

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. Christian- Georg Stief

**Wertigkeit der präoperativen Parameter  
für die Vorhersage eines klinisch organbegrenzten Prostatakarzinoms-  
Stellenwert für ein Akutkrankenhaus.  
Eine retrospektive Analyse.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Dmitri Reznikov  
aus Rostow am Don

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P.G. Fabricius

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schilling

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2006

## Inhaltsverzeichnis

<b>Seite</b>	
<b>1.0. Einleitung</b>	5
<b>2.0 Problemstellung</b>	10
<b>3.0 Methoden und Patientengut</b>	12
3.1. retrospektive Analyse	12
3.2 Studiendesign	12
3.3 Aufnahme- und Ausschlusskriterien	13
3.4 Auswertung der Krankenakten	13
3.4.1 Auswertung der berücksichtigten Unterlagen	13
3.4.2 Gezielte Übernahme der Parameter	14
3.5. Statistik	14
<b>4.0 Ergebnisse</b>	15
4.1 Patientengut	15
4.2 Altersverteilung	16
4.3 präoperative Zeitspanne	17
4.4 Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung	18
4.5 Komorbidität	19
4.6 präoperativer PSA- Wert	20
4.7 Prostatavolumen	22
4.8 PSA- Dichte	24
4.9 neoadjuvante Androgendeprivation	26
4.10 Zahl der Stanzten bei der Prostatastanzbiopsie	27
4.11 Auswertung der Prostatastanzen nach dem Grading- System	29
4.12 Auswertung der Prostatastanzbiopsie nach Gleason	30
4.13 Prätherapeutisches Stadium des Primärtumors laut der Biopsiergebnisse	31
4.14 postoperatives Stadium des Primärtumors	32
4.15 postoperatives Grading der Prostatapräparate	34
4.16 Anzahl der ektomierten Lymphknoten	37
4.17 pN- Parameter	39

<b>5.0 Diskussion</b>	
5.1 Probleme der Vorhersage eines lokalbegrenzten Stadiums des Prostatakarzinoms und der postoperativen Prognose vor der radikalen Prostatektomie	40
5.2 Methodendiskussion und Qualität der erfassten Daten	43
5.3 Wertigkeit der patientenbezogenen Faktoren	44
5.4 Präoperative Zeitspanne	47
5.5 Wertigkeit der Beurteilung des Lokalbefundes der Prostata	49
5.5.1 Palpation	49
5.5.2 Bildgebende Verfahren	51
5.5.2.1 Sonographie	51
5.5.2.2 Computertomographie	52
5.5.2.3 Magnetresonanztomographie	53
5.6 Wertigkeit der präoperativen PSA- Werte	54
5.7 Wertigkeit der PSA- Dichte	57
5.8 Einflüsse der neoadjuvanten Therapie	58
5.9 Wertigkeit der Methodik und Technik der Prostatastanzbiopsie	59
5.10 Problematik der histologischen Untersuchung, verschiedene Gradingssysteme	62
5.11 Vorhersage einer regionalen Lymphknotenmetastasierung	66
5.12 Potenzielle zukünftige Prognosefaktoren	69
<b>6.0 Schlussfolgerungen</b>	70
<b>7.0 Zusammenfassung</b>	73
<b>8.0 Literaturverzeichnis</b>	75
Anhang	83

## **1.0 Einleitung.**

Das Prostatakarzinom ist mit ca. 12000 Todesfällen in Deutschland die häufigste Todesursache unter den urogenitalen bösartigen Erkrankungen und 2003 mit ca. 40600 Neufällen das häufigste (ca. 20 % aller Tumoren) Karzinom des Mannes.(12) In den USA ist das Prostatakarzinom der häufigste bösartige Tumor des Mannes (bis zu 180,6 Fälle pro 100000 Afroamerikaner- die höchste Rate der Welt). (44)

Im Bundesland Brandenburg ist die Zahl der neuentdeckten Prostatakarzinome von 962 (2000) auf 1565 (2003) gestiegen. Die Häufigkeit der Neuerkrankungen beträgt 123 pro 100000 Männer.(54) Die Erkrankung ist vor dem 40. Lebensjahr sehr selten, am häufigsten leiden Männer ab 60. Lebensjahr am Prostatakarzinom.

Das Risiko, ein Prostatakarzinom zu bekommen hat zum Teilein genetischer Grund. Ca. 10 Prozent aller Prostatakarzinome entwickeln sich wahrscheinlich über diesen Weg. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist die vererbare Komponente deutlich höher (bis 50%). Bekannt ist, dass die Genome des Chromosoms 1 (Gen RNASEL) dafür mitverantwortlich sein können. (7)

Die Prostatakarzinomzelle wird durch Androgene stimuliert. Über 95% des Testosterons produzieren die Hoden, der Rest wird durch periphere Sekretion und im Cortex der Nebenniere gebildet. In der Nebenniere bildet sich wenig biologisch aktives Dehydroepiandrosteron, welches einen deutlich schwächeren androgenen Effekt auf die Prostata ausüben kann.

Luteinisierendes Hormon (LH) wird durch das hypothalamische Gonadotropin-Releasing- Hormon freigesetzt und aktiviert die Testosteronproduktion in der Leydigzelle. In der Prostatazelle wird Testosteron durch das Enzym 5-Alpha-Reduktase in den intrazellulär biologisch hochaktiven Metaboliten Dihydrotestosteron umgesetzt.

Auch die Ernährung spielt in der Ätiologie des Prostatakarzinoms eine große Rolle. Ein Einfluss erhöhter Fettaufnahme mit der Nahrung wird in mehreren Studien nachgewiesen und zeigt deutliche Ähnlichkeit zum Mamma- und Kolonkarzinom. Ausserdem bestehen Unterschiede zwischen Stadt und Land, sowie eine Inzidenzerhöhung bei Schwermetallexposition. (38)

Mit dem Krebsfrüherkennungsprogramm der gesetzlichen Krankenkassen können Männer ab dem 45. Lebensjahr eine Untersuchung des äußeren Genitale sowie eine rektale Untersuchung einschliesslich einer digitalen Prostatauntersuchung durchführen lassen. Das o.g. Krebsfrüherkennungsprogramm sieht eine routinemäßige PSA-Untersuchung nicht vor. Die Kosten einer PSA- Vorsorgeuntersuchung müssen vom Patienten selbst getragen werden.

In den letzten Jahren können wir zwei Phasen der Diagnostik des Prostatakarzinoms unterscheiden: Prä- PSA-Ära und die Zeit nach der Einführung dieser Methodik in die medizinische Praktik. Das prostataspezifische Antigen gilt als der beste Tumormarker in der Onkologie mit einer Sensivität von ca. 70% und einer Spezifität von ca. 80% ( im Bereich  $>10$  ng/ml). (4)

Die Entwicklung und Einsetzung der PSA-Untersuchung brachte in die Früherkennung des Prostatakarzinoms eine Revolution. Nicht nur die Zahl der früh festgestellten Tumoren nahm deshalb zu, sondern auch die Möglichkeit einer rechtzeitigen kurativen Behandlung und einer postoperativen Kontrolle. Zu den Nachteilen der PSA-Untersuchung gehören u.a. eine nicht genügende Spezifität in der diagnostischen Grauzone (4-10 ng/ml) und mehrere Faktoren (wie z.B. Radfahren, TRUS, Prostatastanzbiopsie, Ejakulation), die zu einer Erhöhung der PSA-Werte führen können. (4) Der PSA-Wert ist auch vom Prostatavolumen und vom Alter abhängig. Bei Vergrößerung der Prostata steigt das PSA an. Je älter der Mann wird, desto höher der PSA-Wert.

Zur besseren Differenzierung zwischen benignen und malignen Prostatatumoren wurde ein PSA-Quotientest eingesetzt. (33) Der Quotient freies PSA und gebundenes PSA (fPSA/tPSA) lässt in der Grauzone, insbesondere bei unauffälligem Tastbefund mit einem Grenzwert von 15% eine deutliche Verbesserung einer Früherkennung des Prostatakarzinoms mit der Erhöhung der Prostatakarzinom- Spezifität des Gesamt- PSA von 20-30% zu. (33)

Zur weiteren Abklärung einer PSA-Erhöhung unterscheidet man auch andere, die so genannten PSA-dynamischen Parameter: PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und PSA-Verdopplungszeit.

Mehrfache Bestimmung des PSA über eine längere Zeit hilft zwischen benignen und malignen Prostataerkrankungen zu differenzieren. Es ist bekannt, dass eine BPH dreizehnmal weniger PSA produziert als ein Prostatakarzinom. Ausserdem zeigt die BPH ein deutlich langsames Wachstum. (10)

Die PSA- Anstiegsgeschwindigkeit definiert als Zunahme des PSA in ng/ml/Jahr.

Sie wird aus drei im Abstand von sechs Monaten bis zu einem Jahr bestimmten Werten beurteilt. Diese Daten können insbesondere bei unauffälliger digitaler rektaler Untersuchung zur Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms herangezogen werden.

Der Nachteil der PSA- Anstiegsgeschwindigkeit liegt darin, dass ein Zeitraum von 2-3 Jahren notwendig ist, um eine differenzialdiagnostische Aussage zu machen. Die PSA- Verdopplungszeit beträgt bei Patienten mit BPH ca.13-15 Jahre, beim Prostatakarzinom, abhängig vom Stadium und Grading, 2-5 Jahre. Voraussetzung für eine zuverlässige Interpretation der PSA- Anstiegsgeschwindigkeit ist die Verwendung gleicher Testsysteme, weil aufgrund der verschiedenen Testverfahren ist eine falsche Aussage möglich ist. Unter anderem kann eine physiologische Schwankung des PSA die oben genannten dynamischen Methoden vortäuschen. In der Literatur wird ein PSA-Einstieg von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität bei 95% als Verdacht auf ein Prostatakarzinom eingestuft.

Eine digital-rektale Palpation ist eine einfache und billige Untersuchungsmethode. Die Bedeutung dieser Untersuchung wird von uns ausgiebig bei der Diskussion erwähnt.

Der transrektale Ultraschall (TRUS) der Prostata ist eine spezifische urologische Sonographie. Mit Hilfe des TRUS lassen sich häufig Ursachen für ein erhöhtes PSA oder für einen suspekten rektalen Tastbefund durch morphologische Bildgebung nachweisen und weiter abklären.(45)

Insbesondere durch die zunehmende Tendenz der PSA-Bestimmung bedarf es der Abklärung von asymptomatischen Patienten, die allein durch eine PSA-Werterhöhung Kandidaten für eine weiterführende Prostatadiagnostik wären. Insbesondere in der Grauzone sind die erhöhten PSA-Werte häufig durch gutartige Veränderungen beeinflusst, sodass eine Unterscheidung zwischen maligner und benigner Ursache aufgrund des PSA-Werts allein nicht möglich ist. Aufgrund der geringen Spezifität wird

die TRUS allein nicht als eine Screeningsmethode, sondern als sehr praktische Hilfe zur Abklärung des Tastbefundes und für die gezielte Prostatastanzbiopsie benutzt.(56)

Der nächste sehr wichtige prognostische Faktor ist das histologische Grading des Tumors. In Europa werden insgesamt drei Grading- Systeme benutzt.

Gradingsystem nach Gleason: beim Gleason- Grading werden die verschiedenen Muster des Wachstums eines Prostatakarzinoms ohne Berücksichtigung der zytologischen Malignitätskriterien beurteilt. Mit fortgeschrittenem Verlust der Histoarchitektur bestimmt man die Entdifferenzierung der Karzinome (von 1+1 bis 5+5 Punkte). Im Vergleich mit dem Wachstumsmuster werden Drüsenform, Drüsengröße, Drüsenabstand, Herdgrenze und Stromainvasion beurteilt.(25)

Zu weiteren wichtigen Gradingssystemen gehören das histologische Grading nach WHO und Mostofi und das histologisch-zytologische Grading des pathologisch/urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. Hier bestimmt man den histologischen Differenzierungsgrad und histologisch/zytologischen Atypiegrad ( G1-GIV WHO und G1a- GIIIb nach pathol.-urol. AK).(35) Auch bei Anwendung gut reproduzierbarer Methoden ist eine Übereinstimmung zwischen Beurteilung der Biopsie und des endgültigen Präparates bestenfalls in 35% der Fälle gegeben.

Der Malignitätsgrad I a - II a zeigt eine deutlich günstigere Prognose als der Malignitätsgrad II b und III.(36)

Zur weiteren Therapieentscheidung ist nicht nur das Alter des Patienten, sondern auch der histologische Differenzierungsgrad, das klinische Stadium, und die PSA-Werte sehr wichtig. Beispielsweise betragen Metastasierungsrate und Mortalität nach 15 Jahren bei einem T1G1-Tumor ca. 9 Prozent und erreichen 66 und 87 Prozent bei einem T1/2 G3-Tumor (abhängig von der Altersgruppe). Ausserdem ist es eindeutig, dass die Komorbidität einen Einfluss auf die prognostizierte Lebenserwartung hat. (18)



## **2.0 Problemstellung.**

Bei der Therapieplanung des Prostatakarzinoms hat die Prognose der Erkrankung einen besonderen Stellenwert.

Da der Erkrankungsgipfel der Prostatakarzinompatienten im 7. Dezennium liegt, ist die Komorbidität neben dem klinischen Stadium sehr wichtig. Mehr als 70 Prozent der Patienten haben verschiedene Nebenerkrankungen, die den weiteren posttherapeutischen Verlauf und die weitere Prognose beeinflussen. Der Benefit der Patienten von einer operativen Behandlung ist dann sehr fraglich. Das Alter und die Komorbidität beeinflussen somit für sich die Prognose des Patienten, unabhängig davon, was der Patient für ein Karzinom hat.

Die prognostischen Faktoren bei Tumorleiden müssen unabhängig, praktikabel und kostengünstig zu ermitteln sein. Insgesamt unterscheidet man drei Kategorien:

1. patientenbezogene,
2. tumorbezogene und
3. therapiebezogene Kategorien (69).

Aus diesen Faktoren lässt sich eine prognostische Aussage definieren.

Die tumorbezogenen prognostischen Faktoren richten sich nach den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik: Prätherapeutisches PSA, Tumorgrading, Zahl der positiven Prostatastanzzylinder, rektaler Tastbefund, TRUS etc. Es existieren mehrere Varianten und Methoden zur Prognosebestimmung. Dabei soll ein organbegrenzt Wachstum, eine extrakapsuläre Ausbreitung, eine Infiltration der Samenblasen oder eine Lymphknotenmetastasierung sowie das rezidivfreie Überleben vorhergesagt werden. Diese Parameter sollen helfen, die weitere Taktik der Behandlung des Prostatakarzinoms zu bestimmen. Die Summe der patienten- und tumorbezogenen Faktoren erlaubt uns, eine therapiebezogene Prognose festzulegen.

Viele Gremien haben sich der Problematik der präoperativen Vorhersage angenommen: Richtlinien des National Cancer Institute of USA, der Deutschen Gesellschaft für Urologie, des European Urology Supplements, der American Association of Urology u.a.

Darüber hinaus haben Arbeitsgruppen mehrere Nomogramme und Tabellen entwickelt, die sich für statistische Aussagen eignen sollen. Diese prognostischen Methoden orientieren sich an den Möglichkeiten und Grenzen der medizinischen und therapeutischen Entwicklung.

Im medizinischen Alltag ist die Problematik der präoperativen Vorhersage in letzter Zeit besonders aktuell. In der folgenden Arbeit werden deshalb Fragen dieser Problematik aufgeworfen und es wird versucht, einen aussagefähigen Weg zur Vorhersage bei der präoperativen Diagnostik zu finden:

1. Welche Daten könnten bei unseren Patienten für eine präoperative Vorhersage eines lokalbegrenzten Prostatakarzinoms wertvoll sein und wären diese Parameter dann ausreichend?
2. Entsprechen die Daten unserer Patienten den Kriterien, die für die Vorhersagemethoden notwendig sind?
3. Können die Parameter der Prognosetabellen in einem Akutkrankenhaus der Regelversorgung und in der urologischen Praxis erhoben werden, bzw. was müsste man ändern, um die Datenlage zu verbessern?
4. Welche zusätzlichen Parameter können in der Zukunft hilfreich sein?

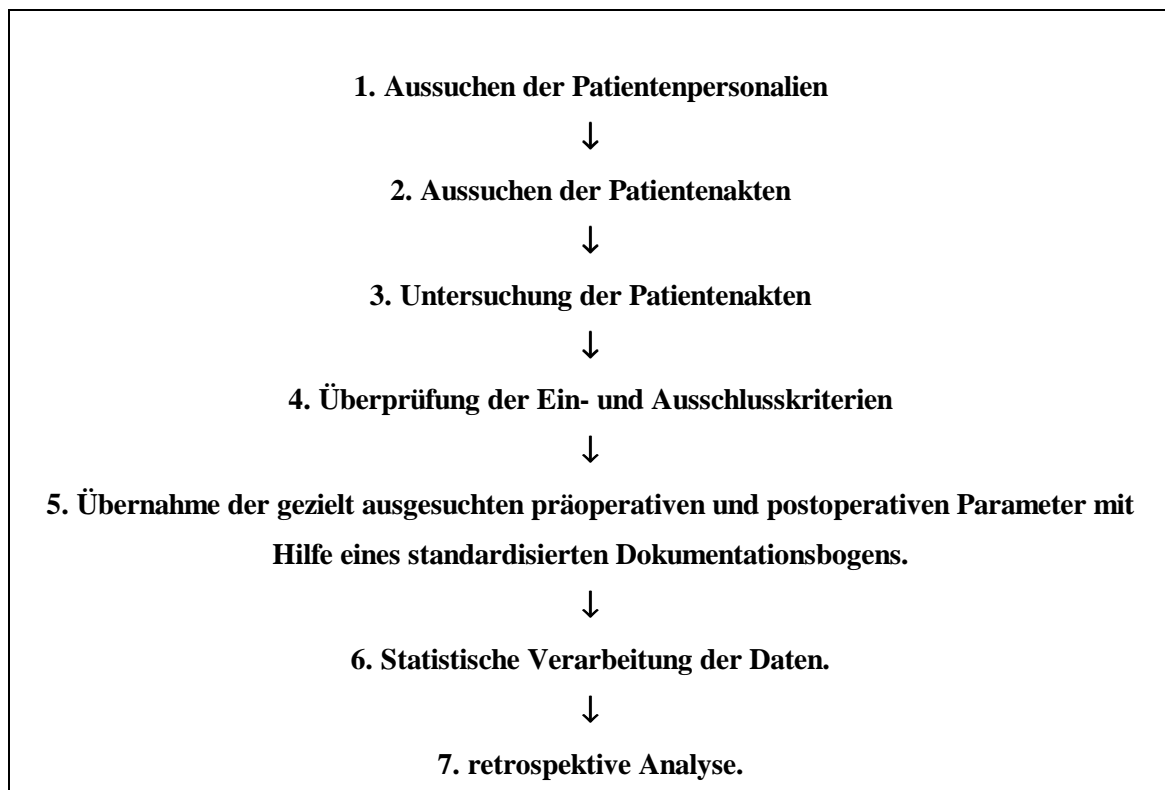
### **3.0 Methoden und Patientengut.**

#### **3.1 Retrospektive Analyse.**

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wertigkeit der klinischen Parameter in der Vorhersage des organbegrenzten Wachstums bei Patienten mit Prostatakarzinom, die unter kurativer Zielsetzung prostatektomiert und/oder regional lymphadenektomiert wurden. Dabei musste insbesondere betrachtet werden, ob man eine prätherapeutische statistische Vorhersage eines fortgeschrittenen Stadiums der o.g. Erkrankung herausfiltern kann und ob die prätherapeutischen Daten für solche Prognose ausreichend wären. Zur Durchführungsmöglichkeit und Akzeptanz der Vorhersagemethoden wurde ein Einblick in die Patientenakten unternommen und die Ergebnisse der durchgeführten klinischen, laborchemischen, apparativen und histologischen Untersuchungen analysiert. Ausserdem wurden Gespräche mit den niedergelassenen Ärzten geführt.

#### **3.2 Studiendesign.**

Die Studie wurde nach folgendem Plan durchgeführt:



### **3.3 Aufnahme- und Ausschlusskriterien.**

In der folgenden Untersuchung wurden die Krankenakten und die Einweisungsbefunde von 213 Patienten untersucht, bei welchen zwischen 1991 und 2002 in der urologischen Klinik des Klinikums Frankfurt an der Oder eine chirurgische Behandlung des Prostatakarzinoms in kurativer Absicht durchgeführt wurde. Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom, einen präoperativen PSA-Wert, eine präoperative klinische Untersuchung, einschließlich einer transrektalen digitalen Untersuchung, eine Histologie des Prostatektomiepräparats und der regionalen Lymphknoten und zum Zeitpunkt der Operation keinen sicheren Anhalt für eine Knochenmetastasierung.

Neben Patienten, die radikal prostatektomiert wurden, schließen wir in unsere Studie die Patienten nach Durchführung nur einer pelvine Lymphadenektomie, bei welchen eine weitere radikale Prostataentfernung aufgrund einer Lymphknotenmetastasierung, der intraoperativen Komplikationen oder des Patientenwunsches nicht erfolgte, ein. Ausschlusskriterien war eine fehlende prätherapeutische PSA-Untersuchung und nicht ausgeschlossene Fernmetastasierung.

### **3.4 Auswertung der Krankenakten.**

#### **3.4.1 Auswertung der berücksichtigten Unterlagen.**

Im Zeitraum von 1991 bis 2002 existierten im Klinikum Frankfurt an der Oder verschiedene Methoden der Datenverarbeitung. Bis 1999 war im Klinikum noch kein zentrales Computerprogramm für die OP-Statistik. Um alle für unser Studium geeigneten Patienten auszusuchen, wurden von uns alle OP-Bücher aus dieser Zeit untersucht, mit dem Zweck, die Patientenpersonalien, die Zeit und die Art der Operation zu erfassen. Nach den Personalien der Patienten suchten wir die Krankenakten aus.

Die Patientenakten von 1991 bis 1995 befand sich auf Mikrofilmen, die von uns vollständig durchgesehen wurden. Die Akten von 1995 bis 2002 wurden archiviert. Alle Patientenakten und die Einweisungsunterlagen der Patienten wurden gründlich

untersucht. Alle Patienten wurden postoperativ über das Tumorstadium informiert und waren mit einer anonymen Verarbeitung ihrer Daten einverstanden.

### **3.4.2. Gezielte Übernahme der Parameter.**

In der Auswertung der berücksichtigten Unterlagen wurden folgende Parameter in Anspruch genommen:

- Personalien, Alter des Patienten zur Zeit der Operation und das Datum der Operation.
- prätherapeutische PSA-Werte.
- Dauer zwischen der histologisch gesicherten Diagnose und der Operation in Wochen.
- Nebenerkrankungen- dafür wurden die Erfassung der Anamnese und präoperativ bestehenden Risikofaktoren sowie Ergebnisse der präoperativ durchgeführten instrumentellen Untersuchungen wie Labordiagnostik, Elektrokardiographie, Belastungs-EKG, Bodyplethysmographie, Röntgen-Thorax und präoperative Fachkonsultationen in Anspruch genommen.
- Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung wurden aus der Beschreibung des Prostataastbefundes bei der Patientenaufnahme übernommen und systematisiert: 0- kein eindeutiger Prostataastbefund, 1- Induration in einem Seitenlappen, 2- Induration in mindestens zwei Prostatalappen, 3- harte, fixierte Prostata.
- Ergebnisse der präoperativen Sonographie, einschliesslich TRUS: hier wurde das Prostatavolumen berücksichtigt.
- PSA-Dichte: der präoperative PSA- Wert wurde durch das Prostatavolumen dividiert (ng/ml/ccm).
- präoperative Androgendeprivation mit verschiedenen Antiandrogenen.

