheren Gesamtzahl der entnommenen Stanzen der diagnostische Nutzen hinsichtlich des Tumorstadiums nicht zunimmt. Diese Beobachtung wird durch einige Studien gestützt (133, 134), durch andere nicht (135, 136).

Elabbady et al. und andere Autoren beschrieben, dass sich mit zunehmender Anzahl der Gewebeproben die Genauigkeit des Gleason-Score aber auch der Gleason Score selbst

erhöht (135, 136). Es existieren allerdings auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht fanden (133, 134). Insbesondere zeigen letztere Studien auch keine signifikante Verbesserung der Detektionsrate durch eine höhere Stanzanzahl bei der Prostata-Stanzbiopsie. Ob die Detektionsrate durch eine höhere Stanzbiopsieanzahl gesteigert wird, konnte hier nicht zweifelsfrei beantwortet werden. Allerdings konnten gemessen am endhistologischen Ergebnis prozentual mit einer höheren Anzahl der Gewebeprobe nicht mehr beidseitige Tumoren diagnostiziert werden, was die Annahme stützt, dass es zu keiner Verbesserung der Detektion kommt.

Graefen et al. konnten zeigen, dass eine höhere Anzahl von Stanzen mehr Prostatakarzinome detektiert, wobei die exakte systematische Gewinnung der Stanzen obligat ist (35).

Dass letztlich 3/4 der Patienten mit einer einseitig positiven Stanzbiopsie einen beidseitigen Tumor hatten, also in 75 % falsch negativ beurteilt worden waren, zeigt in dieser Studie die mangelhafte Aussagekraft dieses Verfahrens bezüglich des exakten Stagings des Prostatakarzinoms. Ein einziger Patient mit einem gemäß der Prostata-Stanzbiopsie beidseitigem Tumor wies tatsächlich nur einen einseitigen Befall der Prostata auf. Dieses falsch positive Resultat lässt sich darauf zurückführen, dass der Tumor auf der zweiten Seite mittels Stanzbiopsie in toto entfernt worden war. Ob eine therapeutische Konsequenz (z.B. radikale Prostatektomie: mit/ohne Nerverhalt) derzeit aus dem Befund der Lokalisation in der Prostata-Stanzbiopsie abgeleitet werden sollte scheint daher fraglich.

Aufgrund der fehlenden exakten Lokalisationsangabe der positiven Stanzen der auswärtig biopsierten Patienten und der geringen Zahl der im Haus gestanzten Patienten, mit einer diesbezüglich teilweise lückenhaften Dokumentation, konnten keine signifikanten Aussagen zu der zonalen Verteilung des Prostatakarzinoms gemacht werden.

Es wurden in den Ergebnissen der Prostata-Stanzbiopsie nur vereinzelt, sowohl bei den im Haus wie auch bei den extern stanzbiopsierten Patienten, Aussagen hinsichtlich eines etwaigen Kapselbefalls, des Status der Perineuralscheiden und des prozentualen Tumorbefalls innerhalb eines Tumor-positiven Stanzzyinders getroffen. Auch orientierte sich die Stanzenanzahl nicht an dem Volumen der Prostata. Dies und die oben genannten Angaben werden allerdings in den aktuellen Empfehlungen der

Deutschen Gesellschaft für Urologie gefordert (4) und haben nach Studien eine prognostische Aussagekraft (33).

Auch die Beobachtung, dass bei einem höheren cT-Stadium weniger Stanzbiopsien entnommen wurden, unterstützt die Vermutung, dass es hauptsächlich um die Detektion eines etwaigen Prostatakarzinoms ging, nicht aber um ein standardisiertes Verfahren hinsichtlich der lokalen Tumorausbreitung. Folglich war hier die diagnostische Aussagekraft der Prostatastanzbiopsie zu lokalen Staging-Zwecken gering.

5.2.4 Wert des Gleason-Score

In vielen Studien stellte sich der Gleason-Score als der wichtigste Faktor hinsichtlich der Prognose (76, 110, 111, 112) heraus. Die Qualität und die Reliabilität der Gleason-Score Bestimmung durch den Pathologen wird allerdings äußerst kontrovers diskutiert. Verschiedene internationale Studien im Zeitraum von 1997 - 2001 gaben eine niedrige Übereinstimmung bei der Bewertung des Gleason-Scores unter nicht spezialisierten Pathologen an. Daher folgerten die Autoren, dass der Gleason-Score ohne eine entsprechende standardisierte Schulung der Pathologen ungeeignet hinsichtlich einer Therapieempfehlung oder prognostischen Aussage sei (137, 138). Renshaw et al. beschrieben 2003 in ihrer Studie, die das Gleason Grading von nicht spezialisierten Pathologen mit dem von Uro-Pathologen verglich, einen Trend hin zur Übereinstimmung erst nach entsprechenden Schulungen (139). Griffith et al. berichteten auch 2006 unverändert noch von einem erheblichen Bedarf an spezifischen Schulungen der Pathologen (140).

Um Aussagen über die Reliabilität der Gleason-Score Bestimmung an der Universität Würzburg machen zu können, wurden die Gleason-Scores der endhistologischen Präparate von zufällig ausgewählten Patienten (26 %) von einem Referenzpathologen erneut bestimmt. Diese neu bestimmten Gleason-Scores stimmten gut mit der ursprünglichen Bewertung überein.

