Aus der Urologischen Abteilung
des Krankenhauses Barmherzige Brüder, München

Damaliger Chefarzt Prof. Dr. med. J.E. Altwein

Nomogramm-Validierung beim lokoregionären Prostatakarzinom

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

vorgelegt von

Alak Deeb
aus
Neustadt/Holstein
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Kriegmair
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. F. May Prof. Dr. med. Ch. Chaussy
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. J.E. Altwein
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	17.07.2008

Meiner Ehefrau

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung ... 1

B. Fragestellung ... 3

C. Material und Methoden ... 4

D. Ergebnisse ... 6

1. Beschreibung der Rohdaten ... 6

1.1 Auswertungen präoperativ-klinischer Parameter ... 6

1.1.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation ... 6

1.1.2 Prostataspezifisches Antigen bei Diagnosestellung ... 6

1.1.3 Klinisches Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation, UICC 1992 ... 7

1.1.4 Grading und Gleason der Stanzbiopsie ... 8

1.1.5 Ossäre Metastasierung ... 9

1.2 Auswertung postoperativer-pathologischer Parameter ... 10

1.2.1 Tumorstadium des Prostatektomiepräparats nach der TNM-Klassifikation, UICC 1992 10

1.2.2 Grading und Gleason Score des Prostatektomiepräparats ... 10

1.2.3 Lymphknotenstatus nach der TNM-Klassifikation, UICC 1992 ... 12

1.2.4 Status der Absetzungsränder am Prostatektomiepräparat ... 12

2. Vergleichende Analyse ... 13

2.1 Univariate Korrelationen ... 13

2.1.1 Klinisches Tumorstadium im Vergleich zum pathologischen Stadium ... 13

2.1.2 Grading bzw. Gleason Score in Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat ... 15

2.1.3 Zusammenfassung - Einstufungsveränderungen von T, G und Gleason Score ... 19

2.2 Multivariate Korrelationen ... 20

2.2.1 postoperative Parameter in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 20

2.2.1.1 T-Stadium im Präparat in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 20

2.2.1.2 Grading im Präparat in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 22

2.2.1.3 Gleason Score im Präparat in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 23

2.2.1.4 Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 24

2.2.1.5 Knochenmetastasierung in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 26

2.2.2 Marginstatus in Abhängigkeit von präoperativen Parametern ... 27

2.2.2.1 Marginstatus in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium ... 27

2.2.2.2 Marginstatus in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie ... 28

2.2.2.3 Marginstatus in Abhängigkeit vom Gleason Score der Biopsie ... 29

2.2.2.4 Marginstatus in Abhängigkeit vom PSA-Wert ... 31

2.2.3 Organbegrenzung in Abhängigkeit von präoperativen Parametern ... 33
2.2.3.1 Organbegrenzung und klinisches Tumorstadium ... 33
2.2.3.2 Organbegrenzung und Grading der Stanzbiopsie ... 35
2.2.3.3 Organbegrenzung und Gleason Score der Stanzbiopsie ... 36

3. Nomogramme ... 38

3.1. Nomogramme für Organbefall ... 38
3.2. Nomogramme für Marginstatus ... 39
3.3. Nomogramme für Lymphknotenbefall ... 40

E. Diskussion ... 42

F. Zusammenfassung ... 52

G. Literaturverzeichnis ... 53

A. Einleitung

Im Jahre 2002 stand das Prostatakarzinom mit 22,3% (entsprechend 48650 Fällen) an der Spitze der Krebsneuerkrankungen und hat damit das Bronchialkarzinom (bereits seit 1998) als den häufigsten Tumor in Deutschland abgelöst. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen nahm seit Ende der achtziger Jahre stetig zu. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms stieg z.B. von 66 Erkrankungen pro 100.000 Männer im Jahre 1986 auf 120 Neuerkrankungen im Jahre 2002 an (Robert-Koch-Institut 2002). Diese Entwicklung ist hauptsächlich auf den Einsatz neuer Methoden in der Diagnostik mittels Bluttest (prostataspezifisches Antigen), bessere Aufklärung der Männer und die zunehmende Lebenserwartung zurückzuführen.
Die Sterberate stieg von 1970 bis Ende der neunziger Jahre zunächst leicht an, fiel dann aber auf das Niveau von 1980 wieder ab. So lag das Prostatakarzinom bei Männern mit 10,4% (11422 Fälle; RKI 2002) Mortalität nur an dritter Stelle nach Lungen- und Darmkrebs. Die Sterberate (altersstandardisierte Mortalitätsrate auf die Europabevölkerung) liegt durchschnittlich bei etwa 24,3 Todesfällen auf 100.000 Männer (RKI 2002).

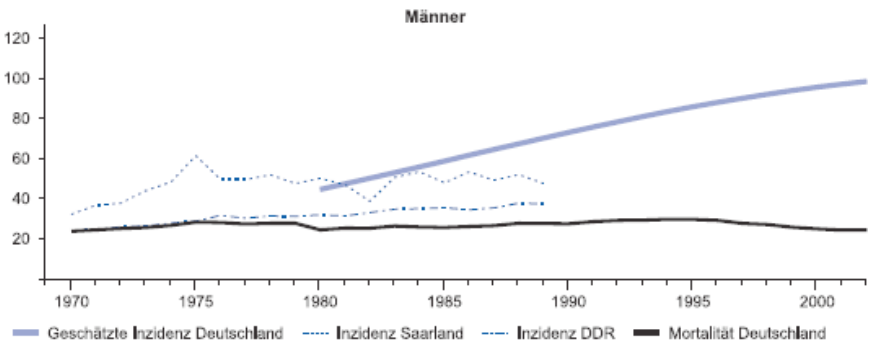

Abbildung 1: Alterstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970-2002
Fälle pro 100.00 (Europastandardbevölkerung)

Die nahezu gleich bleibende Mortalität bei gleichzeitigem Anstieg der Inzidenz (Abb.1) ist auf die intensivere Diagnostik mittels Bluttest zurückzuführen. Außerdem führte der Einsatz des PSA-Wertes in der Früherkennung zu einer Stadienverschiebung der entdeckten Karzinome hin zum organbegrenzten Wachstum mit potentieller Heilungschance. Dabei wurde das Prostatakarzinom häufiger bei vergleichsweise jungen Männern diagnostiziert, die zum Zeitpunkt der Diagnose bei voll erhaltener physischer und sexueller Aktivität am Leben teilnehmen.
Die statistische Auswertung der Erkenntnis um Inzidenz und Mortalität hat gesellschaftliche Diskussionen um die Aggressivität in der Diagnostik und dem Therapieverhalten hinsichtlich des PSA-Screening entfacht.
Das Prostatakarzinom ist in seiner Entstehungsgeschichte von genetischen, hormonellen und Umwelt- bzw. ernährungsbedingten Faktoren abhängig. Dies hat in verschiedenen

Populationen zu unterschiedlichen Bewertungen hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Strategien geführt. Das Spektrum dokumentierter Entscheidungswege reicht von frühzeitigen, aggressiven und operativen Ansätzen, wie z.B. in den USA, bis hin zu restriktiven abwartenden „wait-and-see“ Strategien in Nordeuropa, z.B. in Skandinavien.

B. Fragestellung

Um die individuelle Prognose im Einzelfall besser einzuschätzen, stellen vor dem Hintergrund multifaktorieller Beeinflussung validierte Nomogramme eine vernünftige Möglichkeit zur Abschätzung des Risikos eines lokoregionären Prostatakarzinoms dar (Kleer et al. 1993, Partin et al. 1993, 1997).