- Zahl der Prostatastanzzylinder- hier wurde die Zahl der entweder von den niedergelassenen Kollegen oder im stationären Bereich in Rahmen der präoperativen Diagnostik entnommenen Prostatastanzzylinder betrachtet.
- Grading des Biopates- Auswertung des Gradings nach den Kriterien des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“.
- Gleason-Score des Biopates – Auswertung der positiven Prostatastanzzylinder nach der Gleason- Methodik. Falls diese nicht vorlag, wurden von uns die Daten retrospektiv mit Hilfe einer Grading- Gleason- Umrechnungstabelle verarbeitet.
- cT-Stadium- prätherapeutische Einschätzung der Tumorausdehnung laut dem Bericht der Pathologen bei der Auswertung der Prostatastanziopsie oder der Prostataaspäne bei Zustand nach TURP.
- pT-Stadium- hier wurde die histologische Untersuchung der ektomierten Prostatapräparate analysiert und nach der 5. Auflage der TNM- Klassifikation systematisiert.
- Gleason-Score des Prostatektomiepräparates.
- Grading des Prostatektomiepräparates- Auswertung des Gradings des Prostatektomiepräparates nach den Kriterien des pathologisch- urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“.
- pN- Stadium- histologische Auswertung der entfernten regionalen Lymphknoten (im Bereich der A. und V. iliaca externa und der Fossa obturatoria) sowie die Anzahl der vom Karzinom befallenen Lymphknoten.

### **3.5 Statistik.**

Alle Daten wurden retrospektiv ermittelt. Mit der Hilfe eines standardisierten Dokumentationsbogen wurden die Daten numerisch verschlüsselt und in computergerechter Form in das Datenprogramm Microsoft- Exel, Version 5.0 eingegeben und ausgewertet.

## **4.0 Ergebnisse.**

### **4.1 Patientengut.**

Bei 213 Patienten wurde im Zeitraum 1991-2002 im Klinikum Frankfurt (Oder) wegen eines Prostatakarzinoms eine regionale pelvine Lymphadenektomie und bei 187 Patienten eine radikale retropubische Prostatavesikulektomie durchgeführt.

Die Patienten, bei denen intraoperativ multiple Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden, oder Patienten, die während der Operation eine Komplikation erlitten oder eine radikale Prostataentfernung nicht wünschten, wurden nicht radikal prostatektomiert.

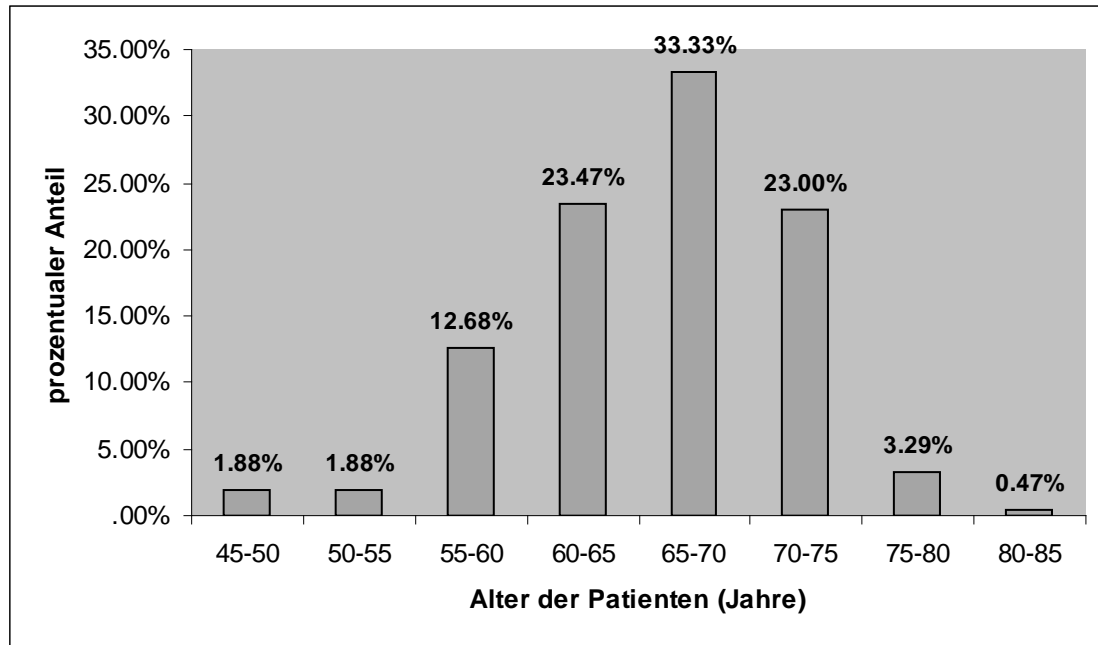
Alle Patienten waren mit kurativer Absicht operiert worden und konnten nach der TNM- Kategorie zugeordnet werden (TNM- Klassifikation der UICC nach der 5. Auflage von 1997).

Alle Patienten wurden vollständig dokumentiert und deshalb berücksichtigt.

Es konnten verschiedene präoperativen Parameter ausgewertet und retrospektiv durchgeführte Untersuchungen beurteilt werden.

## 4.2 Altersverteilung.

Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 66,85 Jahren



**Abb. 1.** Alter der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatovesikulektomie und/oder regionale pelvine Lymphadenektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt wurde.

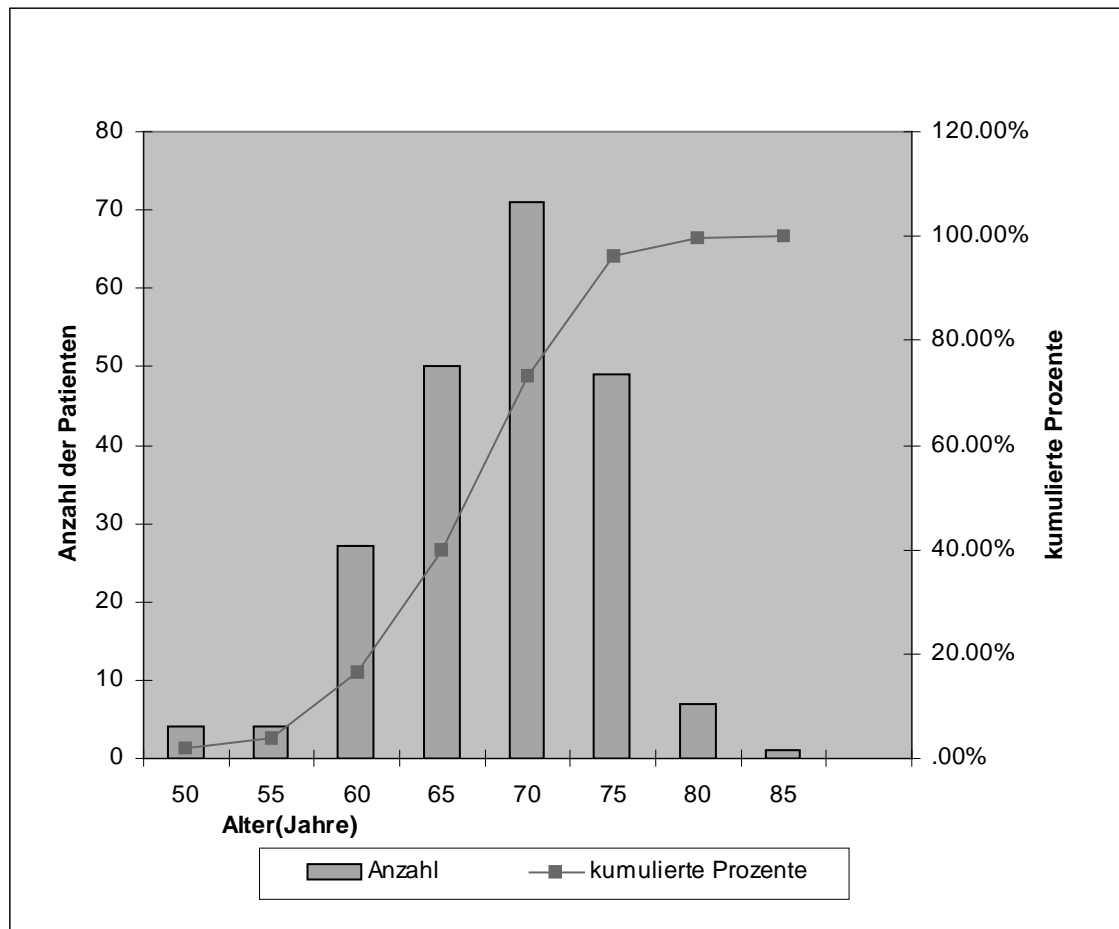
Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahre wurden am häufigsten operiert.

73 % aller Patienten waren bis 70 Jahre, 96 % bis 75 Jahre zum Zeitpunkt der Operation alt. Der Altersgipfel (170 Patienten-79.8%) lag zwischen 60 und 75 Jahren.

Der jüngste Patient war 47 Jahre, der älteste 81 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 66,75 Jahren und einem Median von 66 Jahren. (siehe Abb.2)

Die Operierten kamen meistens aus Frankfurt an der Oder (44%) oder aus dem Landkreis Oder-Spree (34%). Die übrigen Patienten hatten ihren Wohnsitz in anderen Kreisen Ostbrandenburgs und wurden von insgesamt 12 niedergelassenen Urologen eingewiesen.

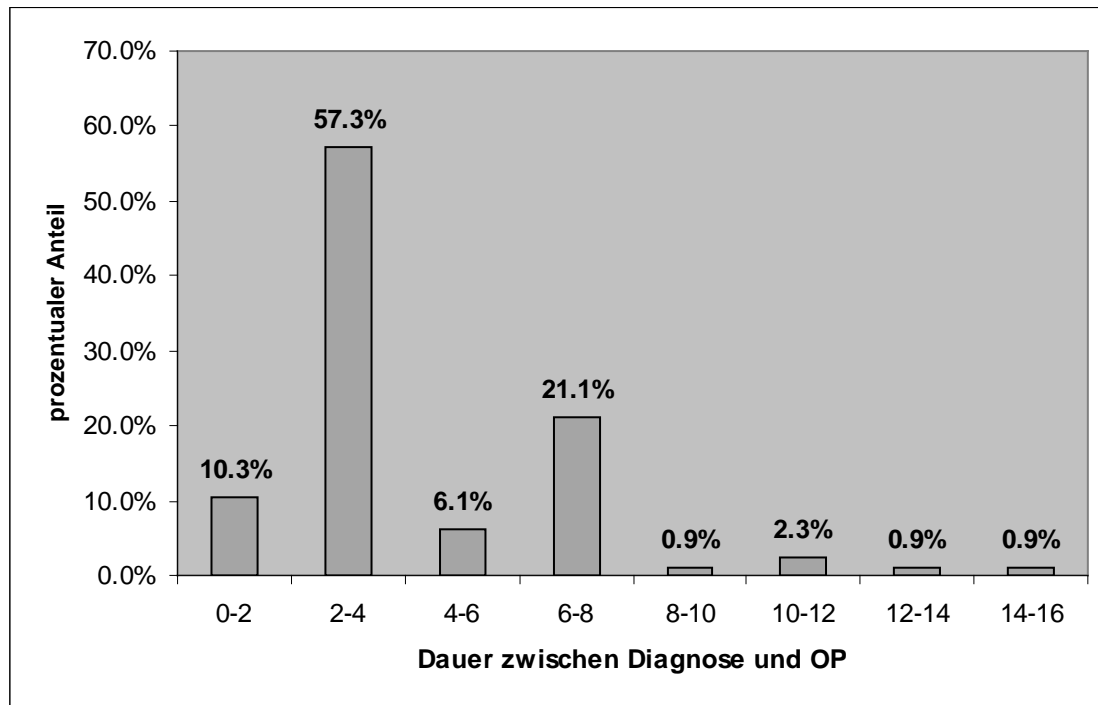




**Abb. 2.** Altersverteilung der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatovesikulektomie und/oder regionale pelvine Lymphadenektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt wurden. Die Häufigkeit ist durch die Integralkurve dokumentiert.

#### 4.3 Präoperative Zeitspanne.

Bei 144 (67,61%) Patienten erfolgte die chirurgische Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach histologischer Diagnosenstellung, die minimale Zeit betrug 2 Wochen, die maximale Zeit 15 Wochen ( bei einem Mittelwert von 4,52 Wochen und einem Median von 8,5 Wochen). (siehe Abb.3)



**Abb. 3.** Prozentuale Verteilung der präoperativen Zeit (in Wochen) von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatovesikulektomie und/oder regionale pelvine Lymphadenektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt wurde.

#### 4.4 Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung.

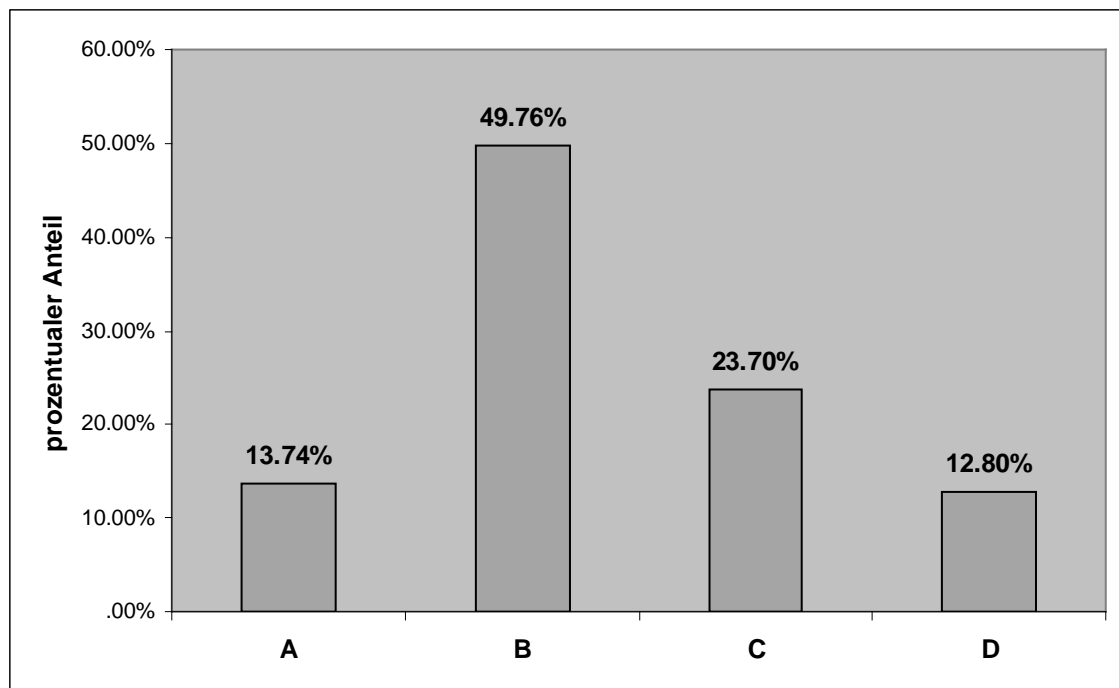
Alle Patienten wurden während der klinischen Untersuchung bei der Aufnahme rektal palpirt. Die rektale Untersuchung wurde von verschiedenen Kollegen der Urologischen Klinik Frankfurt/Oder durchgeführt und die Ergebnisse der Untersuchungen in den Krankenakten fixiert sowie für die Datenverarbeitung erfasst und systematisiert.

Bei 29 Patienten (13,74%) war kein pathologischer Prostatastbefund zu erheben (klinisch T1), bei 105 (49,76%) war eine Induration in einem Prostatalappen nachweisbar (klinisch T2a) und in 23,7% (50 Patienten) zeigte die rektale Palpation Indurationen in beiden Seitenlappen (als T2b interpretiert).

Bei 27 Patienten (12,8%) war eine insgesamt indurierte Prostata ohne Abgrenzung der Kapsel tastbar (T3, ggf. T4). (siehe Tab.1 und Abb.4)

**Tabelle 1.** Ergebnisse der rektalen digitalen Untersuchung der Prostata der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatovesikulektomie und/oder regionale pelvine Lymphadenektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt wurde.

DRU	Anzahl der Patienten	prozentualer Anteil
keine Induration	29	13.74 %
Induration in einem Prostatalappen	105	49,76 %
Indurationen in beiden Seitenlappen	50	23,70 %
knochenharte Prostata	27	12,8 %



**Abb. 4.** Ergebnisse der rektalen digitalen Untersuchung der Prostata von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatovesikulektomie und/oder regionale pelvine Lymphadenektomie aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt wurde. (A= keine Induration, B= Induration in einem Prostatalappen, C= Indurationen in beiden Prostatalappen, D= insgesamt indurierte Prostata ohne Abgrenzung der Kapsel)

#### 4.5 Komorbidität.

Die Patienten unseres Patientengutes hatten folgende Nebenerkrankungen: chronische koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus (Typ I und II), chronische Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, chronischer Harnwegsinfekt, chronische obstruktive Lungenerkrankung und andere verschiedene chronische Krankheiten. (siehe Tab. 2)

**Tabelle 2:** Komordibität der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostataektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

<b>Komordibität</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
chronische KHK	98
Diabetes mellitus	67
chr. Herzinsuffizienz	58
a. Hypertonus	160
chr. Harnwegsinfekt	71
COLD	26
andere Erkrankungen	78

#### 4.6. Präoperativer PSA-Wert.

Bei allen Patienten (n=213) wurde ein präoperativer PSA-Wert ermittelt.

Dafür wurden im Zeitraum 1991-1002 fünf verschiedene PSA- Assays verwendet, die aber alle einen Normalwert bis 4,0 ng/ml hatten. Der Anlass zu PSA-Untersuchung war entweder eine Vorsorgeuntersuchung oder Beschwerden des Patienten.

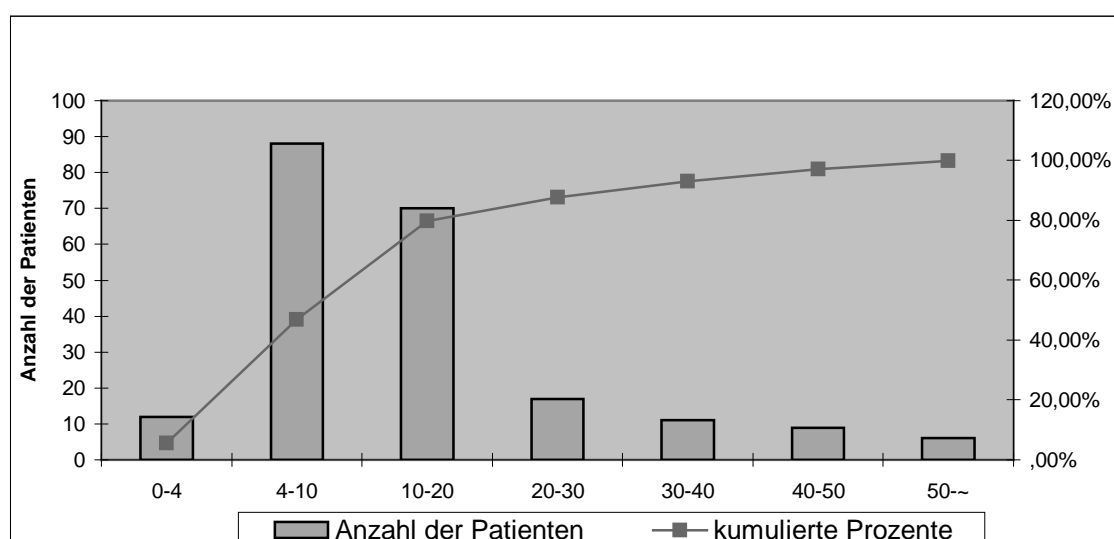
**Tabelle 3:** präoperative PSA-Werte von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostataektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

PSA (ng/ml)	Anzahl der Patienten	kumulierte Prozente
<4	12	5.63%
4-10	88	46.95%
10-20	70	79.81%
20-30	17	87.79%
30-40	11	92.96%
40-50	9	97.18%
>50	6	100.00%

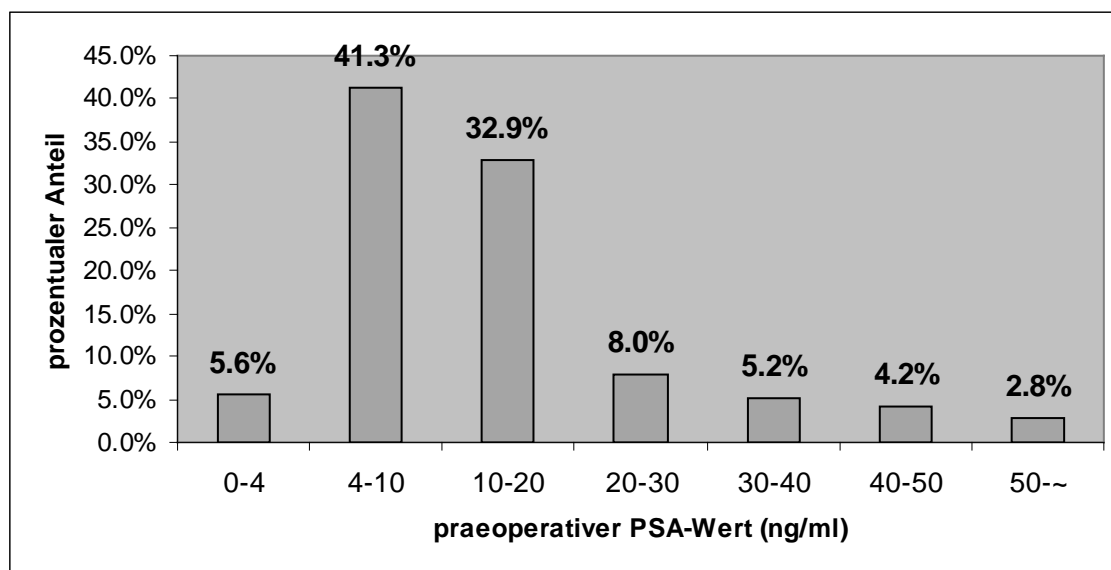
Bei 12 Patienten (5,63%) liess sich ein PSA-Wert unter 4,0 ng/ml nachweisen.

Bei der Mehrzahl des Patientengutes (94,37%) wurde eine PSA-Erhöhung festgestellt:

Bei 41,31% Patienten (n=88) lag der PSA-Wert in der Grauzone (von 4 bis 10 ng/ml), 70 Patienten (32,86%) hatten ein PSA zwischen 10 und 20 ng/ml, in ca. 20 %, (n=43) war die PSA-Konzentration >20 ng/ml. Der niedrigste PSA-Wert lag bei 1,73 ng/ml, der höchste bei 81 ng/ml. (siehe Tab.3, Abb.5, 6)



**Abb. 5.** Dynamische Verteilung des präoperativen PSA-Wertes der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostataektomie und (oder) pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Die Häufigkeit ist durch die Integalkurve dokumentiert.



**Abb. 6.** prozentuale Verteilung der präoperativen PSA-Werte der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und (oder) pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

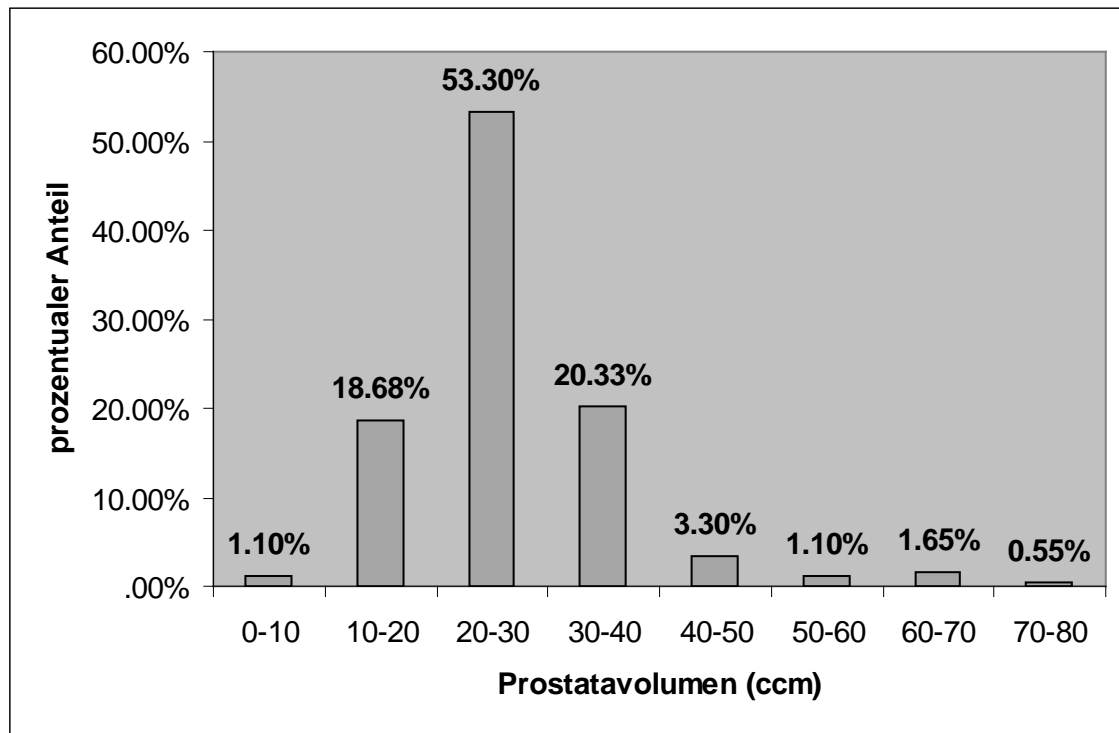
#### 4.7 Prostatavolumen.