Die präoperativ bestimmten Gleason-Scores wurden im Vergleich zu den postoperativ bestimmten zu niedrig bewertet. Dabei zeigten sich zwischen den im Haus zu den außer Haus bestimmten Gleason-Scores signifikante Unterschiede. Nur 10 % der im Haus bestimmten Gleason-Scores waren zu niedrig festgesetzt worden, bei einer mittleren

Zunahme des Gleason-Scores von 0.36 Punkten, während 38 % der extern bestimmten Gleason-Scores ursprünglich zu niedrig lagen, bei einer mittleren Zunahme von 0.8 Punkten. Damit lag die Übereinstimmung der Bewertungen in der Universität Würzburg, sowohl beim Vergleich prä- und postoperativ, als auch zwischen der postoperativen End- und Referenz-Histologie, deutlich über der in der Literatur angegebenen. Studien zeigen, dass in 43 % der Fälle die präoperativ bestimmten Gleason-Scores im Vergleich mit der endhistologischen zu niedrig klassifiziert werden (115, 128). Diese Rate entspricht in etwa dem Ergebnis der auswärtig bestimmten Gleason-Scores (Prostata-Stanzbiopsie) verglichen mit der Gleason-Score Bestimmung der Endhistologie. Diese Unterschiede in der Bewertung des präoperativen Gleason-Score sollten im Hinblick auf die Therapie entsprechend berücksichtigt werden.

Es gibt weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Bestimmung des Gleason-Scores haben (12, 115, 128, 141). Der präoperativ bewertete Gleason-Score hing signifikant von der Zahl der entnommen Gewebeproben bei der Stanzbiopsie ab. So waren die anhand einer höheren Anzahl von Stanzbiopsien ermittelten Gleason-Scores an der Universität Würzburg signifikant höher.

Jedoch könnte dem höheren Gleason-Score auch die universitäre Schulung der Pathologen zugrunde liegen, wie einige Studien vermuten lassen (12, 141). Smith et al. beobachteten auf Grund der sich ändernden pathologischen Standards hinsichtlich der Schulung der Pathologen für die Beurteilung des Prostatakarzinoms und der oben genannten Trends der Histologiegewinnung allein zwischen 1989 und 2001 eine signifikante Zunahme der Gleasonsumme (141). Cooperberg et al. hatten in ihrem Patientenkollektiv eine Rate von nur noch 4 % mit einem Gleason Score unter 6 (12).

Albertson et al. beschrieben durch diese Entwicklung einen statistischen Fehler, der die Prognose des Prostatakarzinoms hin zu einer günstigeren verfälscht: das *Will Rogers Phänomen*.(142). Da heute die Pathologen den Gleason-Score im Schnitt um 0.9 Punkte höher als noch vor 15 Jahren klassifizieren, steigt die prognostizierte Mortalitätsrate um bis zu 28 % an; die tatsächliche Mortalitätsrate bleibt allerdings unverändert. Daher scheint die Mortalität zu sinken (142).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Änderungen des Gleason-Scores über die Zeit nicht nachgewiesen werden, auch dann nicht, wenn die Gleason-Scores nach

präoperativ, und postoperativ bewertet aufteilt wurden. Allerdings betrug die untersuchte Zeitspanne, entgegen der Studie von Smith et al., nur vier statt 12 Jahre. Die im Jahr 2005 nochmals durch den Referenzpathologen ermittelten Gleason-Scores unterschieden sich im Mittel nicht signifikant von den vorherigen. Jedoch konnte der Trend beobachtet werden, Gleason-Scores nicht niedriger als 4 festzulegen (115).

Eine Korrelation des prä- als auch postoperativen Gleason-Score mit dem lokalen Tumorstadium (pT) und dem Lymphknotenstatus (pN) konnte gezeigt werden (88, 116). Versuchte man allerdings mittels einer ROC-Kurve Grenzwerte für den Gleason-Score für bestimmte pathologische Endpunkte zu setzen, erhielt man - ähnlich wie für den PSA-Wert - keinen Grenzwert mit einer hohen Sensitivität bei einer gleichzeitig hohen Spezifität. Dies galt insbesondere für den histologischen Endpunkt *organüberschreitend*. Beim histologischen Endpunkt *Lymphknotenbefall* konnte eine höhere Sensitivität bei einer höheren Spezifität erreicht werden.

Dass differenzierte Angaben über die exakte lokale Tumorausdehnung schwieriger zu treffen sind als die Einschätzung, ob ein Tumor begrenzt oder systemisch ausgebreitet ist, konnte in Studien belegt werden (88, 116).

In der Literatur wird in der Zusammenschau der einzelnen präoperativen prädiktiven Faktoren die Wichtigkeit des Gleason-Scores hinsichtlich der tatsächlichen Tumorausbreitung und der Prognose umso höher bewertet, je niedriger die übrigen prädiktiven Faktoren (klinisches Staging, PSA) sind (12, 45). Da aber die untersuchten Patienten einen mittleren PSA-Wert von 13.6 ng/ml und im klinisches Staging bereits 23.9% der Patienten einen lokal fortgeschrittenen Tumor hatten, ist die Aussagekraft des Gleason-Scores bezüglich des Tumorstadiums in der Gesamtschau nicht sehr deutlich.

5.3 Partin Tables

Partin et al. zeigten, dass die Vorhersage des tatsächlichen Tumor-Stadiums durch die Kombination des klinisches Stagings, des PSA-Werts und des Gleason-Scores entscheidend verbessert werden kann (88, 116).

Die Partin Tables geben anhand dieser prädiktiven Faktoren für vier definierte histopathologische Endpunkte Schätzwerte für deren Wahrscheinlichkeit an (88, 116).

Mittlerweile wurden die Partin Tables sowohl in einer multi-zentrischen Studie der ursprünglichen Autoren als auch von weiteren Autoren in den USA validiert (116, 143). Auch eine europäische Studie von Graefen et al. konnte die Anwendbarkeit der Partin Tables in Deutschland bestätigen (125). Laut Graefen et al. geben die Partin Tables weitaus treffsicherere Aussagen über die Ausbreitung des Prostatakarzinoms als ein erfahrener Urologe (144).

Die Anwendbarkeit und der diagnostischen Nutzen der Partin Tables konnten in dieser Arbeit teilweise bestätigt, teilweise allerdings auch nicht nachvollzogen werden. Dabei unterschied sich die Treffsicherheit der Voraussagen der Version von 2001 und der von 1997 für das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv erheblich. Die Voraussagen der Version von 2001 waren durchgehend nicht treffsicher und erbrachten keinen diagnostischen Wert, während die Voraussagen der Version von 1997 mit einer hohen Treffsicherheit den diagnostischen Nutzen der Partin Tables bestätigten.