Durch den Einsatz validierter Nomogramme kann aus dem vorliegenden Tumorstadium und dem Grading der Biopsie des Prostatakarzinoms in Kombination mit dem PSA-Wert mit hinreichender statistischer Sicherheit auf die Wahl der richtigen Therapiemethode geschlossen und eine prognostische Verlaufsabschätzung vorgenommen werden.

Die aktuellen Therapieverfahren in Deutschland basieren auf der radikalen Prostatektomie als Goldstandard, wobei verschiedene Zugangswege laparoskopisch, retropubisch und perineal bestehen. Trotz des minimalinvasiven, laparoskopischen Zugangs nehmen alternative, kurative Behandlungsverfahren zu. Die externe Bestrahlung und die Brachytherapie stellen als etablierte Methoden und seit neuestem die HIFU-Therapie mögliche Alternativen dar. Gerade um die Diskussion dieser alternativen Behandlungsverfahren hinsichtlich des Lymphknotenbefalls und des extrakapsulären Wachstums ermöglichen die Nomogramme eine Verlaufsprognose.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Aufgabe für diese Arbeit mit 287 eigenen Patienten aus dem Zeitraum von 1994 bis 1998. Aus dem klinischen Stadium, dem Grading bzw. dem Gleason Score der Prostatastanzbiopsie und dem präoperativ ermittelten PSA-Wert ist es möglich Aussagen über ein organbegrenztes Wachstum des Prostatakarzinoms zu treffen.

Ziel der Arbeit ist es aus dem vorgelegten Datenmaterial und dem Vergleich mit den Kleer Daten (1993) die Indikationsstellung für die radikale Prostatovesikulektomie (PVE) zu verbessern, da in unserer Klinik die Erstoption des „surgical-treatment“ favorisiert wird. Unsere Ergebnisse sollen hinsichtlich Ihrer Gültigkeit und Übereinstimmung mit den Kleer Tabellen überprüft werden. Gleichzeitig sollen die Nomogramme die Wahl einer bestimmten Therapieoption (externe Radiatio, Seed-Implantation oder HIFU) vereinfachen, denn diese Entscheidung hängt von dem extrakapsulären Tumorwachstum und Lymphknotenbefall ab. Diese Faktoren sowie die Knochenmetastasierung werden miterfasst. Aus unseren Daten und in Anlehnungen an andere Untersucher werden direkte Folgerungen bezüglich Metastasierung und Mortalität aus der Stadienverteilung möglich.

C. Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit fließen retrospektiv die Daten von 287 Patienten im Alter zwischen 47 und 79 Jahren ein, die sich im Zeitraum zwischen 1994 und 1998 einer radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie in der Urologischen Klinik des Krankenhauses Barmherzige Brüder in München unterzogen haben.

Die zur Diagnosestellung führenden Vorsorgeuntersuchungen wurden von den niedergelassenen, einweisenden Urologen der Münchner Umgebung oder teilweise im Hause durchgeführt. Anschließend stellten sich alle Patienten zur stationären Aufnahme zur radikalen Prostatovesikulektomie mit regionaler Lymphadenektomie in der Klinik vor, wo sie ein weiteres Mal eingehend untersucht wurden.

Diese Befunderhebung umfasst die Anamnese (inklusive des Lebensalters, der Nebendiagnosen), den präoperativen PSA-Wert bei Diagnosestellung mit seinen Fraktionierungen, die präoperative klinische Untersuchung einschließlich des transrektalen digitalen Tastbefundes, der sonographischen Untersuchung der Nieren beidseits, der Blase sowie transrektal der Prostata als auch die Erfassung des histologischen Biopsiebefundes mit der Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata. Eine Knochenmetastasierung wurde mittels Knochenszintigramm ab einem PSA >10ng/ml und/oder schlecht differenzierten Prostatakarzinomen in der Stanzbiopsie durchgeführt und somit zum Zeitpunkt der Operation ausgeschlossen.

Die Indikation zur Operation wurde gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie gestellt.

Ein Staging der regionalen obturatorischen und iliakalen Lymphknoten mittels Schnellschnitt wurde bei präoperativen PSA Werten >10ng/ml oder intraoperativ palpatorisch suspektem Tastbefund durchgeführt. Bei Lymphknotenmetastasen wurde die Operation nicht abgebrochen. Das Prostatektomiepräparat sowie das diagnostische Biopsiematerial wurden abschließend ein weiteres Mal aufgearbeitet und verglichen.

Alle histopathologischen Untersuchungen wurden in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie PD Dr. med. Massmann / Dr. med. Funk in München durchgeführt. In 65% der Fälle wurden ebenfalls die präoperativen Untersuchungen dort vorgenommen.

Prostatakarzinome im Stadium pT3/T4 oder mit lymphogener Metastasierung wurden nach der radikalen Prostatovesikulektomie adjuvant bestrahlt und/oder einer Hormontherapie zugeführt.

Zur Validierung unserer Ergebnisse mit dem Nomogramm von Kleer et al. (1993) wurde folgende artifizielle Unterscheidung getroffen. Als T2a/b wurden alle T2 Patienten eingestuft, die einen PSA-Wert unter 10ng/µl hatten. Entsprechend wurden alle Patienten der T2-Gruppe als T2c eingestuft, wenn der PSA-Wert größer/gleich 10ng/µl war. Als Anaplasiestufe

„low-grade“ wurden entsprechend der Arbeit von Kleer et al. (1993) Werte des histopathologischen Gradings von G1+2 eingeordnet, als „high-grade“ G3+4.

Für jeden einzelnen Patienten wurde die individuelle Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Prostatakarzinoms aus dem Nomogramm abgelesen und notiert. Im Weiteren wurde die tatsächlich gefundene Situation anhand des histopathologischen Gradings am OP-Präparat notiert. Als organbegrenzt galten alle pT1+2. pT3+4 führte zur Einordnung in die Gruppe der organüberschreitenden Karzinome.

Die Rohdaten des vorliegenden Kollektivs wurden durch das IBE Tumorregister München bearbeitet. Die statische Auswertung dieser Werte gliedert sich in drei Teile. Die erhobenen Patientendaten werden zunächst deskriptiv dargestellt, wobei die Verteilung der Parameter im Patientenkollektiv durch Mittel-, Minimal und Maximalwert, sowie Standardabweichungen, Varianz und Häufigkeitsverteilung auf das Gesamtkollektiv beschrieben ist. In der folgenden komparativen Statistik werden univariate und multivariate Analysen vorgenommen. Aus den Ergebnissen werden dann die Nomogramme hinsichtlich Organ- und Lymphknotenbefall sowie Residualtumor entwickelt.

D. Ergebnisse

1. Beschreibung der Rohdaten

1.1 Auswertungen präoperativ-klinischer Parameter

1.1.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation

Das Lebensalter der ins Kollektiv aufgenommenen Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie erstreckt sich vom 47. bis 79. Lebensjahr. Der Mittelwert beträgt 66,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,3 Jahren und einer Varianz von 39,15. Die Altersverteilung ist in der u.g. Abbildung dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit ist in der Tabelle die Altersverteilung in Gruppen zu je fünf Jahren zusammengefasst.

Altersgruppe	N	%
<60J.	47	16,4
60- <65J.	63	22,0
65- <70J.	90	31,4
> =70J.	87	30,3
gesamt	287	100,0

Tabelle 1: Altersverteilung in 5-Jahres Gruppen

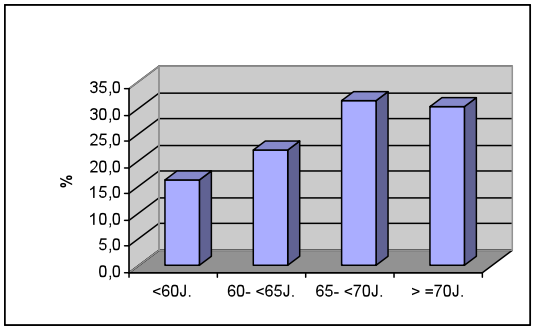

Abbildung 2: Altersverteilung in 5-Jahres Gruppen

53,4 % der radikal prostatektomierten Patienten, bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom sind zwischen 60 und 70 Jahre alt. 16,4 % sind jünger als 60 Jahre und 30,3 % älter als 70 Jahre.