Bei der Mehrzahl der Patienten (85,4%,n=182) wurde prätherapeutisch das Prostatavolumen mittels transvesikaler oder transrektaler Sonographie gemessen und in den Krankenakten fixiert (Tab.4)

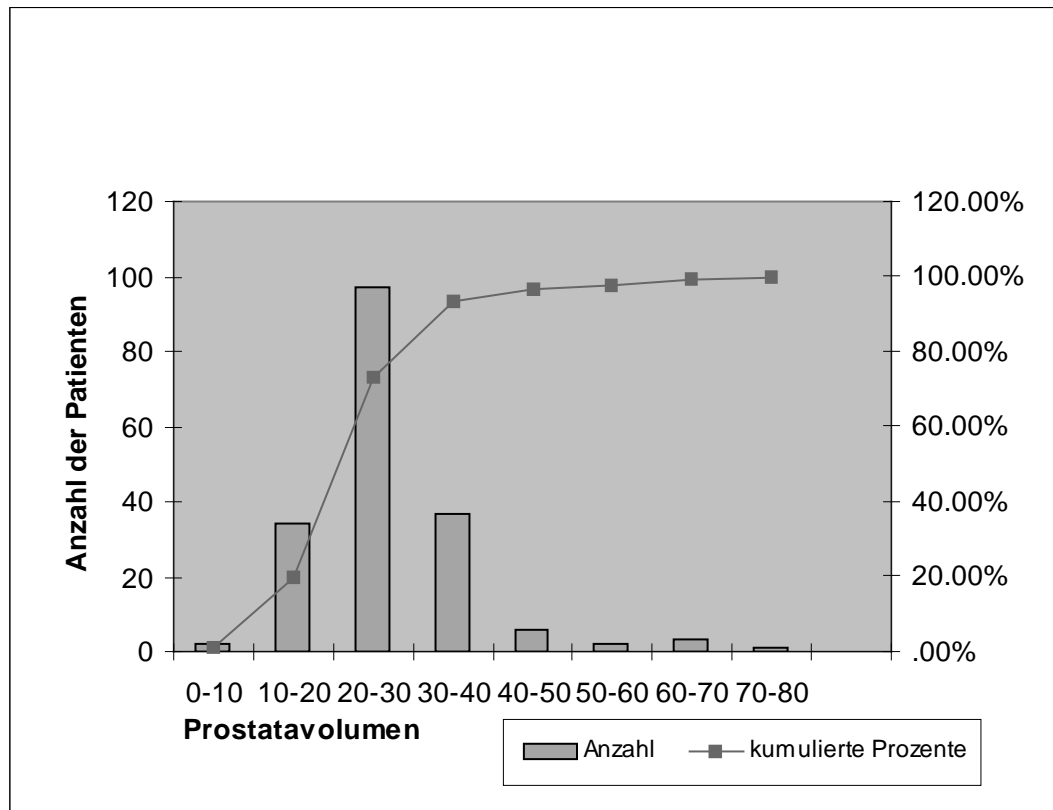
**Tabelle4:** Präoperatives Prostatavolumen (ccm) der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Prostatavolumen	Anzahl	kumulierte Prozente
<10 ccm	2	1.10%
10-20 ccm	34	19.78%
20-30 ccm	97	73.08%
30-40 ccm	37	93.41%
40-50 ccm	6	96.70%
50-60 ccm	2	97.80%
60-70 ccm	3	99.45%
70-80 ccm	1	100.00%

Bei 44 % der Ultraschalluntersuchungen war das Prostatavolumen mittels TRUS ausgemessen, in 56% Fällen erfolgte die Messung mit Hilfe einer transvesikalen Sonographie.



**Abb. 7.** Die prozentuale Verteilung der präoperativen Prostatavolumina (ccm) der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostataektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.



**Abb. 8.** Die dynamische Verteilung der Häufigkeit (Integralkurve) der präoperativen Prostatavolumina (ccm) der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und /oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Die Mehrzahl (73%) der Patienten hatte ein Prostatavolumen bis einschließlich 30 ccm. Das kleinste Prostatavolumen lag bei 10 ccm, das größte bei 127 ccm.(Abb.7 und 8)

#### 4.8. PSA-Dichte.

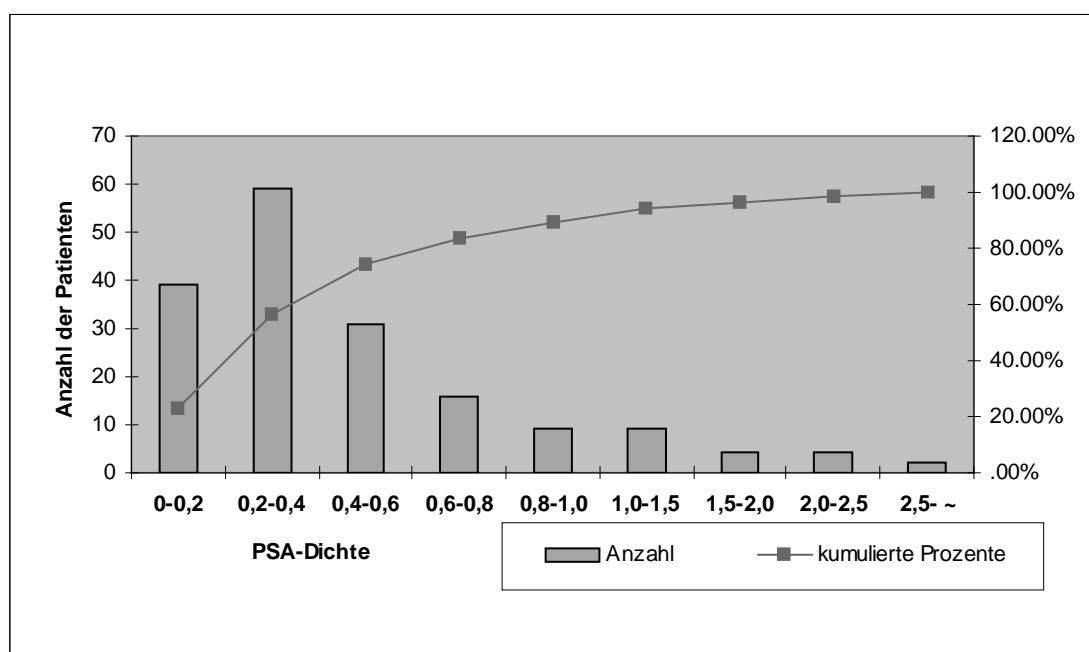
Bei 182 Patienten, bei welchen eine sonographische Messung des Prostatavolumens durchgeführt worden war, wurden von uns PSA-Dichten bestimmt.(Tab. 5)



**Tabelle 5:** PSA-Dichte von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

PSA-Dichte	Anzahl der Patienten	kumulierte Prozente	prozentualer Anteil
<0,2	39	22.54%	22.54%
0,2-0,4	59	56.65%	34.10%
0,4-0,6	31	74.57%	17.92%
0,6-0,8	16	83.82%	9.25%
0,8-1,0	9	89.02%	5.20%
1,0-1,5	9	94.22%	5.20%
1,5-2,0	4	96.53%	2.31%
2,0-2,5	4	98.84%	2.31%
>2,5	2	100.00%	1.16%

Am häufigsten fand sich (74,57%,n=129) eine PSA-Dichte bis 0,4 ng/ml. Der höchste Wert lag bei 3,1 ng/ml/ccm, der niedrigste bei 0,1 ng/ml/ccm, bei einem Mittelwert von 0,42.(Abb9)



**Abb. 9.** Die dynamische Verteilung der PSA-Dichte von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Die Häufigkeit ist durch die Integralkurve dokumentiert.

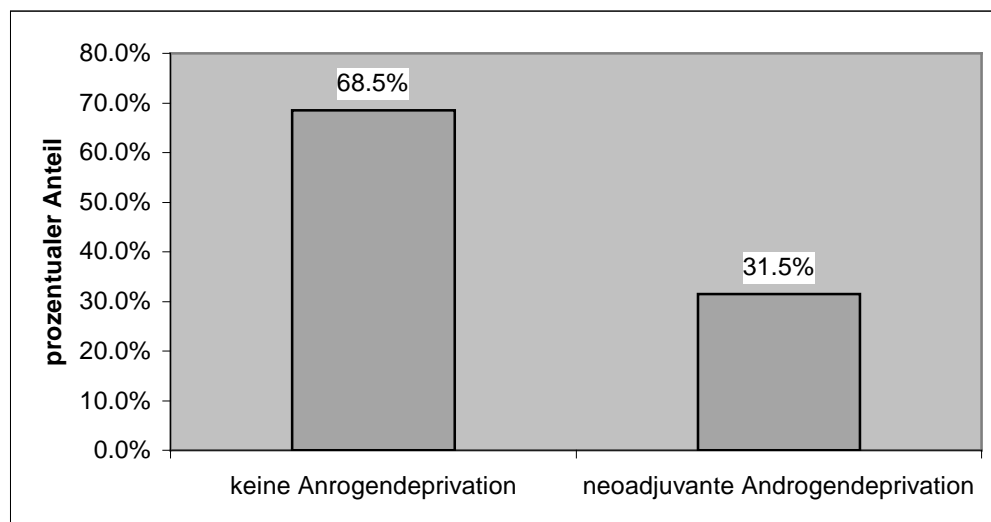
#### 4.9 Neoadjuvante Androgendeprivation.

Nach der histologischen Diagnosestellung wurde von manchen niedergelassenen Urologen im Rahmen einer präoperativen Vorbereitung, bzw. Behandlung, antiandrogene Präparate angesetzt. (31,5%, n=66) In diesem Fall wurde den Patienten verschiedene steroidale und nichtsteroidale Antiandrogene laut der üblichen therapeutischen Schemata verordnet.

Die Behandlungsdauer betrug bei 6 Patienten 3 Wochen, bei 24 4 Wochen. Bei 17 wurde die antiandrogene Therapie 5 Wochen durchgeführt, 19 Kranke bekamen das Präparat 6 Wochen.

Die antiandrogene Therapie erfolgte bis zum Zeitpunkt der Operation und wurde bei Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie abgesetzt.

Somit erhielten 146 Patienten (68,5%) der ausgewerteten Gruppe keine antiandrogene Therapie.(Abb. 10)



**Abb. 10.** Der prozentuale Anteil der präoperativen Androgendeprivation bei Patienten, die aufgrund eines Prostatakarzinoms im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) radikal prostatektomiert und/oder regional lymphadenektomiert wurden.

#### 4.10 Zahl der Stenzen bei Prostatastanzbiopsie

Die Zahl der Gewebeproben, die durch eine Prostatastanzbiopsie gewonnen wurde, ist bei der Auswertung der präoperativen histologischen Untersuchung schriftlich fixiert worden. Alle Prostatastanzzyylinder wurden histologisch untersucht.

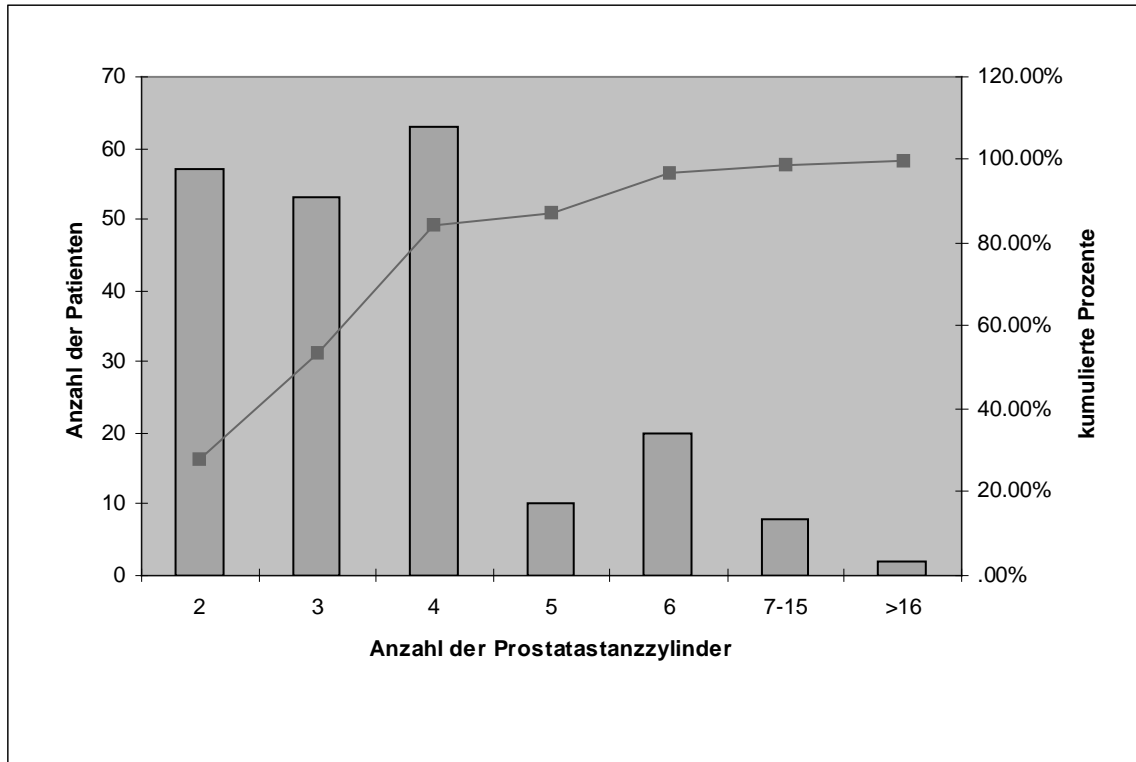
Nur bei sechs Patienten (2,93%) erfolgte die Prostatastanzbiopsie gezielt mit Hilfe einer transrektalen Sonographie.

Bei allen anderen Patienten wurde die Prostatastanz nur unter digitaler rektalen Untersuchung blind entnommen.

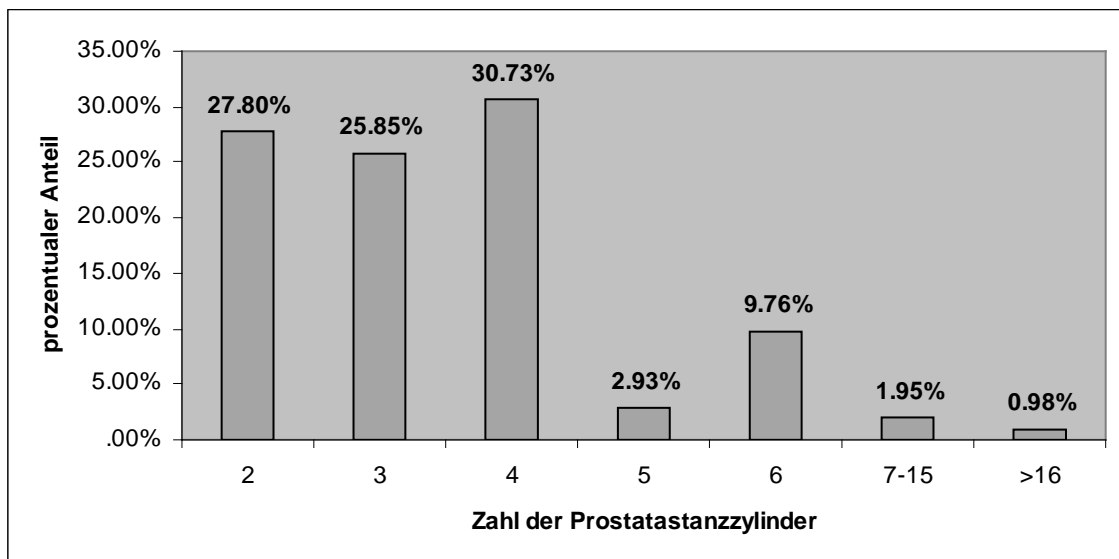
**Tabelle 6:** Die Anzahl der Prostatastanzbiopsien zur Diagnosestellung bei Patienten, die im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie erhielten.

Anzahl der Prostatastanzen	Anzahl der Patienten	kumulierte Prozente
2	57	27.80%
3	53	53.66%
4	63	84.39%
5	10	87.32%
6	20	97.07%
7-15	8	99.02%
>16	2	100.00%

Am häufigsten (84,39%) wurden bis 4 Prostatastanzen für die Untersuchung entnommen. Die höchste Zahl der Stenzen lag bei 18, die minimale bei 2. Der Mittelwert der Prostatastanzzyylinder war 3,68 bei einem Median von 3.(Tab.6, Abb.11 und 12)



**Abb. 11.** Die dynamische Verteilung der Zahl der Prostatastanzzylinder der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Die Häufigkeit ist durch die Integralkurve dokumentiert.



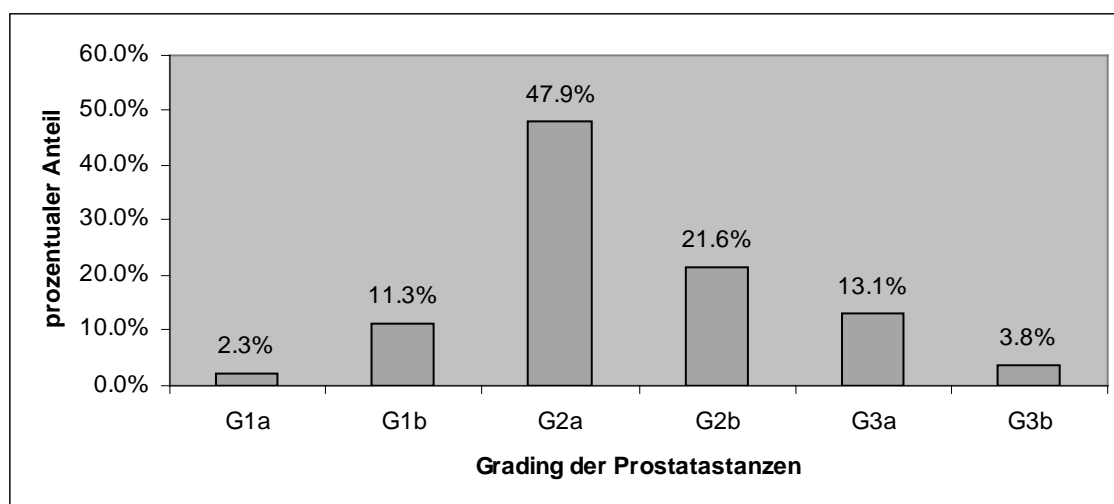
**Abb. 12.** Die prozentuale Verteilung der Zahl der Prostatastanzzylinder der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

#### 4.11 Auswertung der Prostatastanzen nach dem Grading- System.

Zur präoperativen histologischen Beurteilung der Prostatastanzen wurde das Grading (G) des pathologisch/urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ benutzt. Insgesamt wurden die Präparate von 7 verschiedenen Pathologen untersucht und ausgewertet. 13% der Patienten hatten ein G1-, 71% hatten ein G2- und 16% ein G3-Grading.

**Tabelle 7:** Die Verteilung des Gradings des Prostatakarzinoms bei der Prostatastanzbiopsie von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Grading	Anzahl der Patienten	prozentualer Anteil
G1a	5	2.3%
G1b	24	11.3%
G2a	102	47.9%
G2b	46	21.6%
G3a	28	13.1%
G3b	8	3.8%



**Abb. 12.** Die prozentuale Verteilung des Gradings der Prostatastanzpräparate der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

#### 4.12 Auswertung der Prostatastanzbiopsie nach Gleason.

Bei 8 (7%) Patienten, die 2002 operiert wurden, sind die Prostatastanzzyylinder nach Gleason ausgewertet worden. Für die anderen Kranken werteten wir das Gleason-Score der Prostatastanzzyylinder mittels der beigelegten Tabelle aus.

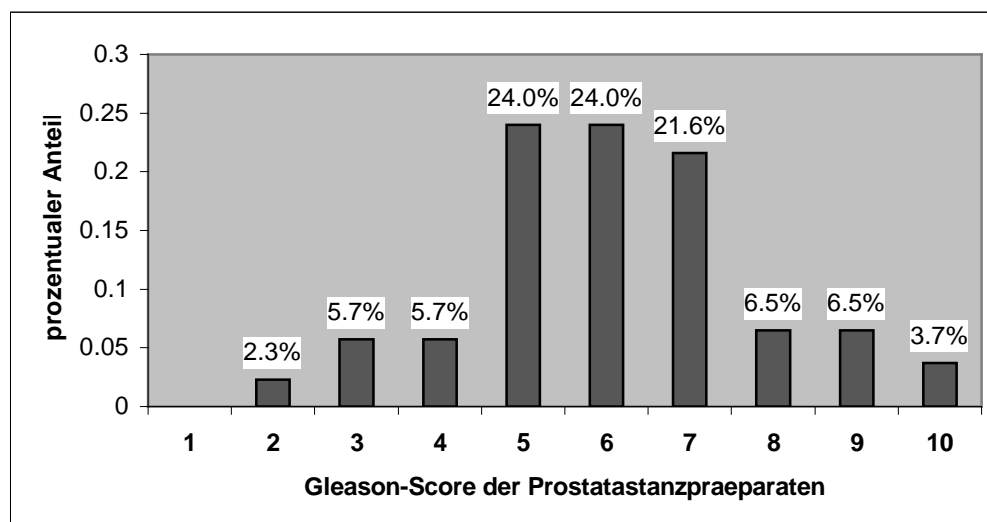
**Tabelle 8:** Äquivalenzen zwischen den Gradingssystemen von Gleason und Pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom. (34)

Gleason Score	Grading des pathologisch/urologischen AK (G)
2	G1a
3,4	G1b
5,6	G2a
7	G2b
8,9	G3a
10	G3b

Bei 65% (n=139) der Patienten wurde die Gleason-Summe bis einschließlich 6 ausgerechnet. Die anderen 35% (n=74) des Patientengutes hatten einen Gleason-Score >7. (Tab.9, Abb.13)

**Tabelle 9:** Verteilung des Gleason-Scores der Histologie der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Gleason-Score	Anzahl	prozentualer Anteil
2	5	2.3%
3	12	5.7%
4	12	5.7%
5	51	24%
6	51	24%
7	46	21.6%
8	14	6.5%
9	14	6.5%
10	8	3.7%



**Abb. 13.** Prozentuale Verteilung des Gleason- Scores der Prostatastanzpräparate von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

#### 4.13 Prätherapeutisches Stadium des Primärtumors laut der Biopsieergebnisse.

Bei der Auswertung der prätherapeutischen Histologie wurden die schriftlichen Befunde der Prostatastanzzyylinder wie sie uns die eingewiesenen Ärzte mitgeteilt hatten, berücksichtigt.

**Tabelle 9:** Verteilung des prätherapeutischen Stadiums des Primärtumors, wie sie aus den histologischen Befunden der Prostatastanzbiopsien von Patienten, die im Zeitraum 1991-2002 wegen eines Prostatakarzinoms mit kurativem Absicht im Klinikum Frankfurt (Oder) operiert wurden, ermittelt worden ist.