Augustin et al. verglichen die beiden Versionen miteinander (145), wobei die Version von 1997 als die gebräuchlichere bestätigt wurde und für die Version von 2001 keine Vorteile nachgewiesen wurden, jedoch war die Treffsicherheit der Voraussagen beider Versionen gut und unterschied sich nicht signifikant.

Der Hauptgrund für die fehlende Treffsicherheit der Voraussagen der Partin Tables von 2001 in dieser Arbeit ist am wahrscheinlichsten auf die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs zurückzuführen.

Die Aktualisierung der Partin Tables von 2001 erfolgte, um die Vorhersagekraft für die klinisch inapparenten Tumoren zu verbessern, da es in den USA in den letzten 15 Jahren zu einer *stage migration* hin zu immer häufiger organbegrenzten Tumoren gekommen war. Die Patienten, die der Aktualisierung im Jahr 2001 zugrunde gelegt wurden, hatten in 60 % der Fälle einen cT1c Tumor, in > 70 % einen PSA-Wert von 2.6–9.9 ng/ml und in > 75 % einen Gleason-Score von 6.

Dem zufolge wurden keine Schätzwerte für klinisch organüberschreitende Tumoren berechnet. Die PSA-Wert Obergrenze wurde mit > 10 ng/ml angegeben, ohne darüber liegende Werte weiter zu differenzieren (127).

So mussten in dieser Studie von vorneherein 7.3 % der Patienten mit einem klinischen cT3-Tumor ausgeschlossen werden, wodurch das untersuchte Patientenkollektiv verzerrt abgebildet wurde. Dies erklärt auch, dass die Schätzwerte der Version von 2001 gegenüber der von 1997 für niedrigere Tumorstadien höher sind als für fortgeschrittene Tumoren. Des Weiteren lag in der Version von 2001 der mittlere PSA-Wert des untersuchten Patientenkollektivs mit 13.6 ng/dl deutlich höher als die gewählten PSA-Wert-Gruppen und die PSA-Wert-Obergrenze für die Berechnung der Partin-Schätzwerte. Daher waren diese für das untersuchte Patientenkollektiv nicht geeignet.

Die Anwendung der Partin Tables in der Version von 1997 konnten die guten Ergebnisse der Validierungsstudien von Blute (143) und der ursprünglichen Autoren (116) für die Vorhersage *organbegrenzt* und *Lymphknotenbefall* reproduzieren. Die in der ROC-Analyse berechnete Fläche unter der Kurve für die Vorhersage *organbegrenzt* betrug 0.77 (0.76 Blute; 0.73 Partin); die Fläche unter der Kurve für die Vorhersage *Lymphknotenbefall* lag bei 0.87 (0.84 Blute; 0.82 Partin).

Die Vorhersagen für die histologischen Endpunkte *Kapselpenetration* bzw. *Samenblasenbefall* waren schwieriger zu treffen. Die Fläche unter der Kurve der ROC-Analyse lag für die Endpunkte *kapselpenetrierend* bei 0.62 und für *samenblaseninfiltrierend* bei 0.71. Damit waren die Ergebnisse etwas schlechter als in den Studien von Blute et al. (143) und vergleichbar mit denen von Penson et al. (121).

Da die in den Partin Tables benannten definierten Endpunkte zwar gleichzeitig vorliegen können, die Zuordnung zu einem dieser vier histologischen Endpunkte aber alle anderen ausschließt, war es schwierig, eine isolierte Kapselpenetration oder einen isolierten Befall der Samenblasen vorauszusagen. So mussten beispielsweise von den Patienten mit einem pT3b Tumor alle diejenigen ausgeschlossen werden, die einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen. Dadurch verringerte sich die Anzahl der Patienten erheblich, so dass einzelne Patienten mit extremen prädiktiven Werten stärker ins Gewicht fielen. Diese Tatsache könnte die im Vergleich zu der Studie von Blute et al. hier schlechteren Ergebnisse der Vorhersagen in diesem sensiblen Bereich weiter erklären.

Generell müssen bei den Vorrassagen *Kapselpenetration* und *Samenblasenbefall* mehrere Bedingungen erfüllt werden, deren Streubreiten sich addieren, was eine exakte Vorhersage aus rein statistischen Gründen erschwert.

Ein weiteres systematisches Problem der Partin Tables liegt darin begründet, dass die pT4 Tumoren mit den definierten Endpunkten nicht adäquat erfasst werden. Dies kann man daran erkennen, dass die Partin-Vorhersagen für pT4 Tumoren besser sind als für pT3b Tumoren. So werden die Aussagen gerade über den lokalen Tumorstatus in diesem Bereich verzerrt wiedergegeben. Damit zeigt diese Arbeit die Anwendbarkeit der Partin Tables von 1997 für das operierte Patientenkollektiv in Würzburg, mit einer Einschränkung im Bereich der Sicherheit der Voraussagen für die Endpunkte *Kapselpenetration* und *Samenblasenbefall*.

Jedoch können die Partin Tables unter der Beachtung des Patientenkollektivs nicht überall bedenkenlos angewendet werden. Entscheidend für die Anwendbarkeit ist vor allem die Qualität der Erfassung der einzelnen Faktoren, anhand derer die Berechnung der Schätzwerte vorgenommen wird.

Penson et al. zeigten diese Einschränkungen in der Anwendbarkeit der Partin Tables auf. Demnach hängen die Vorhersagewerte von der Institution ab und der Vorhersagewert ist an nicht akademischen Häusern deutlich eingeschränkt (121).

Nach Kelleher et al. sind die Partin Tables als ein stimmiges Modell validiert. Die Autoren schließen hieraus, dass bei einer retrospektiven Anwendung die Qualität der Bestimmung prädiktiver Faktoren mit Hilfe der Partin Tables überprüft und mit internationalem Standard verglichen werden kann (146). Demnach bestätigt die Anwendbarkeit der Partin Tables an der Universität Würzburg eine hohe Qualität und den internationalen Standard bei der Bestimmung der prädiktiven Parameter.