1.1.2 Prostataspezifisches Antigen bei Diagnosestellung

Die PSA-Werte zur Zeit der Diagnosestellung liegen zwischen 0,7 und 432ng/ml. Der Mittelwert beträgt 23,11ng/ml mit einer Standardabweichung von 35,83 und einer Varianz von 1283,79. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die PSA-Werte wie folgt gruppiert.

PSA	N	%
0-4	20	7,0
> 4-10	87	30,3
>10-20	89	31,0
>20-50	68	23,7
>50	23	8,0
gesamt	287	100,0

Tabelle 2: PSA-Verteilung in Gruppen [ng/ml]

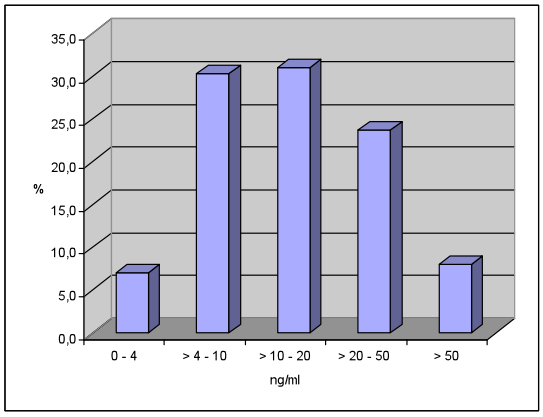

Abbildung 3: PSA-Verteilung in Gruppen

Wie Tabelle 2 zeigt, haben 7,0 % einen präoperativ gemessenen Serum-PSA von maximal 4ng/ml, weshalb es sich um so genannte PSA-negative Prostatakarzinome handelt. Bei etwa Zweidrittel der Patienten (61,3%) liegt der PSA-Wert zwischen 4ng/ml und 20ng/ml und bei 23,7% zwischen 20 und 50ng/ml. Lediglich in 8% der Fälle überschreitet der PSA-Wert 50ng/ml.

1.1.3 Klinisches Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation, UICC 1992

Das klinische T-Stadium vor Operation (cT) stützt sich primär auf den Befund der digital rektalen Untersuchung (DRU). In einigen Fällen konnte auch ein transrektaler Ultraschall (TRUS), ein CT oder ein MRT bei der Einstufung Hilfe leisten.

Die präoperative Bestimmung der Tumorausdehnung verteilt sich im untersuchten Kollektiv wie in Tabelle 3 dargestellt.

cT	N	%
cT1	42	14,6
cT2	121	42,2
cT3	113	39,4
cT4	11	3,8
gesamt	287	100,0

Tabelle 3: Verteilung des klinischen T-Stadiums (cT)

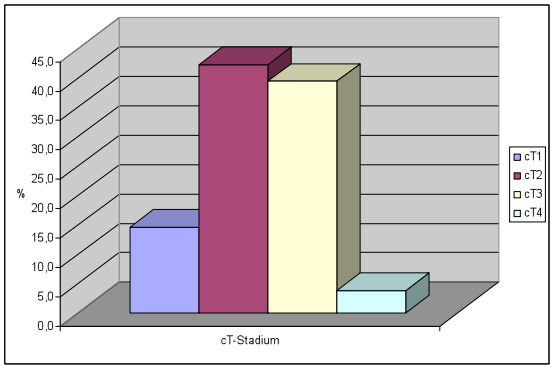

Abbildung 4: Verteilung des klinischen T-Stadiums (cT)

Bei 14,6 % der Patienten konnte das Stadium T1 festgestellt werden, bei 42,2 % das Stadium T2 und bei 39,4 % das Stadium T3. Bei lediglich 3,8 % der Patienten wurde das Stadium T4 ermittelt. Dadurch liegt annähernd eine Gleichverteilung zwischen organbegrenztem (≤T2, 56,8%) und -überschreitendem Wachstum (T3/T4, 43,2%) vor.

1.1.4 Grading und Gleason der Stanzbiopsie

Dem Wert des histopathologischen, bioptischen Gradings nach WHO (Mostofi 2002) wird durch cG ausgedrückt.

Präoperativ wurde bei 20,6% der Patienten ein Prostatakarzinom mit dem Differenzierungsgrad G1 gesichert. Die meisten Prostatakarzinome (71,4%) zeigen eine mäßige Differenzierung (G2). Somit haben 92% der Prostatakarzinome dysplastische Veränderungen im Grad G1 und G2, wohingegen nur 8% entdifferenziert (G3+G4) sind.

cG	N	%
cG1	59	20,6
cG2	205	71,4
cG3+4	23	8,0
gesamt	287	100,0

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des Gradings der Stanzbiopsie

Der stanzbioptische Gleason Score (cGS) liegt im Durchschnitt bei 5,53; die Standardabweichung bei 1,57 und die Varianz bei 2,47.

Im gering bis mäßig differenzierten Bereich lagen mit Gleason Scores von 5 bis 7 die meisten Befunde, wobei die drei Werte mit nahezu gleicher Häufigkeit vorkamen: 5 mit 19,2%, 6 mit 24,7% und 7 mit 22,0 %. Aufgrund dieser Häufung bzw. Datenlage und der besseren Übersichtlichkeit sind in der vorliegenden Arbeit die übrigen Einzelwerte (GS 2-4 und GS 8-10) wie unten beschrieben zusammengefasst. Danach konnte ein Gleason Score zwischen 2 und 4 bei 26,8%, ein Score zwischen 8 und 10 lediglich bei 7,3% der Patienten präoperativ festgestellt werden.

cGS	N	%
cGS 2-4	77	26,8
cGS 5	55	19,2
cGS 6	71	24,7
cGS 7	63	22,0
cGS 8-10	21	7,3
gesamt	287	100,0

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des Gleason Score der Stanzbiopsie

Ein allgemeingültiger Vergleich der Grading-Systeme nach Gleason, nach Mostofi/WHO und des Subgradings nach den Empfehlungen des urologisch-pathologischen Arbeitskreises (Helpap und Rübben, 1998) zeigt, dass diese Systeme kompatibel sind. Jedoch sollten die Besonderheiten der einzelnen Systeme berücksichtigt werden.

Gleason Score	Pathologisch-urologischer AK	Mostofi/WHO	Prognose	Differenzierungs-grad
2	GIa	G1	günstig	hoch diff.
3,4	GIb			
5,6	GIIa	G2	günstig	mäßig diff.
7	GIIb	G3	ungünstig	mäßig bis niederdiff.
8,9	GIIIa	G4	ungünstig	niederdiff.
10	GIIIb			

Tabelle 6: Äquivalenzen zwischen den Gradingsystemen von Gleason, pathol.-urol. Arbeitskreis Prostatakarzinom und Mostofi/WHO (Helpap und Rübben 1998)

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich wird, führt die Übertragung vom Grading in das Gleason-System zu einer Verschiebung der mäßig-differenzierten G2-Karzinome (Low-grade) hin zu High-grade Karzinomen G3/GS7 deutlich. Folglich ist mit dem Gleason-Grading eine genauere Differenzierung in Low- und High-Grade-Karzinome als mit dem WHO-Grading möglich.