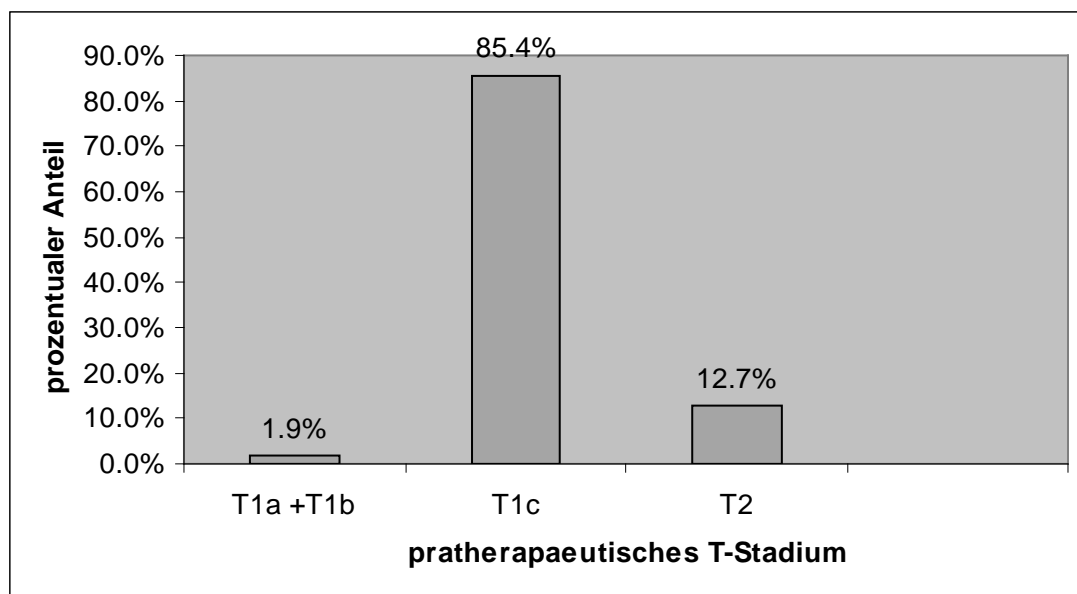
cT-Stadium	Anzahl	prozentualer Anteil
T1a +T1b	4	1.9%
T1c	182	85.4%
T2	27	12,7%

Die Mehrzahl der Patienten (85,4% n=182) hatte ein prätherapeutisches Stadium T1c.(Tab.9) In diesem Fall wurde das entdeckte Prostatakarzinom in den

Prostatastanzen von den untersuchten Pathologen als T1c-Stadium ausgewertet und schriftlich in den Bericht der histologischen Untersuchung eingetragen.

Bei 4 (1,9%) Patienten wurde das Prostatakarzinom bei der Untersuchung der Prostata-späne nach TURP entdeckt (Stadien T1a-b).(Tab.9)

Bei 12,7% der Patienten(n=27) wurden die Prostatastanzen histologisch als T2-Stadium beurteilt. (Tab.9)



**Abb. 14.** prozentuale Verteilung des prätherapeutischen Stadiums des Primärtumors laut den Ergebnissen der Prostatastanziobiopsie von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und/oder eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

#### 4.14 postoperatives Stadium des Primärtumors.

Die postoperative Auswertung der Prostatektomiepräparate von 187 Patienten ist aus Tabelle 10 ersichtlich.

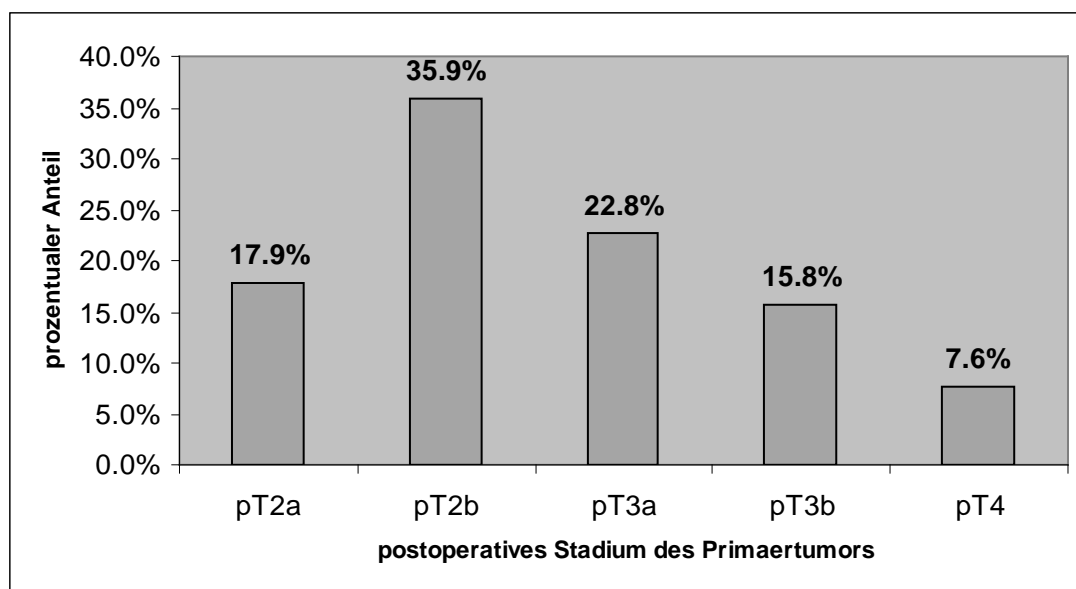


**Tabelle 10:** postoperatives Stadium des Primärtumors von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

P-Stadium	Anzahl der Patienten	prozentualer Anteil
pT2a	33	17,9
pT2b	66	35,9
pT3a	42	22,8
pT3b	29	15,8
pT4	14	7,6

Ein organbegrenzttes Prostatakarzinom war in 54% (pT2a und pT2b-Stadien), in 22,8%(n=42) ist eine extrakapsuläre (pT3a) gefunden worden.

Die postoperativ festgestellte Samenblaseninfiltration wurde in 22,8% der Fälle nachgewiesen. 7,6% Patienten (n=14) hatten ein postoperatives pT4-Stadium.( bei 10 Patienten handelte es sich um eine Harnblasenhalsinfiltration, bei 4 um eine Tumordinfiltration in die Beckenmuskulatur).(Tab.10, Abb.15)



**Abb. 15.** postoperative Verteilung des primären Tumors der Patienten von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie und eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

#### 4.15 Postoperatives Grading der Prostatapräparate.

Die histologische Beurteilung der Prostatektomiepräparate (n=183) erfolgte postoperativ nach der Methodik des pathologisch/urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“.(Tab.11)

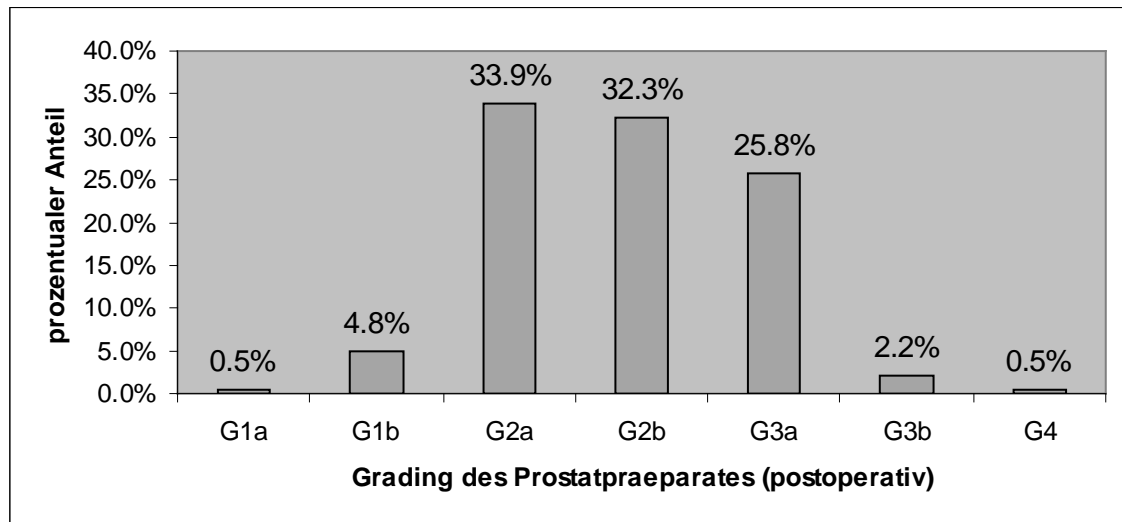
**Tabelle 11:** Postoperatives Grading der Prostatapräparaten nach der Methodik des pathologisch/urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde.

<b>Grading</b>	<b>Anzahl</b>	<b>prozentualer Anteil</b>
G1a	1	0.5%
G1b	9	4.8%
G2a	63	33.9%
G2b	60	32.3%
G3a	48	25.8%
G3b	4	2.2%
G4	1	0.5%

Im vorliegenden Patientengut war ein hoher Anteil von mäßig differenziertem Karzinom (66,2%) zu verzeichnen.

In 28,5 % wurden schlecht bzw. undifferenzierte Tumoren nachgewiesen.

Ein Differenzierungsgrad G1 wurde nur in 5,3% der Fälle gefunden. (Tab.11, Abb.16)



**Abb. 16.** Die postoperative Verteilung des Gradings der Prostatapräparate nach der Methodik des pathologisch/urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde.

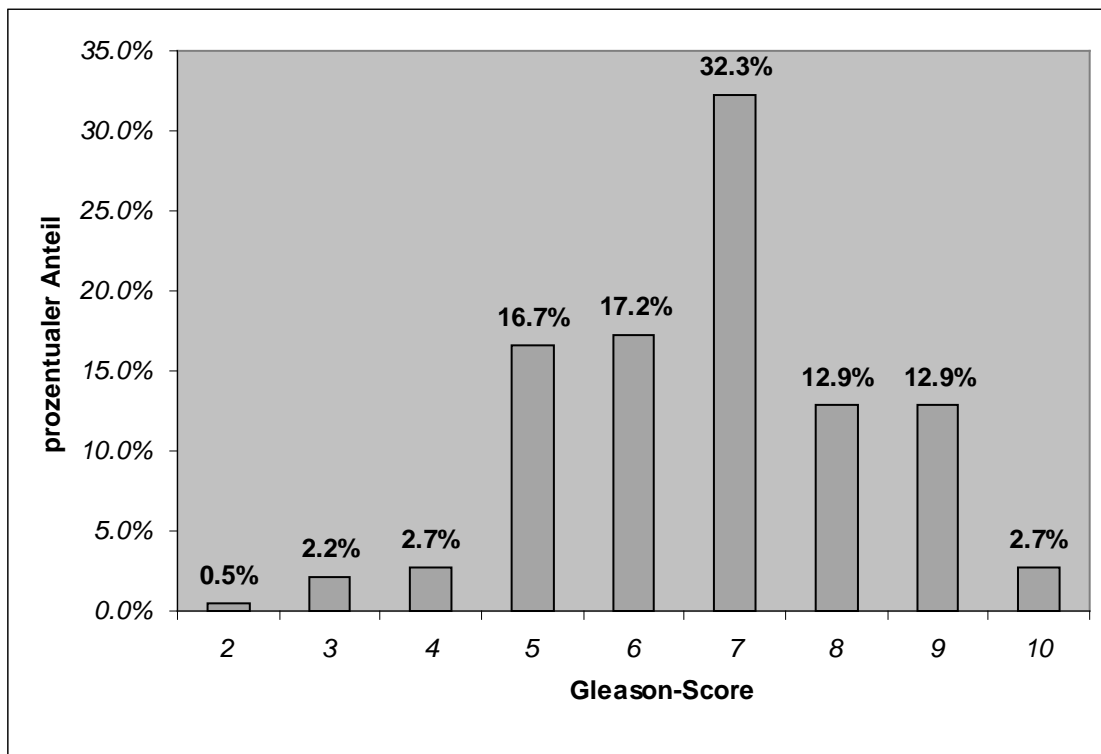
Eine Auswertung nach Gleason wurde bei unserem Patientengut nicht durchgeführt. Es wurde von uns mit der Hilfe der oben vorgelegten Tabelle umgerechnet.

Die Umrechnung des Grading- Systems zu Gleason- Score führte zu den folgenden Ergebnissen: in 39.3% (n=73) ließ sich ein Gleason bis einschließlich 6 nachweisen.

113 Patienten (60,8%) hatten einen eine Gleason-Summe von 7 oder mehr.

**Tabelle 12:** postoperatives Grading der Prostatapräparate nach der Gleason-Methodik von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde.

Gleason-Score	Anzahl	prozentualer Anteil
2	1	0.5%
3	4	2.2%
4	5	2.7%
5	31	16.7%
6	32	17.2%
7	60	32.3%
8	24	12.9%
9	24	12.9%
10	5	2.7%

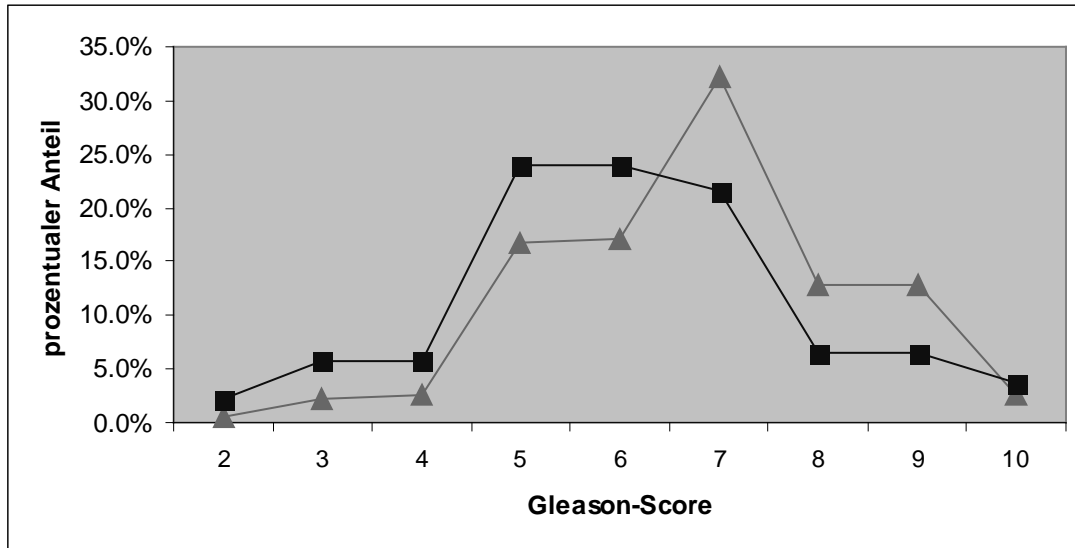


**Abb. 17.** Verteilung der Histologie der Prostatektomiepräparaten nach der Gleason-Methodik der Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde.

Ein Vergleich zwischen der prä- und postoperativen Histologie zeigte, dass präoperativ die Mehrzahl der Patienten die Gleason-Summe von 5 bis 6 hatte.

Bei postoperativer Auswertung ließ sich eine eindeutige Spitze bei 7 feststellen.

Insgesamt hatten die Patienten präoperativ häufiger gut- und mäßig differenzierte Tumoren, bei postoperativen Befunden wurde eindeutig mehr mäßig- und schlecht differenzierte Karzinome festgestellt. (Abb.18)



**Abb. 18.** Vergleichsdiagramme zwischen prä- und postoperativem Gleason- Score von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Die präoperative Histologie ist die Kurve mit Quadraten, die postoperative mit Dreiecken.

#### 4.16 Anzahl der ektomierten Lymphknoten.

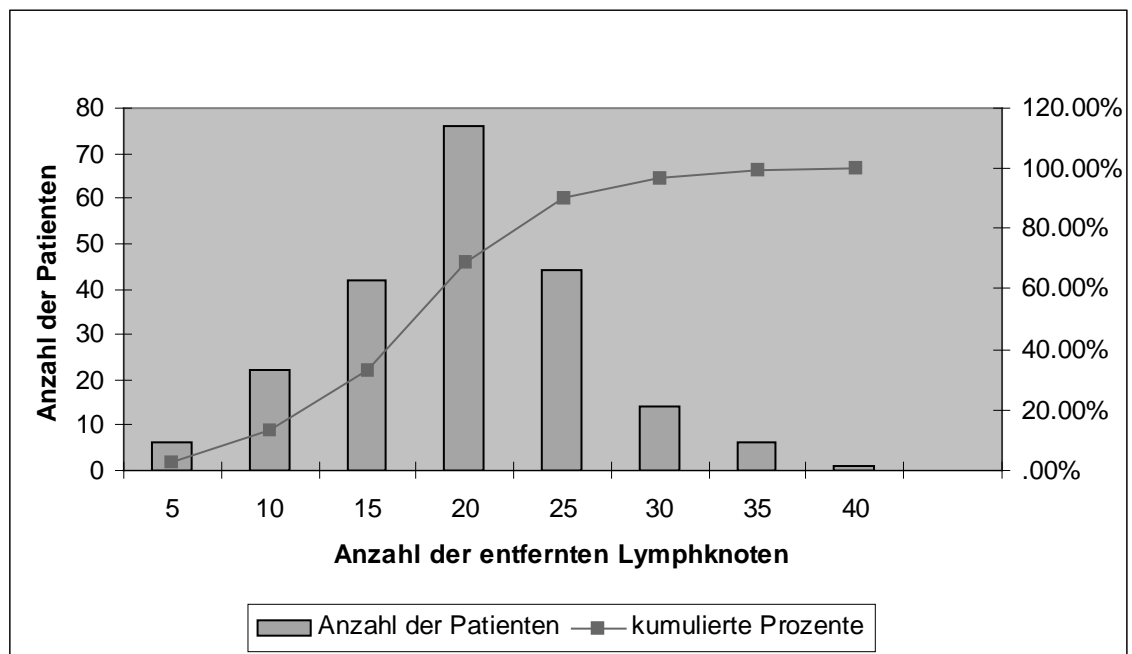
Bei der Patienten unseres Patientengutes wurde eine regionale pelvine Lymphadenektomie nach Standardmethodik (parailiacale Lymphknoten und Entfernung der Lymphknoten aus der Fossa obturatoria bds.) durchgeführt.

Am häufigsten wurden zwischen 15 und 25 Lymphknoten entfernt.(Tab. 13, Abb. 19)

Die minimale Zahl der ektomierten Lymphknoten betrug 4, die maximale war 38 bei einem Mittelwert von 17,81 und Median von 17.

**Tabelle 13:** Anzahl der ektomierten Lymphknoten parailiacal und aus der Fossa obturatoria von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine regionale Lymphadenektomie aufgrund eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms durchgeführt wurde.

von - bis	Anzahl	kumulierte Prozente	prozentualer Anteil
<5	6	2.84%	2.84%
5-10	22	13.27%	10.43%
10-15	42	33.18%	19.91%
15-20	76	69.19%	36.02%
20-25	44	90.05%	20.85%
25-30	14	96.68%	6.64%
30-35	6	99.53%	2.84%
35-40	1	100.00%	0.47%



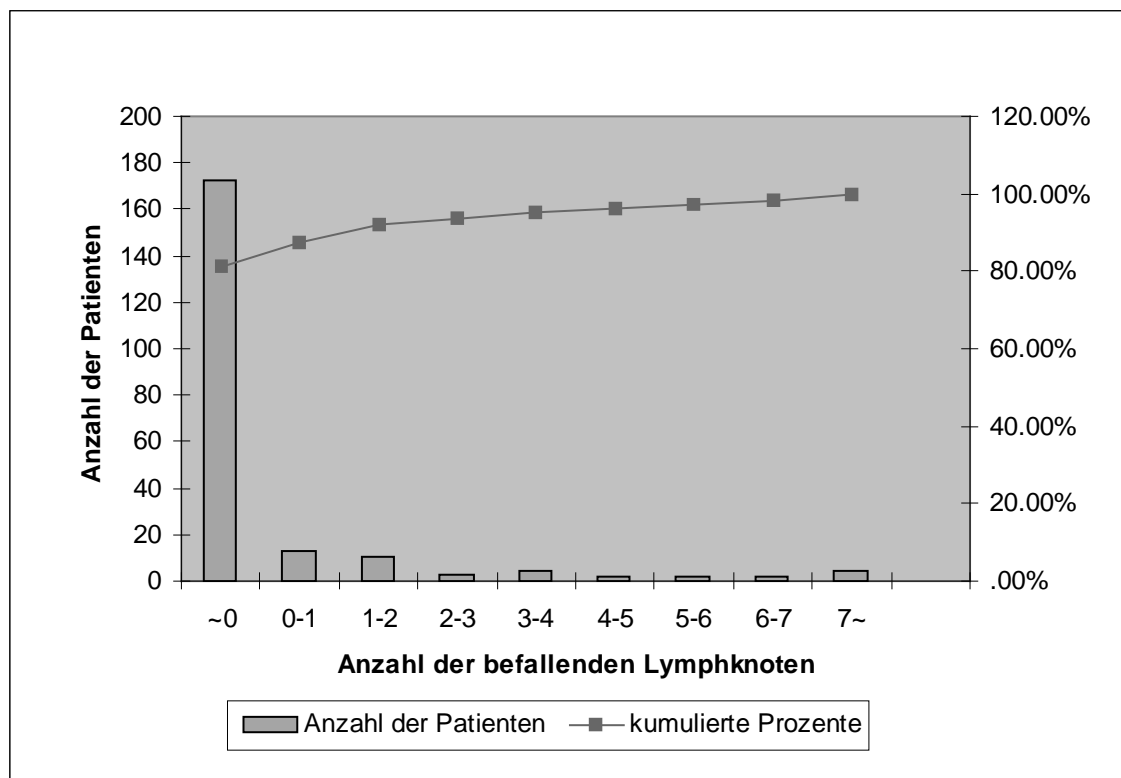
**Abb. 19.** Anzahl und Integralkurve der entfernten Lymphknoten von Patienten, bei welchen im Zeitraum von 1991-2002 im Klinikum Frankfurt(Oder) eine regionale Lymphadenektomie aufgrund eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms durchgeführt wurde.

#### 4.17 pN- Parameter.

Eine histologische Untersuchung der entfernten Lymphknoten nach regionaler Lymphadenektomie ist aus der Abbildung 20 zu ersehen.

Bei 172 Patienten wurde kein metastatischer Befall der Lymphknoten (80,8%) festgestellt, wobei von dieser Gruppe bei 13 Patienten nur eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

In 19,2% (n=41) wurden in den regionalen Lymphknoten die Metastasen eines Prostatakarzinoms nachgewiesen (19,2%). (Abb. 20) Bei 28 Patienten aus dieser Gruppe erfolgte auch eine Prostatovesikulektomie.



**Abb. 20.** Anzahl und Integralprozent der Lymphknotenmetastasen nach einer pelvinen Staging-Lymphadenektomie von Patienten, die im Zeitraum 1991-2002 wegen eines Prostatakarzinoms mit kurativer Absicht im Klinikum Frankfurt (Oder) operiert wurden. Die dynamische Verteilung ist durch die Integralkurve dokumentiert.

## **5.0 Diskussion.**

### **5.1 Probleme der Vorhersage eines organbegrenzten Stadiums des Prostatakarzinoms und der postoperativen Prognose vor der radikalen Prostatektomie.**

Im Rahmen der Therapiefortschritte des Prostatakarzinoms hat auch die Vorhersage eines lokal begrenzten Tumors für die Entscheidung über die optimale Behandlungsmöglichkeit in den letzten Jahren einen festen Stellenwert erhalten. Eine Weiterentwicklung nuklearmedizinischer Methoden macht es jetzt möglich, eine ossäre Metastasierung eines Prostatakarzinoms auszuschließen. Damit wird es wahrscheinlich, dass ein Lokaltumor wirklich ein Lokaltumor ist.