Da der transrektale Ultraschall das klinische Staging signifikant verbessert (s.o.), sollte mit dieser Studie auch überprüft werden, ob dessen Einsatz im klinischen Staging den Vorhersagewert der Partin Tables verbessern kann.

Der TRUS verbessert die Partin-Vorhersagen. (AUC: *organbegrenzt* 0.77/0.82; *Kapselpenetration* 0.62/0.66 *samenblaseninfiltrierend* 0.70/0.67; *Lymphknotenbefall* 0.87/0.88). Die Verschlechterung durch den TRUS bei der Vorhersage *Samenblasenbefall* ist dadurch zu erklären, dass Patienten mit einem mittels TRUS als cT3b klassifizierten Tumor systematisch zu niedrig gewertet werden, da die Partin Tables nur Voraussagen für ein Tumorstadium bis zu cT3a geben. Hier liegt also eine

Verzerrung durch einen systematischen Fehler vor. Da die sonstige Verbesserung jedoch nur in den Streubreiten der Ergebnisse liegt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies aus mathematischer Sicht eine zufällige Verbesserung ist.

Mittlerweile hat sich gezeigt, dass die Partin Tables in der Einschätzung, ob ein in die Lymphknoten metastasiertes Prostatakarzinom vorliegt, kritisch zu hinterfragen sind, da lediglich ein Lymphknotenstaging der Fossae obturatoriae berücksichtigt wird. Verschiedene Studien zeigen, dass bei einer extendierten Lymphadenektomie (Entnahme der Lymphknoten entlang der Fossa obturatoria, parailiakal und entlang der Venae ilicae internae) sich die Anzahl der Lymphknoten insgesamt sowie die der positiven Lymphknoten nahezu verdoppelt (147).

Da im Universitätsklinikum Würzburg die Patienten neben den Fossae obturatoriae auch parailiakal lymphadenektomiert wurden, wurden die Partin-Schätzwerte für den Endpunkt Lymphknotenbefall einmal nur mit der Lymphadenektomie der Fossae obturatoriae und einmal mit der kompletten Lymphadenektomie verglichen.

Die Partin-Schätzwerte stimmten für die komplette Lymphadenektomie geringfügig besser überein. Dies ist dadurch zu erklären, dass Partin die Schätzwerte für einen negativen Lymphknotenstatus zu hoch berechnet hat. Partin wertete in seinem Kollektiv Patienten als *Lymphknoten negativ*, die in Wirklichkeit aber *Lymphknoten positiv* (in der parailiakalen Region) waren und somit meist prognostisch ungünstige prädiktive Faktoren hatten.

Werden diese Patienten jedoch durch eine erweiterte Lymphadenektomie, wie an der Universität Würzburg, als *Lymphknoten positiv* erkannt, sinken die Werte der prädiktiven Faktoren und damit auch die Schätzwerte für die Vorhersage *Lymphknoten negativ*, was die Trennschärfe zwischen der Aussage *Lymphknoten positiv* und *negativ* erhöht. Damit erhöht sich auch die Sensitivität und Spezifität.

5.4 Zusammenfassung

Die prädiktive Aussagekraft des PSA-Werts, des klinischen Stagings und des Gleason-Scores konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Dabei ist die Qualität der Bestimmung und damit der diagnostische Nutzen der einzelnen Faktoren vergleichbar oder besser als

in internationalen Studien beschrieben. Auch die gute Anwendbarkeit der Partin Tables in der Version von 1997 zeigt den internationalen Standard bei der Bestimmung der prädiktiven Faktoren.

Festzustellen ist, dass das klinische Staging mittels DRU absolut unzureichend ist, aber mit dem TRUS signifikant verbessert werden kann.

Ferner zeigt sich, dass die Bestimmung des Gleason-Scores an dem Universitätsklinikum Würzburg eine hohe Reliabilität und Objektivität hat, sowohl präoperativ bei der Biopsie, als auch bei der postoperativen Bewertung der Endhistologie. Die auswärts von niedergelassen Pathologen bestimmten Gleason-Scores liegen dagegen signifikant niedriger als die postoperativ bestimmten. Dies sollte bei der Therapieplanung unbedingt berücksichtigt werden.

Keiner der prädiktiven Faktoren erlaubt für sich allein eine gute Einschätzung des genauen lokalen und systemischen Tumorstatus. Unter Anwendung der Partin Tables in der Version von 1997 lassen sich jedoch Voraussagen darüber treffen, ob ein Prostatakarzinom organbegrenzt ist oder nicht, oder ob ein Lymphknotenbefall vorliegt. Der genaue lokale Tumorstatus konnte auch mit den Partin Tables nicht mit einer hohen Sicherheit vorausgesagt werden.

Die Partin Tables in der Version von 2001 sind für ein tertiäres Zuweisungszentrum wie die urologische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg nicht anwendbar, da sie an Patienten mit mehrheitlich klinisch inapparenten Tumoren erstellt wurden und von vorneherein fortgeschrittenere Stadien nicht abbilden.

Eine höhere Anzahl an Prostatastanzbiopsien ergibt keinen Vorteil im Hinblick auf die Bestimmung des lokalen Tumorstadiums, da mit einer höheren Anzahl an Gewebeentnahmen nicht mehr zweiseitige Tumoren detektiert werden. Bei der Auswertung der Prostatastanzbiopsie werden auch ein etwaiger Kapselbefall, der Status der Perineuralscheiden und des prozentuale Tumorbefall innerhalb eines tumorpositiven Stanzzyinders nur sporadisch und damit nicht auswertbar erfasst.

Diese Angaben sollten unbedingt gemacht werden, wie in den aktuellen Richtlinien gefordert, um die volle Aussagekraft dieses diagnostischen Verfahrens nutzen zu können.