Grading	G1			G2		G3	G4		
%	20,6			71,4		8,0			
Gleason Score	2	3	4	5	6	7	8	9	10
%	26,8			19,2	24,7	22,0	7,1		
	26,8			43,9		29,1			

Tabelle 7: Korrelationen zwischen dem Grading und dem Gleason Score der Prostatastanzbiopsie

1.1.5 Ossäre Metastasierung

Bei allen Patienten mit präoperativen PSA-Werten >10ng/ml als auch bei schlecht differenzierten Prostatakarzinomen wurde ein Knochenszintigramm zum Staging durchgeführt. In 242 Fällen konnte eine Metastasierung ausgeschlossen werden (M0), bei zwei Patienten lag ein Knochenbefall (M1) vor. Bei 43 Patienten bei denen die o.g. Kriterien nicht erfüllt waren, wurde auf das Szintigramm verzichtet (MX). Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit des Knochenbefalls wurde dieser unbekannte Metastasenstatus MX zu M0 hinzugerechnet.

M	N	%
0+X	285	99,3
1	2	0,7
gesamt	287	100,0

Tabelle 8: Verteilung ossärer Metastasen

1.2 Auswertung postoperativer-pathologischer Parameter

1.2.1 Tumorstadium des Prostatektomiepräparats nach der TNM-Klassifikation, UICC 1992

Das pathologische Tumorstadium (pT) nach radikaler Prostatektomie ist bei allen 287 Patienten erhoben worden.

Wie aus Tabelle 9 und Abbildung 5 ersichtlich, sind 43,2 % der Karzinome auf die Prostata beschränkt. Der Großteil der Karzinome (56,8%) zeigt im Präparat ein kapselüberschreitendes Wachstum, wovon nur 6,3% bereits in benachbarte Strukturen (organüberschreitend) wachsen.

pT	N	%
pT1	18	6,3
pT2	106	36,9
pT3	145	50,5
pT4	18	6,3
gesamt	287	100,0

Tabelle 9: Verteilung der pT-Stadien

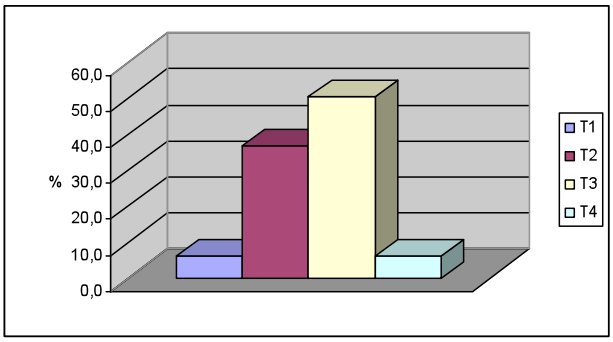

Abbildung 5: Verteilung der pT-Stadien

1.2.2 Grading und Gleason Score des Prostatektomiepräparats

Für den Wert des histopathologischen Grading am Operationspräparat stehen pG und pGS.

Grading

G4 trat nur einmal auf, weshalb G3 und G4 zusammengefasst wurden.

pG	N	%
pG1	18	6,3
pG2	204	71,1
pG3+4	65	22,6
gesamt	287	100,0

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung des Gradings des Prostatektomiepräparats

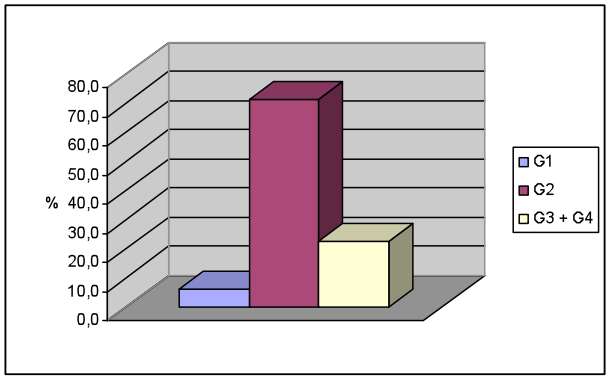

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Gradings des Prostatektomiepräparats

Mehr als 2/3 der Prostatakarzinome (71,1%) zeigten eine mäßige Differenzierung (G2). Hochdifferenzierte Tumore (G1) fanden sich in 6,3% und entdifferenzierte (G3+G4) in 22,6% der Fälle.

Der postoperative Gleason-Score liegt im Mittel bei 6,31, die Standardabweichung bei 1,46 und die Varianz bei 2,15.

Gleason Score

Analog der Gruppierung des präoperativen Gleason Score werden die prozentual geringen Anteile GS 2-4 (9,1%) und GS 8-10 (17,4%) bei der postoperativen Auswertung jeweils zusammengefasst.

Eine Häufung der Befunde ergibt sich im mäßig- bis niederdifferenzierten Bereich (GS 5-6, GS 7) mit den unten ersichtlichen prozentualen Verteilungen.

pGS	N	%
pGS 2 - 4	26	9,1
pGS 5	54	18,8
pGS 6	79	27,5
pGS 7	78	27,2
pGS 8 - 10	50	17,4
gesamt	287	100,0

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung des Gleason Scores des Prostatektomiepräparats

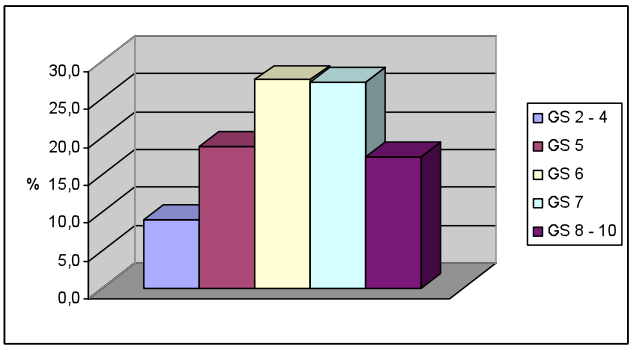

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Gleason Scores des Prostatektomiepräparats

Überträgt man das Grading auf den Gleason Score des Prostatektomiepräparats analog den stanzbioptischen histologischen Befunden (s.Kap.4.1.4), so zeigt sich auch im Prostatektomiepräparat der gleiche Sachverhalt.

Grading	G1			G2		G3	G4		
%	6,3			71,1		22,3	0,3		
Gleason Score	2	3	4	5	6	7	8	9	10
%	9,1			18,8	27,5	27,2	17,4		
	9,1			46,3		44,6			

Tabelle 12: Korrelationen zwischen dem Grading und dem Gleason Score des Prostatektomiepräparats

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem Grading nach Gleason ein Upgrading der G2 Tumore hin zu Gleason 7 und somit zu G3 Karzinomen stattfindet. Somit ist eine genauere Differenzierung der mäßig differenzierten Karzinome möglich. (siehe Tabelle 7 und Tabelle 12)

1.2.3 Lymphknotenstatus nach der TNM-Klassifikation, UICC 1992

Neben dem pT-Stadium wird auch das pN-Stadium durch den Pathologen festgelegt, sofern eine Lymphadenektomie erfolgt ist. Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen pN-Stadien. Im vorliegenden Kollektiv waren 13 Patienten im Stadium N1 und 8 Patienten im Stadium N2, d.h. in 21 Fällen konnten positive Lymphknoten (N1+2) festgestellt werden. Die 6 Patienten, bei denen der Lymphknotenstatus nicht erhoben (NX) wurde, werden den 260 Patenten ohne Lymphknotenbefall zugerechnet.

pN	N	%
pN0+X	266	92,5
pN1+2	21	7,5
gesamt	287	100,0

Tabelle 13: Verteilung der Lymphknotenstadien

1.2.4 Status der Absetzungsränder am Prostatektomiepräparat

Jedes Prostatektomiepräparat wurde hinsichtlich eines Schnittrandbefalls aufgearbeitet. Da ein makroskopisch verbleibender Tumorrest (R2) nur einmal vorlag, wurde dieser dem mikroskopisch verbleibenden Tumorrest (R1) hinzugerechnet und zum positiven Schnittrand (R1+2) zusammengefasst.