Die radikale Prostatektomie ist ein effektives Therapiekonzept für das organbegrenzte Karzinom. Zinke et al. berichten über tumorspezifische Überlebensrate von 90% nach 10 Jahren und von 82% nach 15 Jahren.(71) In einer weiteren Analyse fand sich eine Überlebensrate von 82% nach 15-35 Jahren.(24) Aufgrund der Ergebnisse mehrerer retrospektiven Studien (3, 24, 71) könnte man die radikale Prostatektomie bei organbegrenztem Stadium als „Gold Standard“ betrachten.

Andere Autoren kommen zu anderen Schlussfolgerungen. Aufgrund ihrer Daten, die ebenfalls aus prospektiven Studien stammen, kann man behaupten, dass eine „Überlegenheit der radikalen Prostatektomie gegenüber den anderen Verfahren bisher nicht existiert“.(16) Schwedische Kollegen empfehlen sogar eine „abwartende Haltung“ beim lokal begrenztem Tumor und stellen den Sinn der aggressiven Therapie in Frage. (2, 40) Diese Studien wurden aber wegen einer nicht korrekten Patientenauswahl oft kritisiert. (51) Diese Kontroversen sind entstanden, weil die Ergebnisse der radikalen Prostatektomie durch das pathologische Stadium beeinflusst wurden. Die prätherapeutische Histologie stimmt mit der Histologie des OP-Präparats nicht immer überein. Außerdem ist die Radikalität des Eingriffs (Absetzungsrän-der) ein wichtiger Prognosefaktor. Operierte Patienten sind deshalb exakter zu analysieren als die Patienten, die gar nicht behandelt wurden („wait & see“) oder Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten.



Das 10-Jahre rezidivfreie Überleben liegt bei pT2R0 zwischen 85-87%. Die Häufigkeit des Tumorrezidivs innerhalb von 10 Jahren beträgt bei T3bR0 40-42%. Eine ganz andere Situation findet sich ab Stadium T3a mit positivem Absetzungsrand (R1) : nur 22% der Patienten sind 10 Jahre rezidivfrei, alle Patienten (100%) mit einem pT3b-Stadium bekommen innerhalb von 7-8 Jahren erneut einen Tumor. (29) Ausserdem ist ein niedrig differenzierter Tumoranteil (Gleasonscore 7 bis 10 im Präparat) ein wichtiger Vorhersageparameter für ein Rezidiv der Erkrankung.(29, 41)

Könnte man bereits prätherapeutisch diese Ergebnisse vorhersagen? Wenn man nur die Patienten operieren will, die auch „geheilt“ werden können, dann zeigen die oben genannten Daten, wie wichtig eine präoperative voraussichtliche Prognose für das Stadium des Prostatakarzinoms ist. Der Grund für unbefriedigende 10- und 15-Überlebensraten ist meistens nicht die Operation selbst beziehungsweise die chirurgische Technik, sondern dass die falschen Patienten operiert werden. (29)

Mehrere Vorhersagemodelle und Nomogramme für eine präoperative Abschätzung des pathologischen Stadiums und der Wahrscheinlichkeit des möglichen Rezidivs wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelt. Diese dienen dazu, die Effektivität der Prostataektomie abzuschätzen. Ausserdem könnte eine Vorhersage des negativen Lymphknotenstatus helfen, auf eine regionale Lymphadenektomie zu verzichten. (18)

Die Vorhersage des organbegrenzten Tumorwachstums ist besonders interessant bei jüngeren Patienten, wenn eine nervenerhaltende Methodik geplant ist.

Die Nomogramme zur Vorhersage stützen sich fast ausschließlich auf den primären PSA-Wert, die Tumordifferenzierung, das klinische Stadium, die Zahl der befallenen Prostatastanzylinder bei der Prostatastanzbiopsie. Es gibt weltweit über 50 solche Nomogramme.

Eine der ersten Vorhersagetabellen wurde von A.Partin et al. 1982 eingeführt. Die Partin-Tabellen gelten als sehr praktikabel und basieren auf Ergebnissen der Tumorhistologie bei der Prostatastanzbiopsie, auf dem präoperativen Prostatastbefund und auf der PSA-Konzentration im Serum. Sie helfen bei der präoperativen Abschätzung des organbegrenzten Tumorwachstums, der Kapselpenetration, der Infiltration in die Samenblasen und bei der Vorhersage einer Lymphknotenmetastasierung. Ihre Vorhersagegenauigkeit wurde auch in mehreren

klinischen Studien überprüft. Diese Tabellen haben inzwischen im medizinischen Alltag einen festen Stellenwert erhalten.(9, 29)

Fast alle Methoden der Vorhersage, einschließlich der Partin-Tabellen, wurden außerhalb Europas entwickelt. Man muss sich fragen, ob diese Modelle, bzw. Nomogramme ohne weiteres für unsere Patienten übernommen werden können. Es ist schon seit mehreren Jahren bekannt, dass das Prostatakarzinom u.a. eine genetische Ursache hat und die Inzidenz der Erkrankung zum Beispiel in Japan und China kaum 50% der Erkrankungsrate in den USA erreicht. Selbst in den Vereinigten Staaten beträgt die Häufigkeit des Prostatakrebses bei Afroamerikanern fast das Doppelte im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen.

Die oben genannten Unterschiede werfen einige Fragen auf: z.B. haben alle Patienten aus den verschiedenen Ländern, bzw. ethnischen Gruppen eine ähnliche Tumorbiologie und ist es überhaupt sinnvoll, statistische Methoden für ein anderes Patientengut zu verallgemeinern?

M. Graefen et al. führten eine Validierungsstudie der präoperativen Kattan und D'Amico- Nomogramme zur Vorhersage des Rezidivrisikos nach einer radikalen Prostataektomie bei Patienten, die in Hamburg operiert wurden, durch. Es wurde nachgewiesen, dass das Kattan- Nomogramm eine „akzeptable“ prädikative Genauigkeit auch für das europäische Patientengut besitzt.(28) Dasselbe betrifft auch die Partin- Tabellen, die in Deutschland auch eine hohe prädikative Genauigkeit ergaben. (28) Laut verschiedener Literaturquellen ist die präoperative Bestimmung des Tumorstadiums bei ca. 70 Prozent der europäischen Patienten mit der Ausnutzung der oben genannten präoperativen Methoden erfolgreich. (30) Auch wenn bereits zur Verfügung stehende Modelle eine hochsignifikante prätherapeutische prognostische Genauigkeit besitzen, ist eine praktische Anwendung für einen konkreten Patienten manchmal schwierig. Auch für die Patienten, die in Frankfurt an der Oder operiert wurden, können natürlich die oben genannten Vorhersagemodellen angewendet werden. Die Vorhersagegenauigkeit bleibt für unser Patientengut, wie das Studien aus verschiedenen Gremien zeigen, genauso ausgesprochen hoch. Das Problem für unsere Patienten ist, dass die Vorhersageparameter exakt den internationalen präoperativen Standards entsprechen müssen, um eine entsprechende prognostische Aussage machen zu dürfen.

Hier wird ein verbessertes Konzept der präoperativ standardisierten Untersuchungsmethoden und ein korrektes präoperatives Staging eine zunehmende Rolle spielen.

## **5.2 Methodendiskussion und Qualität der erfassten Daten.**

Bei der retrospektiven Analyse war die korrekte Erfassung der präoperativen Daten ein besonderes Problem. Es handelt sich dabei u. a. um die PSA-Werte und um die Zahl und Histologie der Prostatastanzylinder. Diese Angaben wurden bei der Einweisung der Patienten durch niedergelassene Urologen mitgeteilt. Während die histologische Untersuchung durch ein genaues Datum definiert war, fehlte bei mehreren Patienten eine genaue Zeitangabe der PSA-Untersuchung. Die PSA-Bestimmung erfolgte in allen Fällen vor der Prostatastanzbiopsie. Es kann also keine genaue Aussage darüber gemacht werden, ob die PSA-Untersuchung eine Woche, ein Monat oder 6 Monate vor der Biopsie durchgeführt wurde. Das beeinflusst natürlich die Vorhersage des Tumorstadiums, wenn die PSA-Untersuchung nicht korrekt vor jeder Operation ermittelt wurde. Wir wissen auch nicht, ob die Patienten informiert wurden, auf Geschlechtsverkehr oder Radfahren zu verzichten, da dadurch der PSA-Wert verfälscht werden kann. Damit ist die Qualität der erfassten Daten nicht homogen gewesen.

Bei mehreren Patienten lagen die OP-Berichte der ambulant durchgeführten Prostatastanzbiopsien nicht vor. Die Zahl der Prostatastanzylinder erfuhren wir in diesen Fällen aus den Protokollen der histologischen Untersuchung, wo die Zahl der untersuchten Postatabiopsien aufgeführt wurde. Die Daten, die die präoperative Tumorphistologie betreffen, wurden in allen Fällen korrekt und vollständig von den Pathologen dokumentiert.

Ein weiteres Problem bei der präoperativen histologischen Untersuchung der Prostatastanzen lag darin, dass bei fast allen Patienten die Auswertung nach der Methodik vom pathologisch/urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ durchgeführt wurde.

Für alle Vorhersagemethoden benötigen wir eine Histologieauswertung nach Gleason, welche wir selbst umrechnen mussten. Das Ergebnis der Gleason-Summe entsprach dann nur näherungsweise dem realen Differenzierungsgrad.

Auch der Gleasonscore selbst wurde nur als die summierende Zahl dargestellt, obwohl wir bei einigen Vorhersagemethoden zwei Angaben brauchen, um eine prognostische Aussage zu machen.

Bei der Abschätzung des klinischen Tumorstadiums wurden von uns die in den Krankenakten schriftlich fixierten Ergebnisse der rektalen digitalen Untersuchung der Prostata ausgewertet, welche retrospektiv nicht bei allen Patienten korrekt zugeordnet werden konnten.

Die Ergebnisse der postoperativen histologischen Untersuchung (Zustand der regionalen Lymphknoten und des Prostatektomiepräparates) wurden ausreichend und vollständig dokumentiert.

Eine neoadjuvante Androgendeprivation wird in den Nomogrammen, die hier zu Diskussion stehen, nicht benötigt. Wir haben diese dennoch erfasst, weil sie von praktischer Relevanz ist.

Bei einer prospektiven Studie gäbe es die hier genannten Probleme sicher nicht, weil man ein standardisiertes Untersuchungsprogramm hätte und dann homogene Daten erhält. Eine retrospektive Studie hat in unserem Fall den Vorteil, einen Einblick in die reale Situation des präoperativen Stagings zu bekommen. Sie ist deshalb praxisnah. Die Indikationsstellung für die radikale chirurgische Behandlung des Prostatakarzinoms, wie sie im Einzugsgebiet unserer Klinik erfolgt, kann man aus diesen retrospektiven Daten nachvollziehen. Wenn die Entscheidung zur Operation eines Patienten in Zukunft verbessert werden muss, dann ist dieses anhand einer retrospektiven Analyse einfacher zu vermitteln.

### **5.3 Wertigkeit der patientenbezogenen Faktoren.**

Das Prostatakarzinom gehört zu den latent wachsenden Tumoren und nur ein Teil der betroffenen Patienten wird ohne Therapie infolge des Karzinoms versterben. Ein Großteil der Patienten stirbt nicht am Tumor selbst, sondern an tumorunabhängigen Erkrankungen. (31, 3)

Mehrere Studien zeigten drei Ergebnisse zu dieser Aussage:

1. Ein klinisch organbegrenzt Karzinom der Prostata ist ein langsam wachsender Tumor mit einer relativ niedrigen tumorbedingten Sterblichkeit innerhalb von zehn Jahren.
2. Der Anteil der Patienten, die an den Folgen des Prostatakarzinoms sterben, ist um so größer, desto jünger die Männer bei der Diagnosestellung sind.
3. Die Rate der tumorbedingten Mortalität korreliert fast exakt mit dem Stadium des Tumors bei der Erstdiagnose. (3)

Eine wichtige Frage bezüglich der chirurgischen Behandlung des Prostatakarzinoms ist, ob der Tumor in lokal begrenztem Stadium lebensbedrohlich ist oder nicht und wie schnell die Progression der Erkrankung ohne Behandlung zu einer Einschränkung der Lebensqualität des Patienten führen könnte.

Eine Analyse von Johanson et al. zeigt die Ergebnisse über eine Zeit von 15 Jahren bezüglich der Verlaufsbeobachtung bei mehr als 600 Patienten mit Prostatakarzinom, die aufgrund des Tumorstadiums oder des Alters nur mit hormoneller Therapie behandelt wurden. Die Hälfte dieser Männer hatte klinisch einen organbegrenzten Tumor. 86% (n=557) der Patienten waren älter als 70 Jahre. Die Autoren beschreiben, dass die Patienten mit einem klinisch lokalbegrenzten Prostatakarzinom und einem mittleren Alter von 72,4 Jahren ein Risiko von 9 bis 10% haben, infolge des Prostatakarzinoms innerhalb von 10 Jahren zu versterben. (40)

Andererseits zeigt die Arbeit von Gronberg et al., die auch in Schweden durchgeführt wurde, wo die radikale Prostatektomie nicht die Therapie der ersten Wahl ist, dass mehr als 55% der Prostatakarzinompatienten infolge des Prostatakrebses sterben. (31) Die beiden Studien können aufgrund des unterschiedlichen Patientengutes nur beschränkt miteinander verglichen werden. Trotzdem ist aufschlussreich, dass im gleichen Land zwei Autoren gegensätzliche Ansichte vertreten.

Ganz anders ist die Situation in den Vereinigten Staaten, wo die aggressive Therapiestrategie üblich ist. Dort sterben 20-30% Patienten tumorbedingt. (71)

Man könnte fragen, ob in Schweden die Patienten ein anderes Prostatakarzinom entwickeln als in den Vereinigten Staaten oder ob die Datenerfassung und Auswertung auch von kommerziellen Faktoren beeinflusst wird.

Die Indikation zur chirurgischen Behandlung muss unserer Meinung nach immer streng gestellt werden. Nur die Patienten, die eine voraussichtliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, können von der radikalen Entfernung der Prostata profitieren. (69) Also, das Patientenalter ist ein sicherer, tumorunabhängiger Prognosefaktor für die Lebenserwartung bei Prostatakarzinompatienten.

73% der Patienten unseres Patientengutes waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als 70 Jahre. Hier steht die Frage zur Diskussion, ob die anderen 27% der Erkrankten, die älter waren, auch ein Benefit von der chirurgischen Behandlung gehabt hätten. Bei dieser Gruppe wäre die Entscheidung für die Operation denkbar, obwohl die durchschnittliche tumorunabhängige Lebenserwartung mit weniger als 10 Jahren ermittelt wurde. (15,43) In diesen Fällen wäre die radikale Prostatektomie ab dem 70. bzw. 72. Lebensjahr bei gutem allgemeinen und körperlichen Zustand und fehlender Komordibität sicher auch eine mögliche Therapie. Entscheidend ist nicht das numerische, sondern das biologische Alter. (69)

Ein anderer, sehr wichtiger Aspekt für die Therapieplanung ist die Komordibität.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden waren 2001 Erkrankungen des Herzkreislaufsystems mit ca. 25% die häufigste Todesursache bei Männern. Andere, wie bösartige Tumoren, Erkrankungen des endokrinen- und Atmungssystems sind ebenfalls häufige Todesursache. (12) Die Patienten nach radikaler Prostatektomie sterben auch häufig durch einen anderen, meistens kolorektalen Tumor. Deshalb empfehlen mehrere niedergelassenen Urologen nach Diagnosestellung des Prostatakarzinoms im Rahmen einer präoperativen Untersuchung nicht nur eine Knochenszintigraphie, sondern auch eine Koloskopie.

Im unserem Krankengut fand sich eine hohe Komordibität (Tab 2): 160 Patienten hatten arterielle Hypertonie, bei 98 Patienten liess sich eine chronische koronare Herzkrankheit, bei 67 ein Diabetes mellitus, bei 58 eine Herzinsuffizienz feststellen.

Diese Erkrankungen können die allgemeine Lebenserwartung stark beeinflussen und sollten bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

#### **5.4 Präoperative Zeitspanne.**

Die prätherapeutische Zeit musste bei unseren Patienten als präoperative Zeit bezeichnet werden, weil 31,5% unseres Patientengutes nach der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms eine neoadjuvante antiandrogene Behandlung erhielten. Ist die Wartezeit vor der radikalen Prostatektomie ein Problem?

Hierzu ist folgendes zu bemerken. Wie wir schon oben zeigten, ist das Prostatakarzinom mit einer Wachstumsfraktion  $<5\%$  ein sehr langsam wachsender Tumor. (31) Dies gilt für verschiedene histologische Varianten dieses Karzinoms. Außerdem haben Patienten in verschiedenem Alter eine unterschiedliche Tumorbilogie, Neoangiogenese und Immunität, welche die Geschwindigkeit des Karzinomwachstums sehr variabel machen können. Dieses wird bei den Patienten prätherapeutisch selten berücksichtigt. Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Autopsien, nach denen in 30- 40% bei 80-jährigen Männern ein Prostatakarzinom gefunden wurde, ohne dass bei diesen Patienten zu Lebenszeit eine klinische Diagnose gestellt wurde. (38) Man kann also zumindest für diesen Tumor ein sehr langsames Wachstum postulieren.

Sicherlich ist die Aggressivität jedes Karzinoms vom Malignitätsgrad abhängig. Die Wahrscheinlichkeit einer schnellen Tumorprogression ist größer, je niedriger differenziert der Tumor ist. Präoperativ kann man den Malignitätsgrad nur schätzungsweise beurteilen, weil zwischen den Prostatastanzen und dem OP-Präparat eine gewisse Diskrepanz zu erwarten ist.

In unserer Arbeit kommen wir deshalb zu diesen Schlussfolgerungen:

1. Insgesamt hatten die Patienten unseres Patientengutes präoperativ häufiger gut- und mäßig differenzierte Tumore. Postoperativ wurde dagegen mehr mäßig- und schlecht differenzierte Karzinome gefunden.(Abb.18)

Ähnliche Ergebnisse finden wir in der Literatur: gemäß der Daten aus den verschiedenen Kliniken werden bei der Prostatastanzbiopsie nur kleine Anteile eines wesentlich grösseren und heterogenen Karzinoms diagnostisch erfasst, wobei beim Grading die endgültige Tumordifferenzierung in der Biopsie wesentlich häufiger unterschätzt wird. (42, 66) Bei schlecht differenziertem Karzinom könnte es zu einer rapiden Tumorexpllosion und Metastasierung kommen und die Operation nach langer Wartezeit sinnlos werden. Aus diesem Grund würden wir allen Patienten unter onkologischem Gesichtspunkt bei organbegrenztem Tumor zur frühzeitigen Operation unabhängig vom prätherapeutischen Befund raten, weil nur das OP-Präparat die Wahrheit ans Licht bringt.

2. Ohne Zweifel ist jedes Tumorleiden für Patienten ein schweres psychologisches Problem, welches die Lebensqualität stark verschlechtert. Eine maximale Wartezeit bis zu 15 Wochen, wie wir bei unseren Patienten beobachtet haben (Abb. 3), ist auch bei einem Prostatakarzinom deshalb eine schwere emotionale Belastung und kann stärkste Depressionen sowie Angstzustände verursachen. Die Patienten sind mit Recht der Meinung, dass sie während der Wartezeit „ohne Behandlung“ sind.

Warum bei 31,5% unserer Kranken eine neoadjuvante Therapie eingeleitet wurde und sie bis zur Operation monatelang warten mussten? Im Zeitraum ab 1991, in dem wir unser Patientengut beobachtet haben, war die radikale Prostatektomie in den neuen Bundesländern eine innovative Behandlungsmethode, welche vor der Wende nur selten durchgeführt wurde. Deshalb existierte sich unter den Ärzten in dieser Zeit aufgrund der mangelhafter Erfahrung Unsicherheit. Die Patienten, die ebenfalls keine ausgiebige Informationsmöglichkeit hatten, brauchten eine längere Entscheidungszeit und wollten nicht „umsonst“ operiert werden. In diesen Fällen wurde eine neoadjuvante antiandrogene Therapie eingeleitet, welche zu diesem Zeitpunkt auch „neu“ war. Außerdem fanden die Pharmafirmen Anfang der neunziger Jahre in der ehemaligen DDR einen neuen Markt und führten ein sehr aggressives Marketing zur Verbreitung der Antiandrogene und LH- RH- Analoga durch, sodass mehrere Kollegen von dieser konservativen Behandlung auch beim organbegrenzten Prostatakarzinom wirklich überzeugt waren.

Zur psychologischen Besonderheit des Prostatakarzinoms kann man sagen, dass es für den Betroffenen ein besonderer Tumor ist, der die Intimsphäre und Sexualität verändern könnte. Bei einer frühzeitigen Operation und korrekter Indikationsstellung ist



eine kurative Therapie sinnvoll und hilft, prätherapeutische Kanzerophobien zu minimieren.

In unserem Patientengut mit einem Alter zwischen 47 und 81 Jahre ist die prätherapeutische Zeit sicherlich zu lang gewesen, obwohl diese Zeit in unserer retrospektiven Analyse nicht für jeden Patienten ausgewertet werden konnte und die Wartezeit bis zur OP nach heutigem Stand des Wissens kein signifikanter prognostischer Faktor für ein organbegrenztet Tumor ist.

Eine ganz andere Situation findet sich zum Beispiel bei Hodenmalignomen, bei denen eine kurze prätherapeutische Zeit einer der wichtigsten Faktoren für eine günstige Prognose ist. Eine sofortige Operation ist bei Verdacht auf einen Hodentumor dringend notwendig.

## **5.5 Wertigkeit der präoperativen Beurteilung des Lokalbefundes der Prostata.**

### **5.5.1 Palpation.**

Die digitale rektale Untersuchung der Prostata gehört zu den Standardmethoden der urologischen Diagnostik. Hierbei kann man feststellen, ob ein pathologischer Tastbefund vorliegt und wenn ja, dann welcher. W. Catalona mit Mitarbeitern sind der Meinung, dass die rektale Palpation eine einfache und billige Untersuchungsmethode ist, mit der bis 50 % aller Karzinome **ab** T2 im dorsolateralem Bereich der peripheren Zone entdeckt werden können. Dabei können Tumoren in der Prostata nur dann erfasst werden, wenn ihr Volumen mindestens 1 ccm beträgt. (15, 13) Ein T1-Tumor kann definitiv nicht getastet werden.

Wenn die Frage eines Prostatakarzinoms geklärt werden soll, sind nur Verhärtungen der Drüse von Bedeutung und wie sie sich zu Ihrer Umgebung verhalten. Bei der Palpation der Prostata kann man eventuell auch eine extrakapsuläre Ausbreitung feststellen, wenn der Tumor dorsolateral liegt. Die Tumoren, die von zentralen, transitionalen oder ventralen Anteilen der Prostata ausgehen, lassen sich bei der Untersuchung mit dem Finger überhaupt nicht nachweisen. Als Faustregel für einen positiven Befund der DRU kann gelten: "Bei einem suspekten Tastbefund steigt das

Risiko eines grossen intrakapsulären Prostatakarzinoms 2-fach, aber einer extrakapsulären Tumorausbreitung (T3) 3- bis 9fach.“ (27) Bei einer suspekten digitalen Palpation kann in 10-15% der Fälle ein Karzinom histologisch bestätigt werden, wenn der PSA-Wert unter 4ng/ml liegt.(25)

Ein organbegrenzt Stadium des Prostatakarzinoms liess sich nach der histologischen Untersuchung der Prostataektomiepräparate bei palpablem organbegrenzt Tumor nur in 48% bestätigen (56) Wenn bei der digitalen rektalen Untersuchung ein Verdacht auf ein nicht mehr organbegrenzt Stadium besteht, fand sich ein pT2-Stadium in nur 13% der Fälle. (56) Das heisst, dass man bei der Untersuchung mit dem Finger mehr oder weniger genau nur fortgeschrittene Tumoren feststellen kann, also in einem Stadium, bei welchem eine radikale Prostatektomie keinen Sinn macht. Beachtlicherweise hatten 13% unseres Patientengutes eine indurierte Prostata ohne deutliche Abgrenzung zur Prostatakapsel. In diesen Fällen hätte man schon präoperativ einen fortgeschrittenen Tumor vermuten können, sodass die Radikalität der chirurgischen Behandlung primär in Frage gestellt wird. Diese Behauptung ist zu diskutieren, weil verschiedene Ärzte auch zu verschiedenen Schlussfolgerungen nach der Palpation kommen können, da die rektale Untersuchung nicht standardisiert ist.