Letztlich konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Kombination von PSA-Wert, TRUS und Gleason-Score zusammen mit den Partin Tables in der Version von 1997 befriedigende Aussagen über die Ausbreitung des Prostatakarzinoms – mit Ausnahme des isolierten Kapselbefalls – erlaubt. Dabei erlaubt die Anwendung der Partin Tables gleichzeitig eine Qualitätssicherung und sollte daher wegen des geringen zeitlichen und finanziellen Aufwands regelmäßig durchgeführt werden. Qualitätssicherung ist Voraussetzung für eine stetige Verbesserung der Patientenversorgung und eine Grundlage für die Durchführung weiterer Studien.

6.1 Literaturangabe

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. 2006.
2. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. 2005. The changing face of prostate cancer 1. *J. Clin. Oncol.* 23:8146-51
3. Rinnab L, Kufer R, Hautmann RE, Volkmer BG, Straub M, Blumstein NM, Gottfried HW. 2005. [Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer] 1. *Urologe A* 44:1262, 1264-70, 1272
4. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berufsverband der Deutschen Urologen. PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatacarcinoms. 2002.
5. Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. 2006. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J. Urol.* 176:439-49
6. Rifkin MD. 1998. Prostate cancer: the diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging. *World J. Urol.* 16:76-80
7. Aus G, Abbou CC, Heidenreich A, Schmid H-P, Van Poppel H. EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2006.
8. Freedland SJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Terris MK. 2003. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 61:736-41
9. Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. 2001. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 166:416-9
10. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, Connelly R, McLeod DG, Moul JW. 2002. Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: impact of prostate-specific antigen testing. *Urology* 60:756-9

11. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. 2000. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population-based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 88:1445-53
12. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. 2003. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE) 1. *J. Urol.* 170:S21-S25
13. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. 2004. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management 1. *J. Clin. Oncol.* 22:2141-9
14. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. 1998. High rates of prostate-specific antigen testing in men with evidence of benign prostatic hyperplasia 1. *Am. J. Med.* 104:517-25
15. Lowe FC, Nagler EA. 2005. Prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: current trends and techniques. *Drugs Today (Barc.)* 41:179-91
16. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. 2000. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur. Urol.* 38:74-8
17. Dahm P. 2006. Evidence-based medicine in prostate cancer: where do we stand in 2006? 1. *Curr. Opin. Urol.* 16:162-7
18. Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H. 2003. [Serum markers for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future markers]. *Urologe A* 42:1172-87
19. Mettlin CJ, Murphy GP. 1998. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 82:249-51
20. Mettlin C. 2000. Impact of screening on prostate cancer rates and trends 1. *Microsc. Res. Tech.* 51:415-8

21. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. 2004. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study
1. *J. Natl. Cancer Inst.* 96:1358-67

22. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G. 2004. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study
1. *Curr. Urol. Rep.* 5:220-5

23. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 2005. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer
1. *JAMA* 293:2095-101

24. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. 2005. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer 1. *N. Engl. J. Med.* 352:1977-84

25. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. 2004. Natural history of early, localized prostate cancer
1. *JAMA* 291:2713-9

26. Hung AY, Levy L, Kuban DA. 2002. Stage T1c prostate cancer: a heterogeneous category with widely varying prognosis. *Cancer J.* 8:440-4

27. Winslow CM, Kosecoff JB, Chassin M, Kanouse DE, Brook RH. 1988. The appropriateness of performing coronary artery bypass surgery
1. *JAMA* 260:505-9

28. Mansson W. 2004. Evidence-based urology--a utopia?
1. *Eur. Urol.* 46:143-6

29. Fowler FJ, Jr., McNaughton CM, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. 2000. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer
1. *JAMA* 283:3217-22

30. Huland H. 1998. [What is the value of radical prostatectomy in lymph node positive prostate carcinoma?]. *Urologe A* 37:138-40

31. Meraney AM, Haese A, Palisaar J, Graefen M, Steuber T, Huland H, Klein EA. 2005. Surgical management of prostate cancer: advances based on a rational approach to the data. *Eur. J. Cancer* 41:888-907
32. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr., Puras-Baez A. 1995. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J. Urol.* 154:424-8
33. Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI. 1999. Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. *Urology* 53:752-6
34. Graefen M, Hammerer P, Michl U, Noldus J, Haese A, Henke RP, Huland E, Huland H. 1998. Incidence of positive surgical margins after biopsy-selected nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology* 51:437-42
35. Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, Erbersdobler A, Henke RP, Michl U, Fernandez S, Huland H. 2001. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J. Urol.* 165:857-63
36. Graefen M, Salomon G, Currlin E, Eichelberg C, Schlomm T, Huland H. 2005. [Selection criteria for the expected management of localised prostate cancer]. *Urologe A* 44:1277-6
37. Huggins C, Hodges CV. 2002. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941
1. *J. Urol.* 168:9-12
38. Brawer MK. 2006. Hormonal therapy for prostate cancer
1. *Rev. Urol.* 8 Suppl 2:S35-S47
39. Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. 2004. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study 1. *Urol. Int.* 72:189-95
40. Van Poppel H. 2001. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out 1. *Eur. Urol.* 39 Suppl 1:10-4

41. Uemura H, Cho M, Hirao Y, Konishi N. 2002. [Clinicopathological significance of neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: whole section analysis]. *Hinyokika Kyo* 48:719-23
42. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, Chin J, Chatterjee S. 2003. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J. Urol.* 170:791-4
43. Sonpavde G, Hutson TE, Berry WR. 2006. Hormone refractory prostate cancer: Management and advances. *Cancer Treat. Rev.* 32:90-100
44. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. 2003. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J. Urol.* 170:1804-7
45. Hittelman AB, Purohit RS, Kane CJ. 2004. Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients. *Curr. Opin. Urol.* 14:163-70
46. Wolman SR, Macoska JA, Micale MA, Sakr WA. 1992. An approach to definition of genetic alterations in prostate cancer
1. *Diagn. Mol. Pathol.* 1:192-9
47. Myers RB, Srivastava S, Oelschlager DK, Grizzle WE. 1994. Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma
1. *J. Natl. Cancer Inst.* 86:1140-5
48. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. 1983. The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? 1. *Prostate* 4:333-44
49. Glynn-Jones E, Harper ME, Goddard L, Eaton CL, Matthews PN, Griffiths K. 1994. Transforming growth factor beta 1 expression in benign and malignant prostatic tumors 1. *Prostate* 25:210-8
50. Brinkmann AO. 2001. Molecular basis of androgen insensitivity
1. *Mol. Cell Endocrinol.* 179:105-9