In 34 Fällen fehlte die Angabe einer Schnittrandinfiltration, so dass diese als tumorfrei angesehen und konsekutiv zu R0 hinzugezählt werden.

Danach ergaben sich tumorfreie Schnittränder (R0+X) bei 64,5% und tumorbefallene Schnittränder (R1+2) in 35,5% der Prostatakarzinome.

R	N	%
R0+X	185	64,46
R1+2	102	35,54
gesamt	287	100,0

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung des Resektionsstatus

2. Vergleichende Analyse

2.1 Univariate Korrelationen

Im folgenden Kapitel werden die präoperativ-klinischen mit den postoperativ-pathologischen Tumorstadien und Malignitätseinstufungen des Prostatakarzinoms verglichen.

2.1.1 Klinisches Tumorstadium im Vergleich zum pathologischen Stadium

N % Row% Col%	cT1	cT2	cT3	cT4	gesamt
pT1	11	5	2	0	18
	3,83	1,74	0,70	0,00	6,27
	61,11	27,78	11,11	0,00	
	26,19	4,13	1,77	0,00	
pT2	20	67	19	0	106
	6,97	23,34	6,62	0,00	36,93
	18,87	63,21	17,92	0,00	
	47,62	55,37	16,81	0,00	
pT3	10	44	83	8	145
	3,48	15,33	28,92	2,79	50,52
	6,90	30,34	57,24	5,52	
	23,81	36,36	73,45	72,73	
pT4	1	5	9	3	18
	0,35	1,74	3,14	1,05	6,28
	5,56	27,78	50,00	16,67	
	2,38	4,13	7,96	27,27	
gesamt	42	121	113	11	287
	14,63	42,15	39,38	3,84	100,00

Tabelle 14: Verteilung von cT versus pT im Gesamtkollektiv

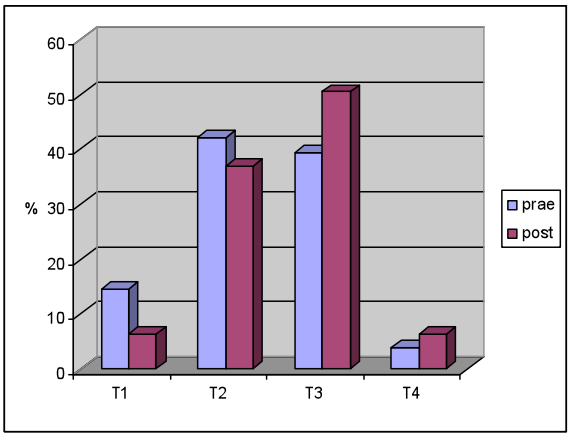

Abbildung 8: Verteilung von cT versus pT

N %	postop. gleich	postop. schlechter	postop. besser	gesamt
cT1	11	31	0	42
	3,83	10,80	0	14,63
cT2	67	49	5	121
	23,34	17,07	1,74	42,15
cT3	83	9	21	113
	28,92	3,14	7,32	39,38
cT4	3	0	8	11
	1,05	0	2,79	3,84
gesamt	164	89	34	287
	57,14	31,01	11,85	100

Tabelle 15: Einstufungsveränderungen im Vergleich prä- zu postoperativ (cT vs. pT)

Ein Vergleich der prä- mit den postoperativ ermittelten Tumorstadien zeigt, dass bei 57% der Patienten klinisches und pathologisches T-Stadium übereinstimmen. Ein Understaging wurde bei 31% und ein Overstaging bei 11,85% der Präparate festgestellt.

Die Stadien T2 und T3 konnten in den meisten Fällen (23,34% und 28,92%) präoperativ korrekt eingeschätzt werden. Die erschwerte klinische Differenzierung zwischen organbegrenztem und kapselüberschreitendem Wachstum der Prostatakarzinome spiegelt sich in dem Understaging der T2-Tumore (17,07%) wieder. Klinisch eingestufte T3 Tumore dagegen sind zu 7,32% overstaged.

10,80 % der klinisch inapparenten Tumore wurden im Prostatektomiepräparat einem höheren Stadium zugeordnet.

overstaging	%	pT-Kategorie					understaging
	cT-Kat.	pT1	pT2	pT3	pT4	N	
	cT1	26	48	24	2	42	
	cT2	4	56	36	4	121	
	cT3	2	17	73	8	113	
	cT4	0	0	73	27	11	
	N	18	106	145	18	287	

Tabelle 16: Verteilung cT versus pT im Gesamtkollektiv; die Prozentwerte beschreiben die Beziehung zwischen klinisch (cT) und histopathologischem (pT) T-Stadium (Col%-Werte aus Tab. 14)

Die im Bereich der farblich unterlegten Diagonalen befindlichen Zahlenwerte zeigen die prozentuale Häufigkeit der Tumoreinstufungen an, die prä- und postoperativ gleich sind. Alle Prozentangaben in den einzelnen T-Stadien unterhalb der Diagonalen durchlaufen ein overstaging (postoperativ besser) und die oberhalb ein Understaging (postoperativ schlechter).

Das T3-Stadium ist das Tumorstadium, bei dem ca. drei Viertel der Fälle (73%) präoperativ richtig eingestuft wurden. In nur 19% der Fälle wurde dieses Stadium postoperativ

überschätzt. Das Overstaging ist beim cT4 Stadium mit 73% am höchsten.
Beim T2 Stadium wurde mehr als die Hälfte (56%) zwar korrekt eingestuft, jedoch trat bei 40% der Tumore bei der klinischen Einstufung des Prostatakarzinoms ein Understaging auf. Dieses zeigt sich mit 74% am deutlichsten im Stadium cT1 als klinisch inapparente Karzinome.

2.1.2 Grading bzw. Gleason Score in Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat

Im Folgenden werden die prä- und postoperativen Differenzierungsgrade nach den Graduierungssystemen der WHO und dem Gleason Score miteinander verglichen.

Grading

N % Row% Col%	cG1	cG2	cG3+4	gesamt
pG1	11	7	0	18
	3,83	2,44	0,00	6,27
	61,11	38,89	0,00	
	18,64	3,41	0,00	
pG2	43	153	8	204
	14,98	53,31	2,79	71,08
	21,08	75,00	3,92	
	72,88	74,63	34,78	
pG3+4	5	45	15	65
	1,74	15,68	5,23	22,65
	7,69	69,23	23,08	
	8,47	21,95	65,22	
gesamt	59	205	23	287
	20,55	71,43	8,02	100,00

Tabelle 17: Verteilung von cG zu pG im Gesamtkollektiv

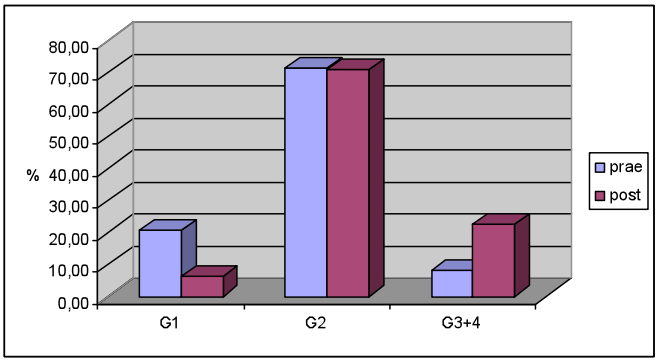

Abbildung 9: Vergleich der Differenzierungsgrade cG zu pG

Beim Vergleich des Gradings der prä- mit den postoperativen Proben ergeben sich folgende Verschiebungen in der Einstufung des Differenzierungsgrads:

N %	postop. gleich	postop. schlechter	postop. besser	gesamt
G1	11	48	0	59
	3,83	16,72	0,00	20,55
G2	153	45	7	205
	53,31	15,68	2,44	71,43
G3+4	15	0	8	23
	5,23	0,00	2,79	8,02
gesamt	179	93	15	287
	62,37	32,40	5,23	100,00

Tabelle 18: Einstufungsveränderungen prä- zu postoperativ Grading

Das Biopsie-Grading stimmt mit dem Präparat-Grading bei 62,37% der Fälle überein. Bei 32,40% der 287 Patienten zeigte sich ein Under- und bei 5,23% der Patienten ein Overgrading. In den einzelnen Differenzierungsgraden zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede, die in der Tabelle 19 dargestellt werden.