Die Erfahrung des Untersuchers scheint bei der rektalen Palpation eine bedeutende Rolle zu spielen. Patienten, die von verschiedenen Kollegen untersucht worden waren, hatten sehr oft verschiedene Diagnosen, sowohl sehr variable Einschätzungen der lokalen Tumorausdehnung und als auch eine variable Prognose. Man muss sich fragen, wer überhaupt die Patienten, insbesondere in großen Kliniken, aufnimmt und die meisten Untersuchungen durchführt? Sehr oft werden die Patienten vom A.i.P. und jungen Assistenzärzten untersucht, welche sehr oft fehlende Erfahrung haben und den Befund kaum korrekt interpretieren können. Anders gesagt, könnte man sich diese Untersuchung, wenn sie nicht von einem erfahrenen Urologen durchgeführt wurde, sparen? Natürlich nicht. Bei der rektalen Palpation wird die Frage der Operabilität geklärt. Nicht selten sind die Fälle, in denen die Patienten nach der Untersuchung von der Operation abgesetzt wurden, weil das Karzinom klinisch weit fortgeschritten erschien. Deshalb müssen alle Patienten präoperativ vom Operateur rektal untersucht werden. Auch bei unserem Patientengut bleibt die Qualität und die Genauigkeit der Untersuchung offen und kann deshalb bei der Einschätzung des Tumorstadiums kaum helfen.

Somit muss man feststellen, dass die Ergebnisse der rektalen digitalen Untersuchung sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig sind und deshalb für die Einschätzung des organbegrenzten Stadiums nicht herangezogen werden können. Außerdem können andere Erkrankungen der Prostata, wie zum Beispiel eine granulomatöse Prostatitis, Konkremente oder eine BPH eine Induration verursachen.

Fast in allen Tabellen und Nomogrammen zur Abschätzung des Tumorstadiums des Prostatakarzinoms wird u.a. das klinische Stadium berücksichtigt. Das heißt, dass ab T2 dieser Parameter entweder bei der rektalen digitalen Untersuchung, evtl. auch mittels bildgebender Verfahren oder bei Auswertung der Prostatastanzen ermittelt werden kann. Wie wir oben gezeigt haben, bleibt das Ergebnis der Palpation oft sehr ungenau und kann nicht standardisiert oder korrekt eingeordnet werden, sodass für die präoperative Vorhersage andere, genauere Untersuchungsmethoden des lokalen Tumorstadiums in Erwägung gezogen werden müssen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein „günstiger“ oder „ungünstiger“ Tastbefund für Einschätzung des Tumors allein überhaupt nicht genügend ist.

## **5.5.2 Bildgebende Verfahren.**

### **5.5.2.1 Sonographie.**

Für die bessere Beurteilung des lokalen Befundes und des Tumorwachstums können möglicherweise bildgebende Verfahren nützlich sein. Hier handelt es sich in erster Linie um eine transrektale Sonographie, die in der letzten Zeit für die weitere Abklärung des verdächtigen Lokalbefundes der Prostata Standard geworden ist.

Interessant ist die Weiterentwicklung der TRUS und die Nutzung der digitalen Bildverarbeitung. Moderne Geräte lassen eine Beurteilung der Prostatastruktur mit guter Bildqualität zu und dienen außerdem zur Verbesserung der Prostatastanziobiopsie. Es gibt Autoren wie T. Loch, die meinen, dass Tumoren, die mit der rektalen digitalen Untersuchung aufgrund der oben genannten anatomischen Lage und Größe nicht zu tasten sind, mit der Sonographie dargestellt werden können. (45) Allerdings beschreibt

Rifkin et al. 1990 für die Vorhersage eines organbegrenzten Prostatakarzinoms für die TRUS eine Spezifität von 46% und Sensitivität von 66%. (53) Seitdem sind Geräte mit deutlich besserer Auflösungsmöglichkeit und Bildverarbeitung im Handel, sodass die Beurteilung der Prostatastruktur sehr viel leichter geworden ist. Erstaunlich ist noch eine Publikation von T. Loch, der eine zunehmende Aussagefähigkeit der modernen TRUS -Geräte für das präoperative Staging für möglich hält. (45)

Die technische Entwicklung der Sonographie verbessert sicher die Bildqualität, Auflösung und Graustufen. Unserer Meinung nach besteht die Möglichkeit, mit der TRUS sicher einen fortgeschrittenen Tumor zu sehen. Auch für die Prostatastanzbiopsie kann man den transrektalen Ultraschall als Methode der ersten Wahl bezeichnen. Die exakte Lokalisation der Prostatastanzen kann mit TRUS korrekt ermittelt werden. Die Anwendung der transrektalen Sonographie für die präoperative Einschätzung des T-Stadiums scheint uns zur Zeit im allgemeinen übertrieben zu sein. Die Karzinombezirke unterscheiden sich von hypo- und isoechogen bis hyperechogen. Andere Krankheiten der Prostata können unter anderem auch zu unklaren Befunden führen. Eine Differenzierung der Befunde allein nur mit Hilfe des Ultraschall ist eher unwahrscheinlich und kann als Staging nur eingeschränkt (zum Beispiel im Fall eines eindeutigen Tumordurchbruchs in die Prostatakapsel) angewendet werden. Außerdem unterscheiden sich die Erfahrungen der Untersuchenden manchmal drastisch. Nur eine langjährige TRUS- Erfahrung erlaubt eine diagnostische und prognostische Aussage zu machen, sodass vielleicht Herr Loch als sehr erfahrende Kollege auch ein Prostatakarzinomstaging im Frühstadium durchführen kann. Diese Behauptung trifft aber nicht auf die Mehrzahl anderer Urologen zu, welche im klinischen Alltag keine so große Ultraschallerfahrung gesammelt haben. Es gibt immer noch urologische Praxen im Einzugsgebiet unserer Klinik, wo überhaupt keine TRUS –Schallköpfe mit der Punktionshilfe zur Verfügung stehen, sodass die Untersuchung bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms einfach nicht möglich ist.

#### **5.5.2.2 Computertomographie.**

Die Computertomographie wird von den verschiedenen Arbeitsgruppen zur Beurteilung der präoperativen Tumorausdehnung und einer Lymphknotenmetastasierung als sehr

unzuverlässig eingeschätzt. Eine Sensitivität von 34,8% und eine Spezifität von 96,1% ist für eine präoperative Stadieneinteilung nicht ausreichend. (70)

In der letzten Zeit wurden einige Studien über <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT-Untersuchungen veröffentlicht. Hierbei handelte es sich um ein kombiniertes bildgebendes Verfahren, wodurch ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom entdeckt werden kann. Diese kombinierte Untersuchung scheint auch für ein präoperatives Staging zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung hilfreich zu sein.

Bei weiterer Erfahrung könnte man über den Wert dieser Methodik diskutieren. Bis jetzt werden die Kosten der ambulanten PET/CT-Untersuchung von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen.

### **5.5.2.3 Magnetresonanztomographie.**

Eine präoperative MRT-Untersuchung ist sehr umstritten. In den T1-gewichteten Aufnahmen hat ein Prostatakarzinom eine ähnliche Signalintensität wie normales Prostatagewebe. Auf T2-gewichteten Bildern können maligne Areale in der Regel als hypodense Bezirke nachgewiesen werden. Die Verwendung von Gadolinium-DTPA kann möglicherweise bei einer dynamischen Untersuchung zu einer höheren Sensitivität führen. Im Vergleich zur CT erscheint die MRT für die Beurteilung eines organbegrenzten Wachstums behilflich zu sein. So kann man eine Infiltration des periprostatichen Fettgewebes feststellen und eine eventuelle Infiltration des Blasenhalses beurteilen. Auch die Infiltration der Samenblasen und des neurovaskulären Bündels soll sichtbar sein. Aber eine Differenzierung zwischen entzündlichen Veränderungen und Karzinom ist nicht sicher möglich. (47)

Eine hochauflösende endorektale Oberflächenspule kann zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen, obwohl noch keine vergleichbaren Untersuchungen vorliegen. Im Vergleich zur rektalen digitalen Untersuchung und TRUS zeigt die MRT keine wesentlichen Vorteile. Ausserdem wird durch die extremen Kosten der MRT-Untersuchung bei ungenügender Aussagefähigkeit dieses Verfahrens für das präoperative Staging des Prostatakarzinoms in Frage gestellt. (47)

Bei keinem unserer Patienten wurde eine präoperative MRT- und CT-Untersuchung prätherapeutisch zur Klärung des Prostatakarzinomsstadiums durchgeführt, sodass wir die oben genannten Aussagen in unserer Studie nicht nachprüfen können.

### **5.6 Wertigkeit der präoperativen PSA- Werte.**

Seit der Einführung der PSA-Bestimmung in die alltägliche medizinische Praxis hat man seitdem eine wertvolle sicherere Orientierung für die Diagnostik, Behandlungsmethode, Wirkung der Therapie und für die Tumornachsorge. (17)

In fast allen statistischen Verfahren für die präoperative Einschätzung des organbegrenzten Wachstums des Prostatakarzinoms wird das Prostata spezifische Antigen benutzt. Zum Beispiel werden die Patienten bei Auswertung nach Partin-Tabellen in 4 Gruppen (mit PSA-Wert 0-4, 4-10, 10-20 und >20 ng/ml) eingeteilt. Die Vorhersage nach Kattan erfolgt u. a ebenfalls mit der Hilfe einer PSA-Skala.

Das PSA ist ein Parameter des Prostatagewebes, der sicher eine weitere Entwicklung eines Karzinoms in dieser Drüse widerspiegeln kann und also auch für die Prognose des weiteren Verlaufs der Krankheit sehr wichtig ist. Es wurde mehrmals gezeigt, dass hohe PSA-Werte mit einer schlechten Prognose der Erkrankung korrelieren: liegt der PSA-Spiegel unter 4 ng/ml, sind der 88% Tumoren organbegrenzt. Bei 78% der Patienten mit dem PSA 4,1-10ng/ml findet sich ein organbegrenzt Stadium. (43, 72)

Die Wahrscheinlichkeit eines pT2-Tumors beträgt im PSA- Bereich zwischen 10ng/ml und 20ng/ml 45%, bei Werten über 20 ng/ml ist nur in 27% der Fällen ein organbegrenzt Stadium zu erwarten. Ca. 30% der Patienten mit einem PSA-Spiegel >20 ng/ml haben bereits einen Lymphknotenbefall und eine Samenblaseninfiltration. (43)

Eine andere Analyse von Soloway et al. zeigt, dass die rezidivfreie Zeit nach Primärtherapie bei Patienten mit PSA über 10 ng/ml deutlich kürzer ist, als bei einem Patientenkollektiv mit Werten unter 10 ng/ml und dass das PSA der einzige Wert ist, der neben der systematischen Prostatastanzbiopsie eine unabhängige Bedeutung für die Weiterentwicklung des Tumors hat. (60)

Bei der Auswertung unseres Patientengutes ist der große Anteil der Patienten mit dem PSA-Spiegel 4-10 (41,3%, n=88) und 10-20 (32,9%, n=70) ng/ml zu beachten mit einem Mittelwert von 15,6 und einer Median von 10,8 ng/ml. (Tab.3, Abb.5,6)

Unsere Daten sind mit den Ergebnissen der präoperativen PSA-Werte in fast gleichem Zeitraum aus den anderen deutschen Kliniken vergleichbar: die PSA-Median betrug da 7-9, die Mittelwerte lagen zwischen 10-14 ng/ml (71)

Also könnte man bereits feststellen: wenn wir nur von präoperativen PSA-Werten zwischen 10-20 ng/ml ausgehen, darf nur bei 29 von 64 Patienten aus dieser Gruppe ein organbegrenzt Stadium ohne Berücksichtigung der präoperativen Histologie vorhergesagt werden. Ist bei den 31 Patienten der anderen Gruppe mit dem PSA >20 ng/ml eine noch schlechtere Prognose zu erwarten? Würden diese Patienten von der Prostatektomie profitieren?

Bei der Analyse unserer Ergebnisse und beim Vergleich unserer Daten mit der Vorhersage eines organbegrenzten Tumorstadiums unter Berücksichtigung nur des prätherapeutischen PSA-Wertes nach Catalona et al. (72) wäre nach alleiniger Stratifizierung durch das PSA folgende Aussage möglich gewesen:

**Tabelle 14:** Vergleich der Vorhersage eines organbegrenzten Prostatakarzinom unter Berücksichtigung nur des prätherapeutischen PSA-Wertes mit postoperativen histologischen Befunden nach radikalen Prostatovesikulektomie mit regionalen Lymphadenektomie im Klinikum Frankfurt (Oder) 1991-2002 (n=187)

<b>präoperatives PSA (ng/ml)</b>	<b>%-organbegrenzt (nach Catalona et al.) (Vorhersage)</b>	<b>unsere Patienten (%) (postoperativ)</b>
0-4	88	70
4-10	78	64
10-20	45	48
>20	27	31

In der Tabelle 14 sind unsere Patienten postoperativ den Vorhersagewerten nach Catalona et al. gegenübergestellt worden. Es sind vier Gruppen gebildet worden, nämlich PSA-Werte 0-4, 4-10, 10-20 und über 20 ng/ml. Wenn wir präoperativ unsere Patienten eingeteilt hätten, dann wären in der Kategorie „organbegrenzttes Wachstum“ sehr viel mehr Patienten gewesen, als wir dann tatsächlich postoperativ hatten. Die Unterschätzung des Tumorwachstums allein durch das präoperative PSA hätte bei unseren Patienten eine Größenordnung von 3 bis 18 % gehabt.

Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen stimmen mit unseren nur tendenziell überein. Diesbezüglich halten wir den präoperativen PSA-Wert u. a. für einen akzeptablen Faktor zur Vorhersage eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und für die weitere Therapieplanung. Man muss allerdings davon ausgehen, dass man die Tumorausdehnung eher unterschätzt.

Die andere sehr wichtige Frage ist die Bedeutung der Art und Weise der Blutentnahme für die PSA-Untersuchung.

Unbekannt ist für die meisten prätherapeutischen PSA-Werte der Abnahmezeitpunkt. Inwieweit dieses wirklich wichtig wäre, bleibt Spekulation. Man weiss, dass der Tageszeitpunkt, körperliche Aktivität (z.B. Radfahren), der Geschlechtsverkehr und medizinische Untersuchungen ( z. B. Koloskopie, TRUS, Zystoskopie ), sowie entzündliche Krankheiten der Vorsteherdrüse einen Einfluss auf die PSA-Konzentration haben und erhöhte Werte vortäuschen könnten. Wenn aber die Werte so beeinflussbar sind, wäre eine präoperative Einschätzung des organbegrenzten Tumors sehr unsicher.

Diese Frage können wir mit unserer retrospektiven Arbeit nicht beantworten, da es keine Daten über die Umstände der Blutentnahme gibt. Interessant ist, dass auch manche große Studien ähnliche Probleme haben. (43)

Trotz großer Bedeutung des PSA als Tumormarker sollte nicht vergessen werden, dass 15-20% der Prostatakarzinome keine PSA-Erhöhung hervorrufen. (4) In solchen Fällen wäre die Vorhersage des Tumorwachstums mittels PSA primär falsch.

Eine Weiterentwicklung dieses Tumormarkers ist sicher sehr interessant und sinnvoll. Man bestimmt schon im klinischen Alltag ein freies PSA zur Verbesserung der Entdeckungsraten eines Prostatakarzinom in der Frühdiagnostik. Ob Bestimmung



dieser und der anderen PSA-Isoformen für die Vorhersage einer Tumorausbreitung auch hilfreich wäre, ist Gegenstand prospektiver Studien.

### **5.7 Wertigkeit der PSA-Dichte.**

Für die Früherkennung des Prostatakarzinoms bietet die Bestimmung der PSA-Dichte (PSA-Wert/Prostatavolumen) eine zusätzliche Hilfe. Vielleicht wäre es sinnvoll diesen Parameter zu benutzen?

Das Problem der Bestimmung der PSA-Dichte ist, dass die Berechnung des Prostatavolumens sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Außerdem, wie wir schon oben beschrieben haben, hat die Methodik der PSA-Bestimmung auch mehrere Schwachstellen. Das kann zu großen Schwankungen der Ergebnisse führen.

Der andere Schwachpunkt des Parameters besteht darin, dass bei einer großen Prostata die PSA-Dichte aufgrund des Prostatavolumens „rein rechnerisch“ einen normalen Wert zeigt („Verdünnungseffekt bei BPH“).(10) Das beeinflusst natürlich die Wertigkeit der PSA-Dichte für die mögliche Vorhersage des organbegrenzten Stadiums.

Dennoch wurde ein sehr interessantes Nomogramm zur Abschätzung eines kapselüberschreitenden Wachstums mit einer positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit von 66% 1993 von Ackermann veröffentlicht.(1) Bei dieser Methode wird die Anzahl der Prostatastanzzylinder und die PSA-Dichte berücksichtigt.

Goto et al. analysieren die Ergebnisse bei 569 Patienten nach radikaler Prostatektomie, bei einer Regressionsanalyse der PSA-Dichte von  $<0,1 \text{ ng/ml/ccm}$ . Die Autoren ermitteln den Wert, als ein zuverlässiger Parameter für ein klinisch insignifikantes Stadium des Karzinoms und stellen die Frage, ob die PSA-Dichte für die Indikationsstellung der radikalen Prostatektomie eine zusätzliche Hilfe bringen kann. (26) Patienten mit einer so niedrigen Dichte hatten ein klinisch nicht signifikantes Tumolvolumen. Wurden sie umsonst operiert?

Unsere Patienten hatten am häufigsten die PSA-Dichte bis  $0,4 \text{ ng/ml/ccm}$ , das entspricht den Werten bei einem therapiebedürftigen Prostatakarzinom. Das kann

zusammen mit den Ergebnissen der Sextantenbiopsie für die Vorhersage eines kapselüberschreitenden Wachstums unter Verwendung des oben genannten Ackermann- Nomogramms behilflich sein. (1) Oder man kann auf diese Weise therapierelevante Karzinome von therapieirrelevante unterscheiden.

### **5.8 Einflüsse der neoadjuvanten Therapie.**

Die Nützlichkeit der neoadjuvanten Therapie für die radikale Prostatektomie und ihre Beeinflussung der Prognose des Prostatakarzinoms wird immer diskutiert. (59, 46, 21)

Ein Drittel unseres Patientengutes bekam von ambulanten Urologen eine neoadjuvante Therapie, aufgrund der hohen PSA-Werte oder wenn die Patienten vor einer radikalen Prostatektomie eine längere Bedenkzeit wünschten, verschrieben.

In unserer Arbeit können wir nicht auswerten, ob diese Behandlung das Tumorstadium bei unseren Patienten beeinflusste. Es besteht aber ein besonderes klinisches Interesse, ob man mit Hilfe dieser Behandlung eine höhere Radikalität erreichen kann, also auch eine bessere postoperative Prognose der Erkrankung.

Wie wirkt sich die neoadjuvante Therapie auf die Tumorbilogie aus?

Zu diesem Aspekt ist die Arbeit von J.Ferguson et al. interessant. Die Wirkung der antiandrogenen Medikamente führte zu einer Atrophie des Epithels und zu einer Vergrößerung der fibromuskulären Anteile, sowie zu einer besseren Differenzierung des Tumors. (22)

Eine andere Analyse von Smith & Murphy behauptet das Gegenteil. Man beobachtete eine weitere Entdifferenzierung des Karzinoms nach der Durchführung der neoadjuvanten Behandlung. (58) Dies kann man mit einem größerem Effekt der Therapie auf die besser differenzierten Zellen erklären, sodass die schlechter differenzierten Zellen bei der histologischen Untersuchung häufiger zu sehen sind. (58)

T.Ebert berichtet von Ergebnissen, die zeigten, dass die neoadjuvante Therapie zu einer Reduktion des Prostatavolumens, zu einer signifikanten Reduktion des PSA-Wertes und zu einer Reduktion des positiven Absetzungsrandes, aber nicht zu einer Minderung der Lymphknotenmetastasen oder des Samenblasenbefalls führte. (21) Die Behandlung

beeinflusste nicht den intraoperativen Blutverlust und führte zu einem erhöhten Risiko der intraoperativen Komplikationen. (57)

Auch mehrere Kollegen, die eine radikale Prostatektomie routinemäßig durchführen, bemerken, dass die neoadjuvante antiandrogene Therapie die Gewebdissektion und Abgrenzung der Prostata während der Operation erschwert, also eher zu positivem Absetzungsrand und intraoperativen Komplikationen, wie einer Rektumverletzung führt. Außerdem beeinflusst die Therapie die prä- und postoperativen PSA-Werte, sodass eine Entscheidung über die möglichen weiteren Therapieoptionen und die postoperative PSA-Kontrolle in ihrer Aussagefähigkeit eingeschränkt werden.(55)

Leitlinien aus mehreren Gremien empfehlen, dass eine neoadjuvante Therapie mit Antiandrogenen für die Behandlung des organbegrenzten Prostatakarzinoms nicht indiziert ist. (46)

Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine neoadjuvante Hormontherapie vor einer radikalen Prostatektomie nicht notwendig und nicht sinnvoll ist. Die alleinige Diagnose des Prostatakrebses sollte die Urologen nicht dazu verleiten eine Hormontherapie anzusetzen, weil dieses zur Zeit weder aus operativen noch aus tumorbiologischen Gründen sinnvoll ist.

### **5.9 Wertigkeit der Methodik und Technik der Prostatastanzbiopsie.**

Die Prostatastanzbiopsie ist die häufigste Methode ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren. Auch im präoperativen Staging spielt eine Stanzbiopsie der Prostata eine der wichtigsten Rollen. Die Notwendigkeit der korrekten Auswertung der Prostatastanzen für die weitere Behandlung ist ausgesprochen wichtig. In allen statistischen Verfahren für die präoperative Einschätzung des Tumorstadiums werden die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Prostatastanzbiopsie angewendet.

Die richtige und systematische Entnahme der Prostatastanzzyylinder lässt nicht nur die vermutliche Lokalisation und ggf. Ausbreitung des Tumors, sondern auch eine exrakapsuläre Ausbreitung, eine Lymphknotenmetastasierung und die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Rezidivs vermuten.

Die korrekte Durchführung der Prostataanzbiopsie hilft neben der Erfassung der Differenzierung auch bei der Schätzung des Tumervolumens und bietet eine Möglichkeit das Tumorstadium vorherzusagen. (20, 46)

Die histopathologischen Studien verschiedener Autoren bezeichnen die periphere Zone der Prostata als den häufigsten Ort, an dem sich ein Karzinom entwickelt. Auch wenn sich das Prostatakarzinom in der Transitionalzone lokalisiert, gehört heutzutage eine TRUS-gestützte Entnahme der Prostatastanzzylinder zu einer standardisierten Methodik. (48, 18) Nur bei sechs unserer Patienten erfolgte die Prostatastanziopsie sonographisch gesteuert. Bei den anderen Männern wurden die Stenzen im Rahmen der rektalen digitalen Untersuchung entnommen. Das beeinflusste die Auswertung des Tumorstadiums und Lokalisierung des Karzinoms, weil kein exakter Ort der Entnahme, sondern einfach nur die Seite der Biopsie ermittelt werden kann.

Ein weiteres Problem der Stanzbiopsie ist die Zahl der Zylinder.