51. Hammerer P, Huland H. 1989. [Anatomy and sonography of the prostate]
1. *Urologe A* 28:311-6

52. Helpap BG, Bostwick DG, Montironi R. 1995. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An update
1. *Virchows Arch.* 426:425-34

53. Grossfeld GD, Latini DM, Downs T, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. 2002. Is ethnicity an independent predictor of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy? *J. Urol.* 168:2510-5

54. Wingo PA, Tong T, Bolden S. 1995. Cancer statistics, 1995
1. *CA Cancer J. Clin.* 45:8-30

55. Hoffman RM, Harlan LC, Klabunde CN, Gilliland FD, Stephenson RA, Hunt WC, Potosky AL. 2003. Racial differences in initial treatment for clinically localized prostate cancer. Results from the prostate cancer outcomes study. *J. Gen. Intern. Med.* 18:845-53

56. Underwood W, III, Wei J, Rubin MA, Montie JE, Resh J, Sanda MG. 2004. Postprostatectomy cancer-free survival of African Americans is similar to non-African Americans after adjustment for baseline cancer severity. *Urol. Oncol.* 22:20-4

57. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS, Jr. 1995. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada 1. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4:735-41

58. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. 1999. Dietary fat and prostate cancer survival 1. *Cancer Causes Control* 10:245-51

59. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, West DW, Teh CZ, Stamey T. 1995. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada
1. *Am. J. Epidemiol.* 141:732-40

60. Carter BS, Epstein JI, Isaacs WB. 1990. ras gene mutations in human prostate cancer 1. *Cancer Res.* 50:6830-2

61. Edwards SM, Dunsmuir WD, Gillett CE, Lakhani SR, Corbishley C, Young M, Kirby RS, Dearnaley DP, Dowe A, Ardern-Jones A, Kelly J, Spurr N, Barnes DM, Eeles RA. 1998. Immunohistochemical expression of BRCA2 protein and allelic loss at the BRCA2 locus in prostate cancer. CRC/BPG UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators
1. *Int. J. Cancer* 78:1-7

62. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. 2000. Family history and the risk of prostate cancer 1. *Urology* 56:803-6

63. Gronberg H, Damber L, Damber JE. 1996. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study 1. *Cancer* 77:138-43

64. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. 1990. Family history and the risk of prostate cancer 1. *Prostate* 17:337-47

65. Johnson DE, Lanieri JP, Jr., Ayala AG. 1972. Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age 1. *J. Surg. Oncol.* 4:207-16

66. Wilson JM, Kemp IW, Stein GJ. 1984. Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate? 1. *Br. J. Urol.* 56:391-6

67. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA. 1997. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome 1. *J. Clin. Oncol.* 15:1478-80

68. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber JE. 1998. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer
1. *Br. J. Urol.* 82:564-7

69. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. 1997. Sons of men with prostate cancer: their attitudes regarding possible inheritance of prostate cancer, screening, and genetic testing 1. *Urology* 50:360-5

70. Harvei S, Kravdal O. 1997. The importance of marital and socioeconomic status in incidence and survival of prostate cancer. An analysis of complete Norwegian birth cohorts. *Prev. Med.* 26:623-32

71. Denis L, Morton MS, Griffiths K. 1999. Diet and its preventive role in prostatic disease 1. *Eur. Urol.* 35:377-87
72. Hanchette CL, Schwartz GG. 1992. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation 1. *Cancer* 70:2861-9
73. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. 2006. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer 1. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15:203-10
74. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schroder FH, Sakr WA. 2000. Prevention of prostate cancer 1229. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl*50-61
75. Waterbor JW, Bueschen AJ. 1995. Prostate cancer screening (United States) 1. *Cancer Causes Control* 6:267-74
76. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. 1999. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 17:168-72
77. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. 1999. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J. Urol.* 162:293-306
78. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. 1993. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening 1. *JAMA* 270:948-54
79. Cupp MR, Oesterling JE. 1993. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography: their roles in diagnosing early prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.* 68:297-306
80. Oesterling JE. 1993. PSA leads the way for detecting and following prostate cancer 1. *Contemp. Urol.* 5:60-81
81. Narita D, Raica M, Suciuc C, Cimpean A, Anghel A. 2006. Immunohistochemical expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in breast cancer 1. *Folia Histochem. Cytobiol.* 44:165-72

82. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. 1992. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen
1. *J. Urol.* 147:817-21

83. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. 1999. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? 1. *Urology* 54:846-52
84. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. 2004. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter
1. *N. Engl. J. Med.* 350:2239-46

85. Prestigiacomo AF, Chen Z, Stamey TA. 1995. A universal calibrator for prostate specific antigen (PSA) 1. *Scand. J. Clin. Lab Invest Suppl* 221:57-9

86. Aleman M, Karakiewicz PI, Kupelian P, Kattan MW, Graefen M, Cagiannos I, Eastham J, Scardino PT, Huland H, Klein EA. 2003. Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/mL: implications for screening. *Urology* 62:70-4

87. Brawer MK, Stamey TA, Fowler J, Droller M, Messing E, Fair WR. 2001. Perspectives on prostate cancer diagnosis and treatment: a roundtable
1. *Urology* 58:135-40

88. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. 1993. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer 1. *J. Urol.* 150:110-4

89. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. 2004. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy 1. *J. Urol.* 172:S42-S46