	%	pG-Kategorie				
overgrading	cG-Kat.	G1	G2	G3+4	N	undergrading
	G1	19	73	8	59	
	G2	3	75	22	205	
	G3+4	0	35	65	23	
	N	18	204	65	287	

Tabelle 19: Verteilung cG versus pG im Gesamtkollektiv; die Prozentwerte beschreiben die Beziehung zwischen klinischem (cG) und histopathologischem Grading (pG) (Col%-Werte aus Tab. 17)

Im Bereich der farblich unterlegten Diagonalen befindet sich die prozentuale Häufigkeit der in Biopsie-Grading und Präparat-Grading gleich bleibenden Differenzierungsgrade. Die Übereinstimmung ist bei G2 mit 75% am höchsten. Bei G1 stimmen lediglich 19% und bei G3 65% der prä- und postoperativen Ergebnisse überein.

Alle Prozentangaben in den einzelnen G-Stadien unterhalb der Diagonalen durchlaufen ein Overgrading (postoperativ besser) und die oberhalb ein Undergrading (postoperativ schlechter).

Die primäre Einstufung der Biopsie in G1 zeigt ein Undergrading von 81%. Davon sind 73% im Präparat als G2 einzustufen und nur 8% als G3.

Im Differenzierungsgrad G2 kommt es hingegen zu einem Undergrading von 22%. Im Grad G3+4 wurden 35% überschätzt.

Gleason Score

N % Row% Col%	cGS 2-4	cGS 5	cGS 6	cGS 7	cGS 8-10	gesamt
pGS 2-4	20	3	3	0	0	26
	6,97	1,05	1,05	0,00	0,00	9,07
	76,92	11,54	11,54	0,00	0,00	
	25,97	5,45	4,23	0,00	0,00	
pGS 5	19	20	10	5	0	54
	6,62	6,97	3,48	1,74	0,00	18,81
	35,19	37,04	18,52	9,26	0,00	
	24,68	36,36	14,08	7,94	0,00	
pGS 6	24	15	30	6	4	79
	8,36	5,23	10,45	2,09	1,39	27,52
	30,38	18,99	37,97	7,59	5,06	
	31,17	27,27	42,25	9,52	19,05	
pGS 7	8	16	20	33	1	78
	2,79	5,57	6,97	11,50	0,35	27,18
	10,26	20,51	25,64	42,31	1,28	
	10,39	29,09	28,17	52,38	4,76	
pGS 8-10	6	1	8	19	16	50
	2,09	0,35	2,79	6,62	5,57	17,42
	12,00	2,00	16,00	38,00	32,00	
	7,79	1,82	11,27	30,16	76,19	
gesamt	77	55	71	63	21	287
	26,83	19,17	24,74	21,95	7,31	100,00

Tabelle 20: Verteilung von cGS versus pGS

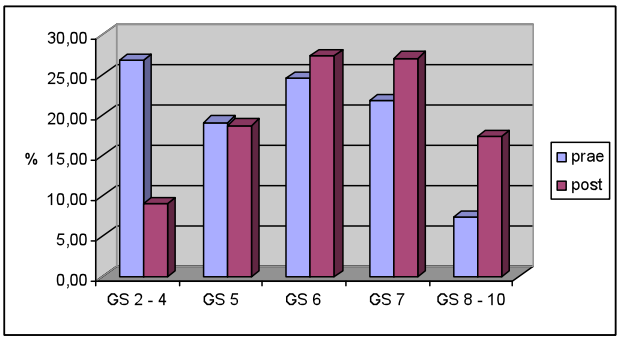

Abbildung 10: Vergleich des Gleason Score prä- zu postoperativ

Beim Vergleich der prä- zu postoperativen Proben ergeben sich folgende Verschiebungen in der Einstufung des Gleason-Gradings:

N %	postop. gleich	postop. schlechter	postop. besser	gesamt
GS 2-4	20	57	0	77
	6,97	19,86	0,00	26,83
GS 5	20	32	3	55
	6,97	11,15	1,05	19,17
GS 6	30	28	13	71
	10,45	9,76	4,53	24,74
GS 7	33	19	11	63
	11,50	6,62	3,83	21,95
GS 8-10	16	0	5	21
	5,57	0,00	1,74	7,31
gesamt	119	136	32	287
	41,46	47,39	11,15	100,00

Tabelle 21: Einstufungsveränderungen prä-zu postoperativ Gleason Score

47,39% der Prostatakarzinome wurden postoperativ in eine höhere Anaplasiestufe als präoperativ eingestuft, 11,15% wurden niedriger eingestuft. Für 41,46% blieb die Einstufung unverändert.

	%	pGS-Kategorie						
	cGS-Kat.	GS 2 - 4	GS 5	GS 6	GS 7	GS 8-10	N	
overgrading	GS 2-4	26	25	31	10	8	77	undergrading
	GS 5	5	36	27	29	3	55	
	GS 6	4	14	42	28	12	71	
	GS 7	0	8	9	52	31	63	
	GS 8-10	0	0	19	5	76	21	
	N	26	54	79	78	50	287	

Tabelle 22: Verteilung cGS versus pGS im Gesamtkollektiv; die Prozentwerte beschreiben die Beziehung zwischen klinischem und histopathologischem Gleason Score (Col%-Werte aus Tabelle 20)

In den farblich unterlegten Feldern kann man eine deutliche Zunahme der Korrelation bei steigendem Gleason-Grading beobachten. Tendenziell wird das Karzinom in der Biopsie als günstiger differenziert bewertet, als es sich am Operationspräparat bestätigen lässt. Die Übereinstimmung zwischen prä- und postoperativem Gleason Score geht bis zu 76%, wobei der prädiktive Wert Gleason Score <6 gering ist. Biopsieergebnisse mit Gleason Score 2-4, GS 5, GS 6 zeigen eine hohe Undergrading-Rate von jeweils 74%, 59% und 40%.

Die Korrelation für Gleason Grade 6 und 7, welche in der Biopsie am häufigsten diagnostiziert wird, beträgt 42% bzw. 52%. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Gleason-Score Werten >7 eine geringere Häufigkeit der negativen Fehleinstufung als in der Stanzbiopsie. Bei Gleason 8-10 wurden 76% korrekt eingestuft.

2.1.3 Zusammenfassung - Einstufungsveränderungen von T, G und Gleason Score

Im folgenden sind die Vergleiche der klinischen mit den pathologischen Parametern (Tumorstadium, Grading und Gleason Score) zusammengefasst.