Die Arbeitsgruppe aus Hamburg beschreibt eine Vorhersageanalyse, die eine Lymphknotenmetastasierung unter Berücksichtigung der Anteile der betroffenen Prostatastanzzylinder und des Differenzierungsgrades einschließt. Dabei ist „auch für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit positiver Lymphknoten die quantitative Analyse des niedrigdifferenzierten Tumors in der Sextantenbiopsie entscheidend“. Bei einer CART- Analyse gelang es, keine Lymphknotenmetastasierung für 80% der Patienten mit einer 2%-igen Irrtumswahrscheinlichkeit zu ermitteln. (18)

In diesem Sinn ist die Art, wie die Prostatastanziopsie durchgeführt und wie viele Zylinder entnommen werden bei unserem Patientengut beachtenswert: bei 57 (27%) unseren Patienten wurden nur 2, bei 84% (n=173) bis einschliesslich 4 Zylinder entnommen. (Tab. 6, Abb. 11)

Bei der Auswertung von mehr als 600 Patienten, die 2001 aufgrund des Verdachtes auf ein Prostatakarzinom transrektal bioptiert wurden, wurde auch von B.Helpap gezeigt, dass in 23,5% der Fällen eine Biopsie, in 76,3% Fällen zwei vorlagen. Die Sextantenbiopsien wurden nur in 19,2% zur histologischen Untersuchung geschickt. (37)

Bei der Hamburger Vorhersagemethodik können nur die Ergebnisse der Sextantenbiopsien berücksichtigt werden. Das bedeutet aber, dass wir in 87% der Fälle unseres Patientengutes keine Vorhersage des regionalen Lymphknotenbefalls nach dieser Methode durchführen können. Auch die Daten von B.Helpap stellen zur Zeit die Praktikabilität des oben genannten Verfahrens in Frage.

Nur mit einer Standardisierung der Prostatastanzbiopsie kann die Hamburger Vorhersage für eine regionale Lymphknotenmetastasierung im klinischen Alltag behilflich und nützlich sein.

Sehr interessant für die weitere Entwicklung der Technik der Prostatastanzbiopsie ist die Arbeit von T.Boccon-Gibod, bei welcher die Punktionsnadel bei der TRUS-gestützten Prostatastanzbiopsie 2-3 mm von der Rectumwand zurückgezogen wird. Das hilft, mehr paraprostatiches Gewebe für die Untersuchung zu gewinnen und eine mögliche paraprostatichse Tumorausdehnung sowie die Infiltration der Prostatakapsel sicherer festzustellen. Diese Erfahrung könnte eine Bestimmung des präoperativen Stadiums verbessern. (9)

Goto et al. benennen die maximale Länge  $>3\text{mm}$  des Karzinoms bei der Prostatastanzbiopsie als einen signifikanten Wert für einen klinisch relevanten Tumor. (26) Der Wert wurde bei unseren Patienten in keinem Fall bestimmt, da er von der Technik und der Größe der Punktionsnadel sehr abhängig ist.

Das präoperative Stadium korreliert hoch signifikant mit der Anzahl der tumorbefallenen Zylinder und lässt eine Vorhersage der Tumorausdehnung bei der Sextantenbiopsie zu. Im Stadium pT2 sind durchschnittlich 1,7, im Stadium pT3 etwa 3,7 und im Stadium pT4 circa 5,2 befallene Prostatastanzzyylinder zu erwarten.(11)

Diese Vorhersagemethodik kann bei einem großen Teil unseres Patientengutes aufgrund der oben genannten Problematik auch nicht angewendet werden.

In der letzten Zeit wird über eine Entnahme von 10,15 gegebenenfalls bis zu 20 Prostatastanzzyindern diskutiert. Eine Erhöhung der Anzahl der Proben führt zu einer besseren Detektionsrate des Prostatakarzinoms, aber die Wertigkeit für eine sichere Vorhersage eines organbegrenzten Stadiums ist in diesem Fall umstritten. Heutiger Standard ist, mindestens 8 Biopsiezyylinder aus der peripheren Zone zu entnehmen.(48)

Ein anderer, sehr wichtiger Aspekt ist die Kommunikation zwischen Urologen und Pathologen. Die Urologen wollen von den Pathologen die Länge und Zahl der Prostatastanzen, die Diagnose, den histologischen Typ des Karzinoms, das Tumorgrading (möglichst nach Gleason), die Zahl der befallenen Stanzen und ihre Lokalisation sowie die Tumorausdehnung wissen.

Die Pathologen interessieren sich für die kompletten Patientendaten, exakte Lokalisation der Stanzenentnahme, den Tastbefund, Lokalisation, den PSA-Wert und für die möglichen bereits durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (Hormontherapie, Radiatio).(37)

Bei unseren Patienten fällt ein sehr großer Anteil pT1c-Stadien bei der Untersuchung der Prostatastanzpräparaten auf. Das bedeutet, dass die Patienten bei der Prostatastanzbiopsie einen unauffälligen Prostatastastbefund hätten und nur aufgrund einer PSA- Erhöhung untersucht wurden.

Wenn wir diese Daten mit den präoperativen Prostatastastbefunden vergleichen, ließ sich in 87% der Fälle ein auffälliger Prostatastastbefund nachweisen. Spricht das für eine fehlende Information bei der Auswertung der Histologie? Oder hatten die Patienten zu dem Zeitpunkt der ambulanten Untersuchung wirklich eine bei der DRU unauffällige Prostata? Natürlich nicht. Diese Daten sprechen für einen Informationsverlust. B. Helpap beklagt auch eine nicht genügende Kommunikation zwischen Urologen und Pathologen. Zum Beispiel waren nur 63% der ambulanten PSA-Werte auf dem Einsendungsschein zu der histologischen Untersuchung vermerkt. (37)

Nur eine bessere Zusammenarbeit zwischen den beiden Fächern, eine Optimierung der Biopsie und eine sinnvolle Systematik der Probenentnahme kann zu einer sicheren Auswertung der Tumorhistologie und zu besserer Vorhersage des Tumorstadiums führen.

### **5.10 Problematik der histologischen Untersuchung, verschiedene Gradingssysteme.**

In den letzten Jahren ist die präoperative histopathologische Diagnostik des Prostatakarzinoms verbessert werden. Die Einführung der Gleason- Methodik erlaubt präoperativ den Differenzierungsgrad des Tumors mit der Hilfe von Mustern zu

standardisieren, also mit großer Genauigkeit den Differenzierungsgrad zu bestimmen. (25) Das Grading nach Gleason, das jetzt weltweit durchgeführt wird, ist ein Indikator für die Prognose und Therapie des Prostatakarzinoms. In jeder modernen Vorhersagemethode wird das Grading des Tumors nach Gleason berücksichtigt, das sich ausschließlich an den verschiedenen Wachstumsmustern des Prostatakarzinoms orientiert, wobei der Verlust des histologischen Architekturmodells und die Entdifferenzierung die zunehmende Malignität des Tumors unterstreichen. (25, 35, 37)

Weil im Karzinom normalerweise unterschiedliche Muster zu sehen sind, wird in diesem Gradingssystem ein primäres (die meistens bei der Untersuchung vorliegen) und ein sekundäres Muster unterschieden (primär = häufigstes Muster, sekundär = zweihäufigstes).

Sehr schwierig wird es bei der Bestimmung nach Gleason, wenn die Karzinomanteile nur in einem Biopsiezylinder vorhanden sind oder wenn die Prostatabiopsie, nur aus 1 oder 2 Proben besteht. (37) In diesem Fall ist die Interpretation nach der Gleasonmethodik sehr problematisch. Bei unserem Krankengut wäre die Auswertung der Stanzungen nach Gleason in 27% der Fälle nicht möglich gewesen, da die Zahl der Stanzzyklen sich auf eine Probe beschränkte.

Das Grading nach Gleason ist ein sehr aussagekräftiger Parameter für das rezidivfreie Überleben und die präoperative Prognose des organbegrenzten Wachstums. (25, 18, 41) Bei Gleason 2-4 überleben 82% der Patienten rezidivfrei, bei Gleason 5-88%, bei Gleason Grad 6-70% und bei Gleason 7-50%. Bei der Summe 8-10 ist ein rezidivfreies Überleben nur in 15% vorhersagbar. (37) Es ist deshalb für die klinische Praxis wünschenswert, die Beurteilung der Primärhistologie nach dem Gleasonmuster zu kennen.

Die Vorhersage des organbegrenzten Wachstums, der Samenblaseninfiltration, Kapselpenetration und Lymphknotenmetastasierung nach Partin et al. berücksichtigt ebenfalls das Gleasonschema und zeigt, dass bei der Entdifferenzierung des Tumors deutlich weniger Fälle des pT2-Stadiums und mehr Lymphknotenmetastasen zu erwarten sind. (50)

Zum Beispiel beträgt die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Wachstums nach Partin in der ersten Gruppe mit PSA 0-4 ng/ml, cT2a-Stadiums und Gleasonscore 2-4

81%. In der gleichen Gruppe und bei dem gleichen cT2a-Stadium ist ein organbegrenzter Tumor bei zunehmender Entdifferenzierung bis Gleason 7 nur in 47% der Fälle zu erwarten.(50)

Die sichere Bestimmung des PSA-Wertes und ein exakter Gleasonscore sind sehr wichtig, um das Karzinomstadium vorherzusagen.

In unserem Patientengut hatten wir nur 8 Patienten, die bei der Auswertung der Prostatastanzbiopsie eine Bestimmung nach Gleason erhielten. Dies bedeutet praktisch, dass bei den restlichen Patienten primär keine Vorhersage nach Partin möglich war. Bei diesen Kranken erfolgte eine Interpretation der Stanzien nach der Methodik des pathologisch/urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“, die nur die Kernatypie berücksichtigt. Somit ist eine Anordnung im Sinne von Partin und Mitarbeiter unmöglich.

Um überhaupt einen Vergleich der präoperativen Vorhersage mit dem postoperativen Befund machen zu können, wurden von uns die histologischen Befunde der anderen 93% mit der Hilfe der oben dargestellten Umrechnungstabelle (Tab. 8), die im klinischen Alltag üblich ist, auf den Gleasonscore umgestellt. Darf man dies überhaupt tun?

B. Helpap beweist, dass bei der Auswertung der Prostatastanzen nach dem Gradingssystem des Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ häufig der Malignitätsgrad um eine Grading- Untergruppe höher liegt als bei dem Gleasonsystem. Besonders eng ist die Grenze zwischen Gleason- Summe 6 (relativ günstig) und 7 (relativ ungünstig), obwohl dieser Bereich stark die Vorhersage beeinflussen kann. (37)

Die Studie von A. Berner et al. zeigte sehr große Schwankungen zwischen der Auswertung nach dem G-Grading und Gleason, die im Bereich G3-G4 von 6 bis 10 betragen können.(6) Die anderen Autoren beschreiben, dass die Malignitätsgrade der einzelnen Gradingssysteme jedoch durchaus vergleichbar und für voraussichtliche Übereinstimmungen ausreichend sind. (37,34)

Ein weiteres, sehr wichtiges Problem bei der histologischen Untersuchung der Prostatastanzzyylinder nach Gleason ist eine Differenz zwischen dem Malignitätsgrad der präoperativen Proben und der Auswertung der Prostataektomiepräparate, die in



jedem zweiten Fall einen Unterschied aufweist. (37, 42) Mehrere Studien bestätigen diese Aussage. (42, 62) Die Schwankungen zwischen den Ergebnissen der Prostatastanzbiopsie und des Prostatektomiepräparats können nach den Daten von verschiedenen Arbeitsgruppen zwischen 18 und 45% betragen. Insgesamt ist die Tendenz so, dass postoperativ ein eher schlechterer Gleasonscore zu erwarten ist. Präoperativ kann man mit diesem Wissen bei mehr als 80% der Patienten die Gleason-Summe mit einer Differenz von einem Grad nach oben und einem Grad nach unten abschätzen, was für die präoperative Prognose des Tumorstadiums sehr wichtig ist. (42, 66)

Zum Beispiel liegt bei einem Patienten mit einem PSA-Wert von 4,1-10 ng/ml und klinischem Stadium T1c eine präoperative Tumorhistologie mit einer Gleason-Summe von 6 vor. In diesem Fall können wir laut Partintabellen ein organbegrenzttes Wachstum von 67% wahrscheinlich abschätzen. Wenn wir einschätzen, dass das Gleasonscore 5 (6-1) sein könnte, wird der oben genannte Wert 71% betragen, aber bei dem Grading von 7 (6+1) wird nur in 45% der Fällen ein T2-Stadium vorhergesagt. (50)

Nach unserer Umrechnung der Prostatastanzbiopsie auf das Gleasonsystem fallen die gleiche Werte bei 5 und 6 (je 24%) und bei 8 und 9 (je 6,5%) auf (Tab. 9, Abb.13). In diesen Fällen konnten wir mit Hilfe der Umsatzmethodik bei dem G2a zwischen Gleason 5 und 6 und bei dem G3a zwischen 8 und 9 nicht unterscheiden. Wenn die Werte 8 und 9 die schlechte Prognose der Krankheit nicht wesentlich beeinflussen können, spielt dies bei 5 und 6 eine bedeutende Rolle, weil die Möglichkeit eines Gleasonscores von 7 (6+1) mit deutlich schlechterer Vorhersage nicht ausgeschlossen wird.

Bei der Auswertung der postoperativen Tumorhistologie findet sich die gleiche Problematik. (Tab. 12, Abb.17) Beim Vergleich zwischen der prä- und postoperativen Histologie können wir auch feststellen, dass nach der Operation eine insgesamt schlechtere Differenzierung des Tumors zu sehen ist. (Abb18)

Sicher soll die präoperative Tumorhistologie für die Einschätzung des organbegrenztten Wachstums schon von Pathologen primär nach der Gleason- Methodik ausgewertet werden, weil dieses System für die Vorhersagemethoden ausgesprochen praktikabel ist. (37, 50, 25, 1, 29) Die Umrechnung der präoperativen Histologie nach dem Gleason-

Score ermöglichte es uns, eine retrospektive Abschätzung des organbegrenzten Stadiums nach den Partin- Tabellen durchzuführen. Die Differenzen zum Gradingssystem waren zu vernachlässigen. Die präoperative Unterschätzung des Tumors war sowohl bei dem histologischen Befund nach dem Gradingssystem, als auch nach dem Gleasonscore nachweisbar. (Tab.7, 9, 11,12 Abb.12,13, 16,17, 18)

### **5.11 Vorhersage einer regionalen Lymphknotenmetastasierung.**

Mit der Einführung des PSA in den klinischen Alltag wird bei einem niedrigen Wert dieses Tumormarkers die regionale Lymphadenektomie vor jeder radikalen Prostatektomie zur Diskussion gestellt.

Mehrere Studien zeigen, dass bei einem niedrigen PSA-Wert in einem klinisch lokal begrenztem Stadium die Häufigkeit der Metastasierung eindeutig sinkt. (43, 28)

In manchen Fällen, wenn zum Beispiel der PSA-Wert unter 4 ng/ml liegt und bei der Prostatastanzbiopsie ein einfacher Gleasonscore (nicht die Gleason- Summe) weniger als 4 nachgewiesen wird, könnte man auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichten, obwohl hier das Problem des Unterstaging der histologischen Untersuchung offen bleibt.(49) Andererseits können zur Zeit die bildgebenden Verfahren keinen sicheren Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung zeigen, sodass eine Vorhersage für die Abschätzung des tumorbedingten Befalls der Lymphnoten sinnvoll wird.

Für die praktische Anwendung sind die Partin- Tabellen und die Vorhersagemethode, die von der Arbeitsgruppe aus Hamburg entwickelt wurde, sinnvoll. (50, 18) Außerdem kann man die vermutliche Lymphknotenmetastasierung mit der Formel

**PSA x 2/3 + (Gleason- Score - 6) x 10 = N%** berechnet werden.

Wenn bei dieser Berechnung der erwartete Lymphknotenbefall < 10 % ist, kann man auf die pelvine Lymphadenektomie verzichten. (67, 65)

Bei der retropubischen radikalen Prostatektomie ist die Staging- Lymphadenektomie unproblematisch. Ein zusätzlicher Zugang für eine regionalen Lymphknotenentfernung bei der perinealen oder ischiorektalen Prostataentfernung muss gewählt werden. Ausserdem würde man beim Verzicht auf eine Lymphadenektomie Zeit sparen. Auch eine laparoskopische regionale Lymphadenektomie würde eine zusätzliche Operation für

den Patienten bedeuten. Eine Vorhersage des Lymphknotenbefalls wäre ausserdem sinnvoll, da man sich meist auf eine Staging- Lymphadenektomie beschränkt und eine extensive Lymphknotenentfernung nicht Routine ist.

Die weitere Entwicklung der radionukleiden Diagnostik (sentinal Lymphnode Suche) erlaubt heutzutage mit Hilfe der präoperativen Prostatalymphszintigraphie und intraoperativen Gammasondenmessung die regionalen Lymphknotenmetastasen mit der Sensivität von 95% nachzuweisen. (68) Damit kann man die präoperative Lymphknotenbeurteilung einerseits überprüfen und andererseits die Lymphadenektomie effektiver gestalten. Der vermutliche Nachteil der Methodik sind hohe Untersuchungskosten, zusätzliche Strahlenbelastung und zusätzliche apparative Ausstattung, die nicht jedes Krankenhaus besitzt. Damit wird wieder die Risikoabschätzung wichtig.

Bei 19% (41/213) aller unserer Patienten wurde eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen. Bei den Patienten, die radikal prostatektomiert wurden, war der Anteil des Lymphknotenbefalls 13%. Im Vergleich mit den Daten von anderen Kliniken sind diese Raten für diesen Zeitraum ähnlich.

Zwei verschiedene Regionen werden typischerweise lymphadenektomiert: der Bereich der Fossa obturatoria, A. und V. iliaca externa. Der Bereich der A. iliaca interna und communis sowie die präsakralen Lymphstationen werden normalerweise nicht extirpiert. (5) Eine Erweiterung der Lymphadenektomie soll zu einem 2- bis 3-fachen Anstieg der Entdeckungsrate von positiven Lymphknoten führen. Dennoch hat sich bisher die erweiterte Lymphadenektomie nicht durchgesetzt. Da alle Vorhersagemethoden an der eingeschränkten Lymphadenektomie evaluiert wurden muss man fragen, ob diese Daten stimmen, wenn die neuen Untersuchungen zu erweiterten Lymphadenektomie berücksichtigt werden.

Der Median der entfernten Lymphknoten liegt bei unserem Patientengut bei 17, das kann als ein gutes Ergebnis gewertet werden. Beachtungswert ist die Arbeit von P. Bader et al., die auch ähnliche Ergebnisse zeigt, obwohl er in allen vier Regionen gesucht hat. (5)

Die statistischen Methoden, die eine Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung mit der Auswertung der Ergebnisse der Sextantenbiopsie der Prostata vorhersagen, berücksichtigen die Zahl und das Grading der Prostatastanzylinder. Wie wir oben gezeigt haben, kann diese Methodik für unser Patientengut aufgrund des geringen Anteils der Sextantenbiopsien nicht hilfreich sein. Ausserdem könnten die möglichen Schwankungen bei der Auswertung der Prostatastanzen nach der Gleason- Methodik die Vorhersagewerte dieses Verfahrens beeinflussen. Nun musste man deshalb eine mögliche Vorhersage eines regionalen Lymphknotenbefalls sehr kritisch einschätzen und als nicht relevant verwerfen. Darüberhinaus entsprechen die histologischen Befunde nach der Lymphadenektomie nicht immer dem Grading, welches bei der Untersuchung der Prostata bestimmt wurde. (37) Auch wir können das bestätigen.

In den Partin- Tabellen werden die Patienten ausgewertet, bei welchen das Lymphknotenstaging als modifizierte Lymphadenektomie, also aus dem Gebiet der Fossa obturatoria und A. und V. iliaca externa erfolgte. Die Zahl der entfernten Lymphknoten wird überhaupt nicht berücksichtigt. Dies führt dazu, dass wir diese Vorhersagemethode für die Beurteilung des Lymphknotenbefalls nur eingeschränkt verwenden können. Eine bessere und aussagekräftigere statistische bzw. apparative präoperative Methode muss entwickelt werden.

Eine korrekte Vorhersage der regionalen Lymphknotenmetastasierung ist klinisch sinnvoll und wünschenswert, weil die Lymphadenektomie eine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellt und mit möglichen Komplikationen wie zum Beispiel dem Lymphödem, der Bildung einer Lymphozele oder mit einem erhöhten Risiko der intraoperativen Blutung verbunden ist. Ausserdem könnte sie wie oben erwähnt je nach chirurgischer Methodik die Op-Zeit verlängern bzw. einen zusätzlichen Zugang nötig machen.

Zur Zeit ist eine regionale Lymphadenektomie, aufgrund der eingeschränkten Interpretation der Vorhersagemethoden, bei jeder retropubischen radikalen Prostatektomie zu diskutieren. Eine sorgfältige Methodik der Operation hilft bei dem korrektem Staging der Krankheit und beeinflusst die weitere Planung der Therapie.

### 5.12 Potenzielle zukünftige Prognosefaktoren.

Für eine bessere Therapieplanung und für die sichere Vorhersage eines fortgeschrittenen Stadiums können in Zukunft auch weitere laborchemische, zelluläre, molekularbiologische und genetische Faktoren benutzt werden.

Zusammenhänge zwischen einer stärkeren Vaskularisierung und den Tumoren wurde in mehreren Studien nachgewiesen. (61) Diese zeigen auch, dass die organüberschreitenden Prostatatumoren eine signifikant höhere Dichte an Mikrogefäßen im Vergleich mit organbegrenzten Karzinomen haben.

Interessante Daten wurden von P. Hammerer et al. vorgestellt und erfassen die Auswertung von der Mikrogefäßdichte im präoperativen Prostatastanzylinder im Vergleich mit postoperativen Prostata- und Lymphknotenpräparaten. Die Analyse zeigt, dass keine signifikante Korrelation zu Tumolvolumen und Differenzierung zu verzeichnen ist. Die Mikrogefäßdichte korreliert signifikant mit dem pathologischen Stadium und dem Lymphknotenbefall. (32)

Auch die intensiven Forschungen der genetischen Abberationen weisen nach, dass eventuell verschiedene Genschädigungen der Chromosome 1,13,14 und Y, sowie der Verlust von 17p die Aggressivität des Prostatakarzinoms beeinflussen. (14) Auch die Bestimmung der KI-67-Antikörper in Prostatastanzylindern weist eine Korrelation mit dem Differenzierungsgrad des Tumors nach. Ob dies für die weitere Prognose des Patienten und seine Überlebensrate eine Rolle spielt, bleibt zur Zeit noch unklar. (23)

Aktuell wird eine intensive Diskussion über die Problematik der Anwendungsmöglichkeit neuer Prognosefaktoren geführt. Eine Anwendung im „klinischen Alltag“ ist zur Zeit nicht realisierbar, weil diese Methoden nicht nur sehr aufwendig und teuer sind, sondern auch in prospektiven Studien bisher gegenüber den bekannten Parametern keinen Vorteil gebracht haben.

## **6.0 Schlussfolgerungen.**

Wir kennen verschiedene statistische Methoden, die mittels Nomogramm oder Tabelle eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Tumorstadiums machen oder eine Information liefern, wie lange ein Patient mit Prostatakarzinom nach möglichst effektiver Therapie rezidivfrei bleibt. Beide Verfahren nutzen diagnostische Daten: wie das PSA, die Zahl der positiven Prostatastanzzylinder oder Tumoranteil pro Biopsie, den Lokalbefund der Prostata bei der digitalen rektalen Untersuchung, die PSA-Dichte sowie die prätherapeutische Histologie.

Eine korrekte Vorhersage ist nur dann möglich, wenn die o. g. Parameter den Vorgaben der Nomogramme/ Tabellen entsprechen und korrekt ermittelt sind. Ansonsten ist die statistische Auswertung sehr ungenau und kann für die Therapieplanung nicht verwendet werden.

In der vorliegenden Arbeit zeigten wir retrospektiv, dass bei unseren Patienten bis auf den Gesamt-PSA-Wert keine der oben genannten Daten korrekt zur Verfügung standen. Deshalb wären die statistischen Vorhersagen für unseren Kranken nicht anwendbar.