90. Pepper RJ, Pati J, Kaisary AV. 2005. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy 1. *BJU. Int.* 95:772-5

91. Beemsterboer PM, Kranse R, de Koning HJ, Habbema JD, Schroder FH. 1999. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam) 1. *Int. J. Cancer* 84:437-41
92. Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. 2005. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur. Urol.* 48:906-10
93. Lee HJ, Kim KG, Lee SE, Byun SS, Hwang SI, Jung SI, Hong SK, Kim SH. 2006. Role of transrectal ultrasonography in the prediction of prostate cancer: artificial neural network analysis. *J. Ultrasound Med.* 25:815-21
94. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. 1994. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography 1. *J. Urol.* 152:1520-5
95. Gustafsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. 1992. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men
1. *J. Urol.* 148:1827-31
96. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. 1996. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project
1. *Cancer* 77:150-9
97. Halpern EJ, Strup SE. 2000. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer
1. *AJR Am. J. Roentgenol.* 174:623-7
98. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. 1990. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial
1. *N. Engl. J. Med.* 323:621-6
99. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. 1997. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of

- carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial 1. *J. Urol.* 157:902-6
100. Ohori M, Kattan MW, Utsunomiya T, Suyama K, Scardino PT, Wheeler TM. 2003. Do palpable stage T1c prostate cancers visible on ultrasound differ from those not visible? 1. *J. Urol.* 169:964-8
 101. Augustin H, Graefen M, Palisaar J, Blonski J, Erbersdobler A, Daghofer F, Huland H, Hammerer PG. 2003. Prognostic significance of visible lesions on transrectal ultrasound in palpable prostate cancers: implications for staging. *J. Clin. Oncol.* 21:2860-8
 102. Ojea CA, Nunez LA, Dominguez FF, Alonso RA, Rodriguez IB, Benavente DJ, Barros Rodriguez JM, Gomez-Gonzalez MC, Gonzalez PA, Otero GM, Nogueira March JL. 2003. [Correlation of the anatomic-pathological staging of radical prostatectomy specimens with the amount of cancer in the preoperative sextant biopsy]. *Actas Urol. Esp.* 27:428-37
 103. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. 1997. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer 1. *Urology* 50:562-6
 104. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. 1988. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread 1. *Am. J. Surg. Pathol.* 12:897-906
 105. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, Ozen H. 2004. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur. Urol.* 45:444-8
 106. Meng MV, Elkin EP, DuChane J, Carroll PR. 2006. Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified. *J. Urol.* 176:63-8
 107. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, Presti JC, Jr. 2003. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. *J. Urol.* 169:2136-41
 108. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, Corvin S, Sievert KD, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP.

2006. MRI-Guided Biopsy of the Prostate Increases Diagnostic Performance in Men with Elevated or Increasing PSA Levels after Previous Negative TRUS Biopsies. *Eur. Urol.*
109. Gleason DF. 1966. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.* 50:125-8
110. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Broering JM, Li YP, Mehta SS, Carroll PR. 2002. Predicting disease recurrence in intermediate and high-risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE. *Urology* 59:560-5
111. Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Flanders SC, Grossfeld GD, Carroll PR. 2001. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases. *J. Urol.* 166:1322-7
112. Ozgur A, Onol FF, Turkeri LN. 2004. Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 36:369-73
113. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. 1998. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:975-80
114. Han M, Snow PB, Epstein JI, Chan TY, Jones KA, Walsh PC, Partin AW. 2000. A neural network predicts progression for men with gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. *Urology* 56:994-9
115. Freedland SJ, Amling CL, Terris MK, Presti JC, Jr., Aronson WJ, Elashoff D, Kane CJ. 2003. Is there a difference in outcome after radical prostatectomy between patients with biopsy Gleason sums 4, 5, and 6? Results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic. Dis.* 6:261-5
116. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. 1997. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update 1. *JAMA* 277:1445-51

117. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Blonski J, Fernandez S, Erbersdobler A, Huland H. 2003. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur. Urol.* 43:6-10

118. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. 2001. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience 1. *Urol. Clin. North Am.* 28:555-65

119. Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA, Bettencourt MC, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. 1997. Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy 1. *Cancer* 79:952-62

120. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. 2000. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer 1. *Urology* 55:572-7

121. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubeck DP, Carroll PR. 2002. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor 1. *J. Urol.* 167:1653-7

122. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Jr., Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. 1995. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer 1229. *Urology* 46:205-12

123. Veltri RW, Miller MC, Partin AW, Poole EC, O'Dowd GJ. 2001. Prediction of prostate carcinoma stage by quantitative biopsy pathology1. *Cancer* 91:2322-8

124. Han M, Snow PB, Brandt JM, Partin AW. 2001. Evaluation of artificial neural networks for the prediction of pathologic stage in prostate carcinoma 1. *Cancer* 91:1661-6

125. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Blonski J, Fernandez S, Erbersdobler A, Huland H. 2003. Can predictive models

- for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur. Urol.* 43:6-10
126. Borque A, Sanz G, Allepuz C, Plaza L, Gil P, Rioja LA. 2001. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study 1. *J. Urol.* 166:1672-8
 127. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. 2001. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium 1. *Urology* 58:843-8
 128. Chun FK, Briganti A, Shariat SF, Graefen M, Montorsi F, Erbersdobler A, Steuber T, Salonia A, Cerrini E, Scattoni V, Friedrich MG, Schlomm T, Haese A, Michl U, Colombo R, Heinzer H, Valiquette L, Rigatti P, Roehrborn CG, Huland H, Karakiewicz PI. 2006. Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU. Int.* 98:329-34
 129. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF, Jr. 1993. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 71:1031-8
 130. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. 1993. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumor. *J. Urol.* 149:779-82
 131. Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. 2004. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urol. Int.* 72:189-95
 132. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. 1999. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer 1. *J. Clin. Oncol.* 17:1499-507
 133. Cornud F, Belin X, Piron D, Chretien Y, Flam T, Casanova JM, Helenon O, Mejean A, Thiounn N, Moreau JF. 1997. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions 1. *Urology* 49:709-15
 134. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. 2000. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection 1. *J. Urol.* 164:388-92