%	postop. gleich	postop. schlechter	postop. besser
T	57,14	31,01	11,85
G	62,37	32,40	5,23
GS	41,46	47,39	11,15

Tabelle 13: Zusammenschau Einstufungs-veränderungen T, G, GS

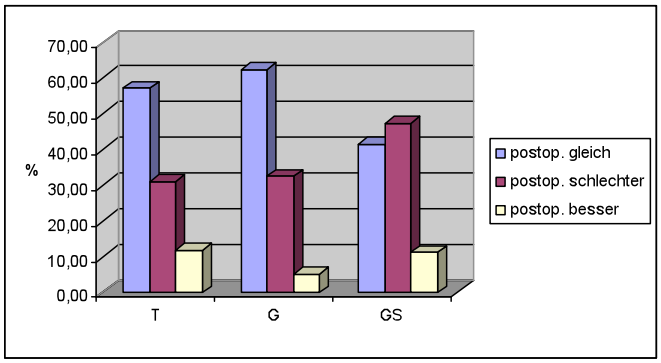

Abbildung 11: Vergleich prä- zu postoperativ T, G, GS

Für das präoperative Staging des Prostatakarzinoms zeigt sich nur in ca. 57% der Fälle eine Übereinstimmung zum Tumorstadium des Prostatektomiepräparats, ca. 31% sind understaged.

Beim Vergleich zwischen Biopsie- und Prostatektomiepräparat ergibt sich ein Undergrading hinsichtlich des Gradings nach WHO von ca. 32,40% und des Gleason Scores von 47,39%.

Das Overstaging bzw. -grading in den drei Kategorien bleibt verhältnismäßig gering zwischen ca. 5% und ca. 12%.

2.2 Multivariate Korrelationen

2.2.1 postoperative Parameter in Abhängigkeit vom PSA-Wert

2.2.1.1 T-Stadium im Präparat in Abhängigkeit vom PSA-Wert

N % Row% Col%	0 - 4	>4-10	>10-20	>20	gesamt
pT1	6	8	4	0	18
	2,09	2,79	1,39	0,00	6,27
	33,33	44,44	22,22	0,00	
	30,00	9,20	4,49	0,00	
pT2	8	42	34	22	106
	2,79	14,63	11,85	7,67	36,94
	7,55	39,62	32,08	20,75	
	40,00	48,28	38,20	24,18	
pT3	6	34	46	59	145
	2,09	11,85	16,03	20,56	50,53
	4,14	23,45	31,72	40,69	
	30,00	39,08	51,69	64,84	
pT4	0	3	5	10	18
	0,00	1,05	1,74	3,48	6,27
	0,00	16.67	27,78	55,56	
	0,00	3,45	5,62	10,99	
gesamt	20	87	89	91	287
	6,97	30,31	31,01	31,71	100,00

Tabelle 14: Tumorstadium pT in Abhängigkeit vom PSA-Wert (ng/ml)

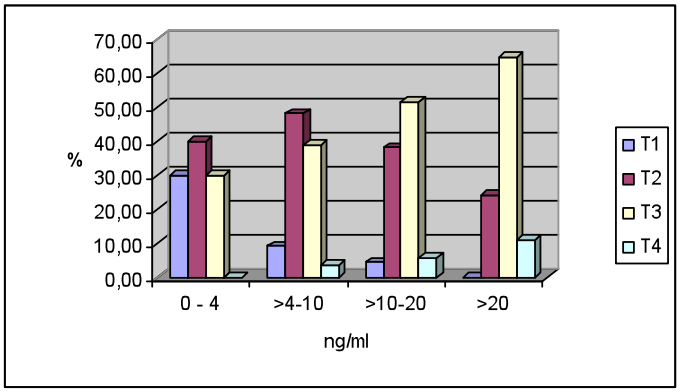

Abbildung 12: prozentuale Verteilung von pT innerhalb der PSA-Gruppierungen (Col%-Werte)

Innerhalb der PSA-Gruppierungen >4-10ng/ml, >10-20ng/ml und >20ng/ml lassen sich folgende Zusammenhänge mit den T-Stadien feststellen:

Je höher der PSA-Wert, desto größer die Wahrscheinlichkeit eines organüberschreitenden

Wachstums und desto geringer die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Prostatakarzinoms. Diese Schlussfolgerung lässt sich folgenden Daten entnehmen:
Bei PSA-Werten zwischen 0 und 4ng/ml zeigt sich eine annähernde Gleichverteilung der T-Stadien T1 bis T3 (30% zu 40% zu 30%). T2 kommt am häufigsten, T4 gar nicht vor.
Bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 4 und 10ng/ml überwiegt in geringem Maße (57,48%) das organbegrenzte (T1/T2) gegenüber dem organüberschreitenden Wachstum (42,52%).
Wurde ein PSA-Wert zwischen >10-20ng/ml bestimmt, nimmt der Anteil der organüberschreitenden Prostatakarzinome auf 57,31% zu. Die Stadien T1 und T4 spielen dabei eine untergeordnete Rolle, denn bis zu einem PSA von 10ng/ml handelt es sich mit 48-prozentiger Wahrscheinlichkeit um T2 Tumore. Ab einem PSA >10-20ng/ml überwiegt der Anteil der T3 Tumore mit ca. 52%. Dieser Anteil steigt bei einem PSA >20ng/ml auf ca. 65%. Hierbei ist mit größerer Wahrscheinlichkeit auch ein T4 Stadium (11%) zu finden. Ein organbegrenztes Wachstum (T2) war jedoch nur in 24% der Fälle auszumachen.

2.2.1.2 Grading im Präparat in Abhängigkeit vom PSA-Wert

N % Row% Col%	0 - 4	>4-10	>10-20	>20	gesamt
pG1	6	6	4	2	18
	2,09	2,09	1,39	0,70	6,27
	33,33	33,33	22,22	11,11	
	30,00	6,90	4,49	2,20	
pG2	11	70	65	58	204
	3,83	24,39	22,65	20,21	71,08
	5,39	34,31	31,86	28,43	
	55,00	80,46	73,03	63,74	
pG3+4	3	11	20	31	65
	1,05	3,83	6,97	10,80	22,65
	4,62	16,92	30,77	47,69	
	15,00	12,64	22,47	34,07	
gesamt	20	87	89	91	287
	6,97	30,31	31,01	31,71	100,00

Tabelle 15: Grading pG in Abhängigkeit vom PSA-Wert (ng/ml)

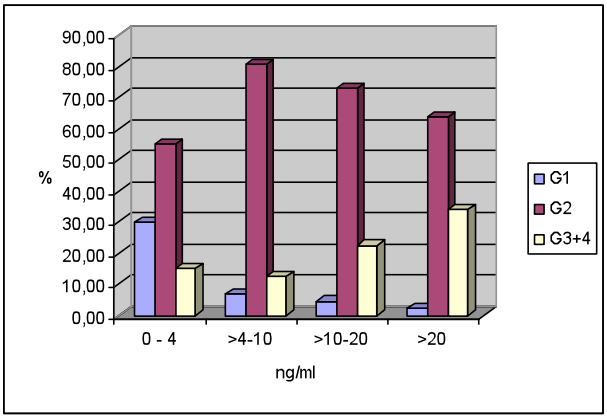

Abbildung 13: prozentuale Verteilung von pG innerhalb der PSA-Gruppierungen (Col%)

Aus Abbildung 13 ist zu ersehen, dass in den PSA-Gruppierungen >4-10ng/ml, >10-20ng/ml und >20ng/ml anteilig die Anaplasiestufe G3+G4 von 12,64% über 22,47% auf 34,07% steigt. Entgegengesetzt dazu verhält sich der Differenzierungsgrad G2. Dieser nimmt mit zunehmenden PSA-Werten (ab 4-10ng/ml) anteilig von 80,46% über 73,03% auf 63,74% ab. Die Häufigkeit der hochdifferenzierten Prostatakarzinome (G1) nimmt mit steigenden PSA-Werten von 30% (PSA von <4ng/ml) auf 2,2% (PSA von >20ng/ml) ab.
In allen PSA-Gruppierungen ist eine mäßige Differenzierung G2 mit Abstand am häufigsten vertreten, die den Peak (80,46%) bei PSA-Werten zwischen 4 und 10ng/ml erreicht.