Retrospektiv haben wir uns gefragt, ob sich die Parameter für ein aussagefähiges Nomogramm zur Anwendung in der Routine einer Landarztpraxis eignen oder nicht. Nach unserer Einschätzung kann man von jeder urologischen Praxis in Deutschland erwarten, dass es möglich sein muss:

1. einen prätherapeutischen PSA-Wert zu ermitteln,
2. einen aussagekräftigen rektalen Tastbefund zu erheben,
3. eine TRUS- gesteuerte Sextantenbiopsie (oder mehr Zylinder) zu entnehmen und
4. die Histologie nach Gleason auszuwerten

Um die Genauigkeit der präoperativen Prognose zu verbessern, sollten unseres Erachtens folgende Schritte vollzogen werden:

- (1) PSA: die Patienten sollen vor der Blutentnahme darüber informiert werden, auf Geschlechtsverkehr und Radfahren zu verzichten. Der PSA-Wert darf nicht nach invasiver Diagnostik im urogenitalen Bereich oder unmittelbar nach einer urogenitalen Infektion oder nach einer Harnverhaltung bestimmt werden. Eine Bestimmung des freien PSA-Anteils ist wünschenswert. Die PSA-Dichte zeigt sehr große Schwankungen bei der Auswertung und ist deshalb für eine korrekte Vorhersage ungeeignet.

- (2) DRU: die digitale transrektale Untersuchung der Prostata soll u. a. von einem erfahrenem Urologen und auf jedem Fall vom Operateur durchgeführt werden.
- (3) TRUS: zur Zeit als Screeningsmethode oder allein zur Bestimmung des lokalen Tumorausdehnung in einer „üblichen“ urologischen Praxis oder Klinik ungeeignet. Die weitere bessere Entwicklung der digitalen Bildverarbeitung ist sinnvoll. Bei der Prostatastanzbiopsie soll die Stanzzyliinderentnahme systematisch und in allen Fällen TRUS- gestützt durchgeführt werden. Die Entnahme von mindestens acht Proben ist von Vorteil. Man darf auch nicht vergessen, dass präoperativ häufig ein „under staging“ zu verzeichnet ist.
- (4) Histologie: die Auswertung der Prostatastanzbiopsie soll u.a. nach Gleason erfolgen, da dies für alle benannten Vorhersagemodelle unverzichtbar ist.

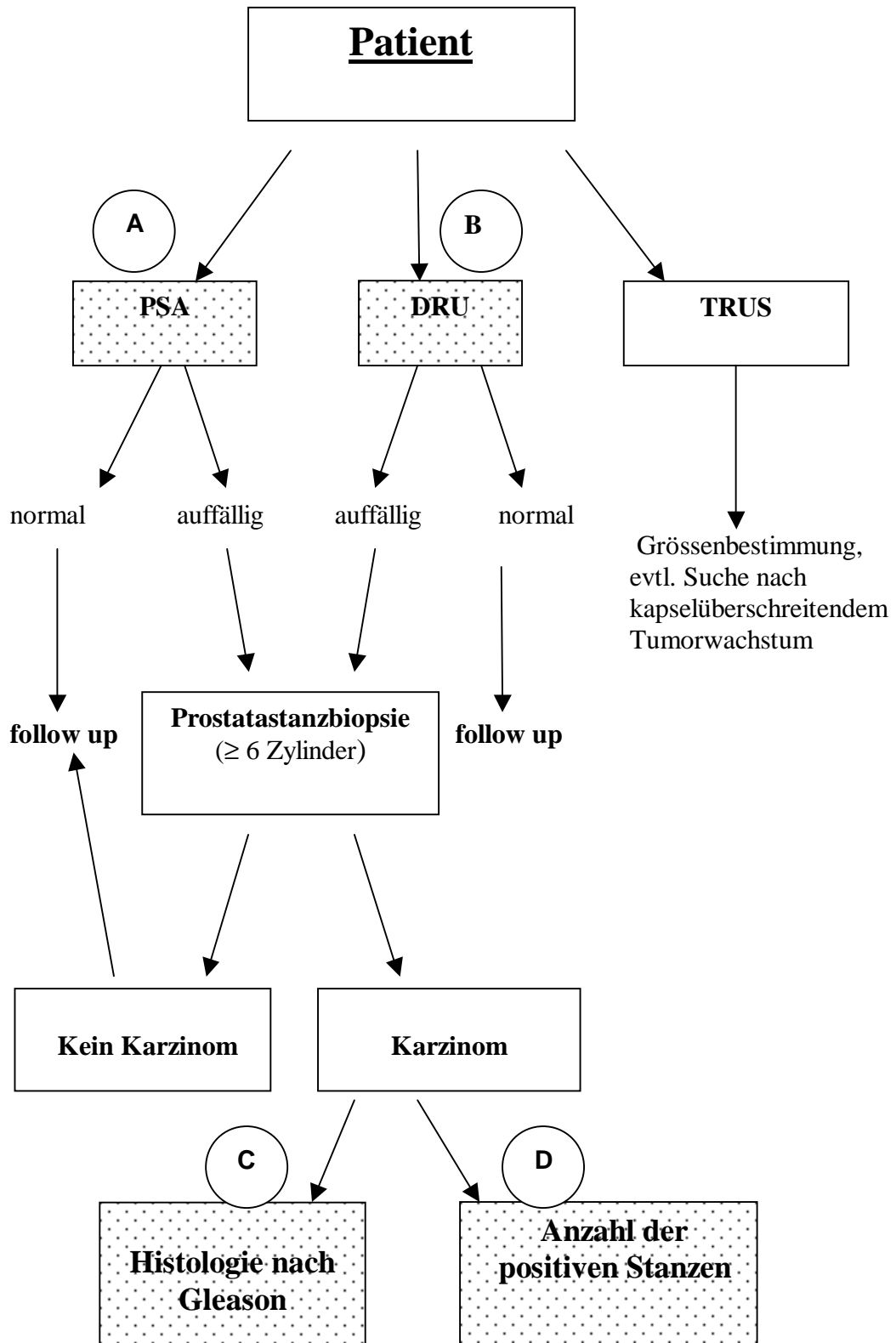
Wenn die Parameter reproduzierbar vorliegen, könnte man:

- A. den lokalen Tumor nach der Vorhersage von Partin und Mitarbeitern beurteilen,
- B. eine Vorhersage über ein tumorfreies Überleben nach Kattan treffen,
- C. eine Aussage über einen möglichen Lymphknotenbefall nach dem Hamburger-Modell machen.

Andere Bildgebende Verfahren wie MRT, CT, PET, sentinel lymphnode etc. besitzen sehr niedrige Genauigkeit und eine schlechte Ergebnissqualität und können unter Berücksichtigung ihrer Kosten für die Vorhersage eines lokalbegrenzten Prostatakarzinomstadiums kaum hilfreich sein.

Eine weitere Entwicklung eines zuverlässigen bildgebenden Verfahrens ist u.a. für die zukünftige Vorhersagegenauigkeit sehr wichtig. Mit dieser könnte man die Effektivität der statistischen Methoden deutlich verbessern. Die computergestützte Bildauswertung des 3- dimensional transrektalen Sonographiebildes der Prostata, wie sie von T. Loch und Mitarbeitern beschrieben wurde, ist bereits ein großer Schritt in die richtige Richtung.

Dennoch sollte eine Therapieplanung nicht allein „statistisch“, sondern individuell mit jedem Patienten entschieden werden.



Notwendige Information für Vorhersage:

**nach Partin:**

**A + B + C**

**nach Kattan:**

**A + B + C**

**nach dem Hamburger Modell:**

**C + D**

**Abb. 21:** Flussschema für eine standardisierte Untersuchung vom Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom für eine optimale Vorhersage eines organbegrenzten Wachstums, eines rezidivfreien Überlebens und eines regionalen Lymphknotenbefalls.



## **7.0 Zusammenfassung.**

1. In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse die prätherapeutischen Befunde von 213 Patienten, die im Klinikum Frankfurt (Oder) aufgrund eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms eine radikale Prostatektomie und/oder eine pelvine Lymphadenektomie erhielten, analysiert.

Anhand der Krankenakten wurde versucht, ein möglichst objektives Bild über die präoperative Vorhersage eines organbegrenzt Prostatkarzinoms zu erhalten. Ziel der Arbeit war es zu klären, ob eine korrekte Vorhersage mittels statistischer Methoden bei unseren Patienten möglich gewesen wäre, und inwieweit die präoperative Daten diesen Anforderungen entsprachen. Es war zu fragen, wie man die Datenlage in Zukunft verbessern und welches Nomogramm im klinischen Alltag am einfachsten angewandt werden könnte.

2. Bei 213 Patienten wurde eine regionale pelvine Lymphadenektomie und bei 187 davon eine radikale retropubische Prostatektomie durchgeführt. Patienten zwischen 60 und 75 Jahre wurden am häufigsten operiert. Bei 68% der Patienten erfolgte die chirurgische Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach der Diagnosestellung. Bei mehr als 86% Patienten ließ sich eine Induration der Prostata bei der digitalen rektalen Untersuchung tasten. Die präoperativen PSA-Werte lagen meistens zwischen 4-10 (21,3%) und 10-20 (32,9%) ng/ml. Das Prostatavolumen lag am häufigsten bei 20-30 ccm und die PSA-Dichte bei 0,2-0,6 ng/ml/ccm. Eine neoadjuvante Androgendeprivation erhielten 31,5% der Patienten. Die Zahl der Prostatastanzyylinder lag meist zwischen 2 und 4 (84,4%). Nur selten wurden 6 und mehr Stanzyylinder entnommen. 71% der Patienten hatten ein G2-Tumor (nach Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“). Nur bei 7% der Patienten wurde die präoperative Histologie nach Gleason ausgewertet. Für die anderen Kranken erfolgte eine Umrechnung der histologischen Untersuchung nach dem Gleasonscore mittels einer Äquivalenztabelle. Die ausgerechnete Gleason-Summe lag meist zwischen 5 und 7. Das Tumorstadium wurde laut der Berichte der Pathologen in 85,4% als T1c ermittelt. Bei 54% der Prostatektomiepräparate wurde ein pT2-Karzinom festgestellt. In 19,2% wurde ein metastatischer Lymphknotenbefall gefunden.

Im Vergleich zur postoperativen Histologie war präoperativ eine Tendenz zum „under staging“- zu verzeichnen.

3. Nach Auswertung der Analyse kann man retrospektiv feststellen, dass bei den Patienten keine korrekte präoperative Vorhersage der Tumorausdehnung möglich gewesen wäre.

Eine systematische präoperative Diagnostik ist von Vorteil, da man den Patient besser beraten und einer kurativen Behandlung zuführen kann.

Nach Durchsicht der Literatur, nach Auswertung unserer Daten und nach Berücksichtigung der Praktikabilität für niedergelassene Urologen favorisieren wir für die präoperative Vorhersage die Partin- Tabellen, das Nomogramm von Kattan und Mitarbeitern, sowie das Hamburger- Modell von Conrad, Graefen et al. für die Beurteilung eines organbegrenzt Prostatakarzinoms, des rezidivfreien Überlebens und des Lymphknotenbefalls.

## **8.0 Literaturverzeichnis.**

1. Ackermann DA, Barry JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA (1993) Analysis risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic lymph node metastases at radical prostatectomy. J Urol 150: 1845-1850
2. Adolfson J, Steineck G, Whilmor WF (1993) Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. Cancer 72: 310-323
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF (1998) Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 280: 975-980
4. Babayan RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB(1993) Diagnostic testing for prostate cancer detection: Less is best. Urology 41: 421-425
5. Bader P, Burkhard FC, Studer UE (2002) Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom. Wenn ja, dann wo? Urologe B Band 42: 406-408
6. Berner A, Waere H, Nesland JM, Paus E, Danielsen HE, Fossa SD (1995) DNA ploidy, serum prostate antigen, histological grade and immunohistochemistry as predictive parameters of lymph node metastases in T1-T3/M0 prostatic adenocarcinoma. J Urol 75: 26-32
7. Bewley A (2002), Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1, Nature genetics 30: 181-184
8. Blute ML, Bergstain EJ, Partin AW (2000) Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. J Urol 164: 1597-1595
9. Bocon-Gibod L M (1995) Modification of biopsy of the prostate. Urology int. : 14-15

10. Brawer MK, Meyer GE et al (1998): Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 52: 372-378
11. Breul J, Paul R, Dettmar E (2003) Prostatakarzinom- Manual urogenitale Tumoren. Tumorzentrum München: 24-25
12. Bundesamt für Statistik, Abt. Gesundheitswesen, Jahresbericht 2004
13. Catalona W, Richie J, Ahmann F et al. (1994) Comparison of digital rectal examination in the early detection of prostate cancer : results of multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 151: 1283-1290
14. Cher ML, Bova GS, Moore DH, Small EJ, Carroll PR, Pin SS, Epstein JI, Issacs WB, Jensen RH (1996) Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. *Cancer Res.* 56: 3091-3102
15. Chodak GW (1989) Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology* 35 S4:10-12
16. Chodak GW, Thisted RA, Garbor GS, Johanson JE, Adolfson et al. (1994) Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330: 242-248
17. Coley CM, Barry MJ et al. Early detection of prostate cancer. *Ann Intern. Med.* 126: 394-406
18. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier V et al. (2002) Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localised prostatic carcinoma. *J Urol* 157: 521-525
19. Conrad S, Graefen M, Pichmeier U, Henke R-P, Hammerer PG, Huland H (1998) Systematic sextant biopsy improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol* 159:2023-2029 (36)

20. Dietrick DD, McNeal JE, Stamey TA (1995) Core cancer length in ultrasound-guided systematic sextant biopsy: a preoperative evaluation of prostate cancer volume. *Urology* 45: 987
21. Ebert T (1997) Die neoadjuvante Therapie des Prostatakartioms. *Praxis. Schweizerische Rundschau für Medizin* N 45 Band 86 Heft 46: 28-32
22. Feguson J, Zinke H, Ellison E, Bergstrahl E, Bostwick DG (1994) Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy. *Urology* 44: 91
23. Feneley MR, Young MP, Chinyama C, Kirby RS, Parkinson MC (1996) Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions. *J Clin Pathol.* 1996 Sep 49(9): 741- 748
24. Gibbons RP, Correa RJ et al. (1989) Total prostatektomie for clinically localised prostatic cancer : long-term results. *J Urol* 152: 1850-1857
25. Gleason DF, Mellinger GT et al. (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111: 58-64
26. Goto Y, Onori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1996) Distingaishing clinically important from unimportant prostate cancer before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* 156: 1059-1063
27. Graefen M, Augustin H et al. (2002) Can predictive models for prostate cancer patients derived in the USA be utilized in European patients? A validation study of Partin tables. *European Urology* 43: 6-11
28. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI et al. (2003) Sind statistische Vorhersagemodellen aus den USA auf deutsche Patienten übertragbar? *Der Urologe A*, Band 42 Heft 5: 685- 692

29. Graefen M, Hammerer PG, Haese A, Huland H (2003) Indikationsstellung und Ergebnisse der radikalen Prostatektomie. Urologe A 2003, Band 42, Heft 9: 1203-121
30. Gräfen M, Augustin H, Palisaar J, Huland H et al. (2003) Who predict better : a clinician or a nomogramm. AUA Prostata cancer staging: 403
31. Gronberg H, Damberl, Jonson H et al. (1997) Prostate cancer mortality in northern Sweden with special reference to tumor grace and patients ageJ Urology 49, : 3, 374-378
32. Hammerer P, Pokupic M, Henke RP, Graefen M, Erbersdobler A, Huland H (1998) Analyse der Kapillardichte an Prostatastanziopsien vor radikaler Prostatektomie. Akt. Urol. 29:45
33. Hammerer, Peter; Lein, Michael (2004) Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, Deutsches Ärzteblatt 101, Ausg. 26: A-1892 / B-1581 / C-1517 (76)
34. Helpap B (1993) Atlas der Pathologie urologischer Tumoren und Tumoren der Prostata. Springer Berlin, Heidelber, New York: 105-160
35. Helpap B, Böcking A, Dhom G, Faul P et al. (1983) Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. Pathologie 6: 3-7
36. Helpap B (1998) Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms, Pathologie 19: 42-45
37. Helpap B, Sinicina I (2002) Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms Informationsaustausch zwischen Patienten - Urologen – Pathologen. Urologe A, Band 42, Nummer 2, 121:127
38. Hölzel D (1991) Epidemiologie des Prostatakarzioms. Fortschr. Med.109(26): 521-525

39. Huland H (2000) Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. D. Ärzteblatt Heft 33, 18: 2163-2167
40. Johanson JE (1994) Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. J Urol 152: 1753-1756
41. Kattan MW, Wheeler TM, Gcardino PT (1999) Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clinical Oncology 17: 1499-1507 (6)
42. Köksal T, Özcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M (2000) Discrepancy between Gleason score of biopsy and radical prostatectomy specimen. Eur Urol 37: 670-674
43. Kupelian P, Katcher J et al. (1996) Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. Urology, 48:249
44. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. (1998) Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin. 48: 6-29
45. Loch T et al (2000) Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls. Urologe A 39: 341-347
46. Miller, K., Weißbach, L (1999) Leitlinien zur Therapie des Prostatakarzinoms. Urologe A 6: 630-639
47. Muhammad S Naseem, Shikone Masood et al. (2003) MRI staging before radical retropubic prostatectomy....is it advisable? J Urol, Vol. 169 : 464
48. Norberg M, Egevald C, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch G (1997) The sextant protocol for ultrasound guided core biopsy of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology 50: 562- 566

49. Parra RO, Isorna S, Perez MG et al. (1996) Radical parineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy : selection criteria and early results. *J Urol* 155:612-615
50. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al (1997) Combination of prostate - specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localised prostate cancer. *JAMA* 277: 1445-1451
51. Parulkar BG, Baker S (1996) Should we treat localized prostate cancer: an option. *Urology* 47: 615-616
52. Paul R, Botermann P, Breul J, Hartung R (2001) Neoadjuvante Hormontherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms vor kurativer radikaler Prostatektomie – Vorteil oder Nachteil? *Akt. Urologie* 32: 1 -8
53. Rifkin et al. (1990) Comparison of magnetic resonant imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multiinstitutional cooperation trial. *New Eng J Med.* 323: 621-627
54. Sachbericht Onkologie 2003 Brandenburg, (2004): 140
55. Said F, Nehring R (2004) Klinik für Urologie, Klinikum Frankfurt/ Oder GmbH. Privates Gespräch
56. Schmidt HP, Altwein J, Faul P, Wirth M (1999) Screening und Früherkennung des Prostatakarzinoms. *D. Ärzteblatt* 96 Heft 12: A-722-777
57. Schulman CC, Wildschutz JP (1996) Neoadjuvant hormone deprivation in locally advanced prostate cancer: does it make sense? *Act. Urology* 2: 57-61
58. Smith DM, Murphy WM (1994) Histologic changes in prostate carcinomas treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect). Distinction from poor tumor differentiation. *Cancer* 72: 1472-1477



59. Solowaj MS, Shariti P, Wajzman Z et al. (1995) For the Lupron Depot. Neoadjuvant Prostate cancer study group: Randomized perspective study of comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy, preceded by an androgen blockade in clinical stage B2 (T2b Nx Mo) prostate cancer. J Urol 154: 424-428
60. Soloway MS, Neulaender EZ (1999) Failure of radical retropubic prostatectomy. 94<sup>th</sup> Annual Meeting of the AVA in Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. Urologe A 2000 39:14-21
61. Strohmeyer D, Strohmeyer T (1996) Angiogenese- Grundlagen und Bedeutung bei urologischen Tumoren. Urologe A 35: 357-362
62. Susan E, Spires ML, Cibo LL, Wood DP (1994) Correlation of 18-gauge biopsy with prostatectomy. Arch Patho/LaG Med Vol 118
63. Tempany et al (1994) Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group Project comparison of three imaging techniques. Radiology 192: 47
64. Terris MK, Maney DJ et al (1995) Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound and systematic sextant biopsy. Urology 45: 75-81
65. Vela Navarrete R (1994) Is lymph node dissection still a must before radical prostatectomy? In Murphy G, Khoury S, Chetalin C, Denis LV. 4<sup>th</sup> International symposium on recent advances in urological cancer. Jersey :195-198
66. Vögeli TA (2001) Operative Therapie des Prostatakarzinoms. Ztschr. Praxis Verlag Hans-Huber, Bern, 90: 1516-1522
67. Voges G, Wirth M (1995) Wertigkeit minimal invasiver Operationstechniken beim Prostatakarzinom. Urologe B 35: 149-152

68. Wawroschek F, Hamm M, Vogt H, Wagner D, Weckermann R (2002) Sentitel-Lymphonadenektomie beim Prostatakarzinom. Urologe B 42:409-410
69. Wirth M. (2001) Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Uroonkologie Springer-Verlag 2001: 236
70. Wolf JS, Cher M et al (1995) The use and accuracy of cross sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymphnode metastasis before radical prostatectomy. J Urol 153: 993-998
71. Zinke H, Oesterling JE, Blute ML et al. (1994) Long-term (15 years) results after radical prostatectomie for clinically localised (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 152 : 1850-1857
72. Zoort, LV, Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, et al. (1994) Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. ;152 : 2037 - 2042.

**Lebenslauf:**

Name: Dmitri Reznikov

Geburtsdatum/ Geburtsort: 01.03.1971 Rostow am Don, Rußland

Staatsangehörigkeit: russisch

Familienstand: verheiratet, ein Sohn, zwei Töchter

**Ausbildung:**

09.1978 - 06.1986 Schule in Rostow am Don, Rußland

09.1986 - 06.1989 Medizinische Fachschule, Abitur, Rostow am Don

08.1989 - 06.1995 Hochschulstudium der Humanmedizin an der Staatlichen Hochschule für Medizin, Rostow, Rußland

08.1995 Diplomabschluss zur Qualifikation Arzt (Schwerpunkt Heilwesen), Subspezialisierung - chirurgische Krankheiten

09.1995 - 08.1997 Weiterbildung in der klinischen Ordinarat an der Staatlichen medizinischen Universität Rostow in der Fachrichtung Urologie

10.1997 - 04.1999 Arzt in der chirurgischen Abteilung im Krankenhaus, Rostow am Don.

09.1999 - 02.2000 Deutschkurs am Institut für Sprachen und Wirtschaft R.Welling, Frankfurt (Oder)

02.2000 - 08.2000 Praxisseminar für Humanmedizin, Institut für berufliche Weiterbildung mibeg, Berlin

08.2000 – 02.2001	ärztliches Praktikum an der Klinik für Urologie, Klinikum Frankfurt/Oder
02.2001- 11.2003	Arzt in Weiterbildung, Klinik für Urologie, Klinikum Frankfurt/Oder
11.2003- 11.2004	Assistenzarzt, Klinik für Allgemein Chirurgie, Klinikum Frankfurt/Oder GmbH
11.2004-	Arzt in Weiterbildung, Klinik für Urologie, Klinikum Frankfurt/Oder GmbH

**Sonstige persönliche Angaben:**

15.05.1999	Einreise nach Deutschland
15.08.2000	Empfang der Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des ärztlichen Berufes im Bundesland Brandenburg §10 BÄO
13.04.2005	erfolgreiche Ablegung einer Kenntnisstandsprüfung bei der Landesärztekammer Brandenburg

Dmitri Reznikov

**Abkürzungen:**

BPH	benigne Prostatahyperplasie
DTPA	Diäthylentriaminpentaacetat
CART- Analyse	Classification and regression tree
CT	Computertomographie
et. al	und Mitarbeiter
LH- RH- Analoga	Luteinisierungshormon- und Releasinghormon- Analoga
MRT	Magnetresonanztomographie
M	Fernmetastasen
N	lymphogene Metastasierung
p	Postoperativ
PCA	Prostatakarzinom
PSA	prostataspezifisches Antigen
f PSA	freies prostataspezifische Antigen
t PSA	gebundenes prostataspezifische Antigen
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
T	Primärtumor
TRUS	transrektale Ultrasonographie

### **Danksagung**

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. P. G. Fabricius, danken, der mir viel Geduld und Vertrauen entgegengebracht und mich in schwierigen Situationen mit seiner Diskussionsbereitschaft und wertvollen Ratschlägen unterstützt hat.

Ich danke meinem Chef, Herrn Dr. F. Said für seine Unterstützung, der mich immer ermutigte, an meiner Doktorarbeit weiterzuschreiben.

Bei Frau Sprawe aus dem Patientenarchiv der Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH bedanke ich mich für Ihre Hilfe bei der Suche nach Patientenunterlagen.