135. [Evaluation of ultrasonography effectiveness in prostate cancer detection]. 2005. *Vestn. Rentgenol. Radiol.*55-8
136. Elabbady AA, Khedr MM. 2006. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur. Urol.* 49:49-53
137. McLean M, Srigley J, Banerjee D, Warde P, Hao Y. 1997. Interobserver variation in prostate cancer Gleason scoring: are there implications for the design of clinical trials and treatment strategies?
1. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 9:222-5
138. Allsbrook WC, Jr., Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. 2001. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist 1. *Hum. Pathol.* 32:81-8
139. Renshaw AA, Schultz D, Cote K, Loffredo M, Ziemba DE, D'Amico AV. 2003. Accurate Gleason grading of prostatic adenocarcinoma in prostate needle biopsies by general pathologists 1. *Arch. Pathol. Lab Med.* 127:1007-8
140. Griffiths DF, Melia J, McWilliam LJ, Ball RY, Grigor K, Harnden P, Jarmulowicz M, Montironi R, Moseley R, Waller M, Moss S, Parkinson MC. 2006. A study of Gleason score interpretation in different groups of UK pathologists; techniques for improving reproducibility
1. *Histopathology* 48:655-62
141. Smith EB, Frierson HF, Jr., Mills SE, Boyd JC, Theodorescu D. 2002. Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the past 10 years: is there evidence for systematic upgrading?
1. *Cancer* 94:2282-7
142. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J. 2005. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon 1. *J. Natl. Cancer Inst.* 97:1248-53
143. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, Montie JE, Pearson JD, Slezak JM, Zincke H. 2000. Validation of Partin tables

- for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer 1. *J. Urol.* 164:1591-5
144. Graefen M, Augustin H, Palisaar J, et al. Who predicts better: A clinican or a nomogram? 2003. *Urol.* 2003; 169 Suppl. Abstr. 1140.
145. Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghofer F, Huland H, Graefen M. 2004. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 171:177-81
146. Kelleher FC, Armstrong J. 2005. A method for assessing accurate application of the Partin Tables in the pre-therapy evaluation of patients with prostate cancer 1. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 17:659-62
147. Heidenreich A, Ohlmann CH. 2005. [The role of pelvic lymphadenectomy in the therapy of prostate and bladder cancer]
1. *Aktuelle Urol.* 36:219-29

6.2 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	= American Joint Committee on Cancer
AUC	= Area under the curve
BPH	= Benigne Prostata Hyperplasie
cT	= klinisches Tumorstadium
Ca	= Karzinom
CI	= Konfidenzintervall
DRU	= digitale rektale Untersuchung
EL	= Evidenzlevel
EK	= Empfehlungsklasse der Deutschen Gesellschaft für Urologie
fPSA	= freies Prostata Spezifisches Antigen
LH-RH	= Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LUTS	= lower urinary tract symptoms
MRT	= Magnetresonanztomographie
MW	= Mittelwert
PIN	= Prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PSA	= Prostata Spezifisches Antigen
pT	= endhistologisches lokales Tumorstadium
pN	= endhistologischer Lymphknotenstatus
ST	= Standardabweichung
RO - Resktion	= Der Tumor wurde vollständig im Gesunden entfernt
R1 - Resektion	= Es finden sich mikroskopische Tumorreste im Körper
ROC	= Receiver Operator Characteristic
RPE	= Radikale Prostatektomie
TNM	= Tumor Nodus Metastasis
TRUS	= Transrektaler Ultraschall
TURP	= Transurethrale Prostatektomie
TVP	= Transvesikale Prostatektomie
Z.n.	= Zustand nach

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn Prof. H. Riedmiller bedanken. Seine Vorlesung, seine herausragende Kompetenz und didaktischen Fähigkeiten weckten mein Interesse an der Urologie und bewogen mich, meine Dissertation in seiner Abteilung zu beginnen.

Dr. med. R. Bonfig danke ich für die Einarbeitung in die Datenbank und die Patientenakten.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. med. E. Gerharz für die Betreuung, die Hilfestellung, die stets konstruktive Kritik und die kollegiale freundschaftliche Zusammenarbeit danken.

Ein ebenso herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. rer. nat. I. Haubitz für ihre herausragende Hilfe in allen statistischen Fragen, sowie ihrer konzeptionellen Unterstützung. Ihrem Engagement und ihrer Erfahrung verdanke ich das nötige adäquate Management mit dieser ausufernden Thematik.

Ein weiteres Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. Ströbel für die Überlassung der Referenzhistologie und die freundliche konzeptionelle Unterstützung bei dieser Arbeit.

Ebenso danke ich meinen Geschwistern und meinen Freunden für die persönliche Unterstützung beim Schreiben dieser Arbeit. Daraus hervorzuheben sind Herr Dr. med. Becher, der mich mit seinen EDV-Kenntnissen, diversen praktischen und konzeptionellen Ratschlägen unterstütz hat, sowie Frau cand. med. Christine Silwedel für das Korrekturlesen der Arbeit.

Lebenslauf

Zur Person:

Name: **Florian Johannes David Seyfried**

Geburtsdatum: 16.06.1979

Geburtsort: Worms

Adresse: Markt 21
06526 Sangerhausen
Deutschland

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Aus- und Weiterbildung:

1989 – 1998 Rudi-Stephan Gymnasium Worms
Abschluss: Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

10/98 – 10/1999 Zivildienst Caritasverband Worms e.V.

10/1999 – 10/2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock

09/2001 Ärztliche Vorprüfung
08/2002 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2002 – 05/2006 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

04/2005 – 03/2006 Praktisches Jahr an der Universität Würzburg
(Urologie, Innere Medizin, Chirurgie)

04/2005 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2006 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2006 – 05/2007 Promotionsstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Seit 12/2006 Assistenzarzt in der Allgemein-/Viszeral- und Gefäßchirurgie (Krankenhaus am Rosarium GmbH)

Würzburg, den 22.11.2007

Florian Seyfried