2.2.1.3 Gleason Score im Präparat in Abhängigkeit vom PSA-Wert

N % Row% Col%	0 - 4	>4-10	>10-20	>20	gesamt
pGS 2-4	6	10	6	4	26
	2,09	3,48	2,09	1,39	9,05
	23,08	38,46	23,08	15,38	
	30,00	11,49	6,47	4,40	
pGS 5	5	20	19	10	54
	1,74	6,97	6,62	3,38	18,71
	9,26	37,04	35,19	18,52	
	25,00	22,99	21,35	10,99	
pGS 6	4	30	28	17	79
	1,39	10,45	9,76	5,92	27,52
	5,06	37,97	35,44	21,52	
	20,00	34,48	31,46	18,68	
pGS 7	4	19	23	32	78
	1,39	6,62	8,01	11,15	27,17
	5,13	24,36	29,49	41,03	
	20,00	21,84	25,84	35,16	
pGS 8-10	1	8	13	28	50
	0,35	2,79	4,53	9,76	17,43
	2,00	16,00	26,00	56,00	
	5,00	9,20	14,61	30,77	
gesamt	20	87	89	91	287
	6,97	30,31	31,01	31,71	100,00

Tabelle 16: Gleason Score pGS in Abhängigkeit vom PSA-Wert (ng/ml)

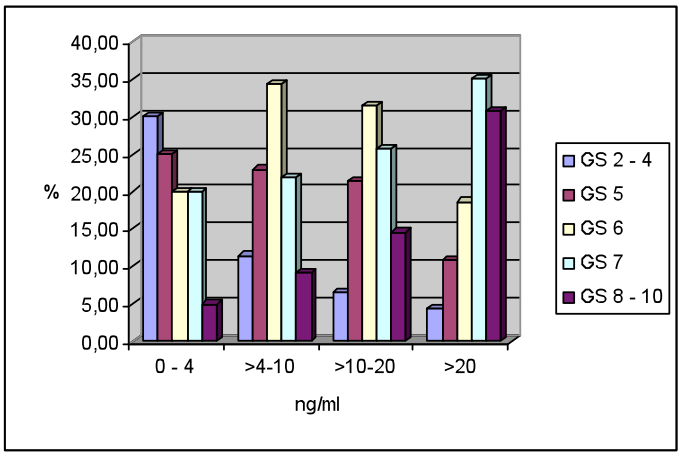

Abbildung 14: prozentuale Verteilung von pGS innerhalb der PSA-Gruppierungen (Col%)

In der PSA-Gruppe 0-4ng/ml nehmen die Anaplasiestufen GS 2-4 und GS 5 mit 30,00% und 25,00% den höchsten Anteil ein. GS 6 hingegen erreicht seinen Peak von 34,48% bei einem

PSA von >4-10ng/ml. Ab diesem Wert nimmt die Häufigkeit des Differenzierungsgrads GS 6 in den jeweiligen PSA-Gruppierungen von 31,46% über 18,68% ab.
Entgegengesetzt verhalten sich GS 7 und GS 8-10: mit steigendem PSA-Wert (>4ng/ml) nimmt die Anaplasiestufe GS 7 von 21,84% über 25,84% auf 35,16% und in der Gruppe GS 8-10 von 9,20% über 14,61% auf 30,77% zu.
Zusammenfassend zeigt sich, dass mit steigendem PSA-Wert in den jeweiligen Gruppierungen anteilig die Prostatakarzinome mit hoher Differenzierung zugunsten der niedrig differenzierten (entdifferenzierten) Prostatakarzinome abnehmen, d.h. bei hohen PSA-Werten steigt die Wahrscheinlichkeit eines entdifferenzierten Prostatakarzinoms.

2.2.1.4 Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom PSA-Wert

N % Row% Col%	0 - 4	>4-10	>10-20	>20	gesamt
pNX	0	2	3	1	6
pN0	19	83	79	79	260
	6,76	29,54	28,11	28,11	92,53
	7,31	31,92	30,38	30,38	
	95,00	97,65	91,86	87,78	
pN+	1	2	7	11	21
	0,36	0,71	2,49	3,91	7,47
	4,76	9,52	33,33	52,38	
	5,00	2,35	8,14	12,22	
gesamt	20	85	86	90	281
	7,12	30,25	30,60	32,02	100,00

Tabelle 25: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom PSA-Wert (ng/ml)

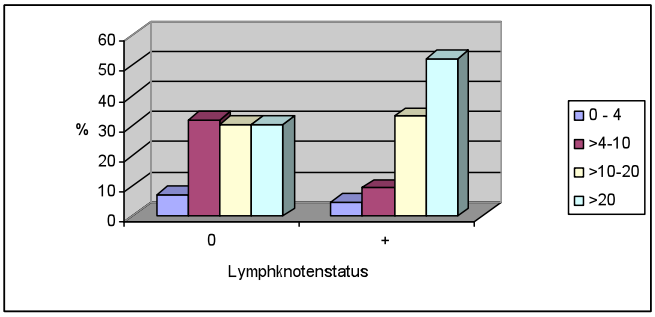

Abbildung 21: Verteilung der PSA-Gruppen (ng/ml) innerhalb der positiven und negativen Lymphknotenbefunde

Bei 7,47% des Gesamtkollektivs sind die Lymphknoten positiv. Davon weisen 52,38% einen PSA-Wert über 20 ng/ml auf. Bei 33,33% der Patienten mit Lymphknotenbefall liegt der PSA-

Wert zwischen 10 und 20ng/ml. 14,28% der Patienten mit lymphogenen Metastasen haben einen PSA <10ng/ml.

Bei 92,53% der operierten Patienten sind die Lymphknoten negativ. Hier zeigt sich eine Gleichverteilung zwischen den PSA-Gruppierungen >4-10, >10-20 und >20ng/ml von jeweils ca. 30%.

PSA [ng/ml]	positive Lymphknoten [%]
0 - 4	5,00
>4-10	2,35
>10-20	8,14
>20	12,22

Tabelle 26: positive Lymphknoten (pN+) in Abhängigkeit vom PSA

Positive Lymphknoten weisen 12,22% der radikal prostatektomierten Patienten mit einem PSA-Wert >20ng/ml auf. Hingegen ist in den PSA-Gruppen 0-4ng/ml, 4-10ng/ml und >10-20ng/ml mit Wahrscheinlichkeiten von 5,00%, 2,35% und 8,14% mit einem Lymphknotenbefall zu rechnen. Prinzipiell ist ab einem PSA von 10ng/ml ein Lymphknotenbefall wahrscheinlicher.

2.2.1.5 Knochenmetastasierung in Abhängigkeit vom PSA-Wert

N % Row% Col%	0 - 4	>4-10	>10-20	>20	gesamt
M0	20	86	88	91	285
	6,97	29,97	30,66	31,71	99,31
	7,02	30,18	30,88	31,93	
	100,00	98,85	98,88	100,00	
M1	0	1	1	0	2
	0	0,35	0,35	0	0,7
	0	50,00	50,00	0	
	0	1,15	1,12	0	
gesamt	20	87	89	91	287
	6,97	30,32	31,01	31,71	100,00

Tabelle 27: Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Wert (ng/ml)

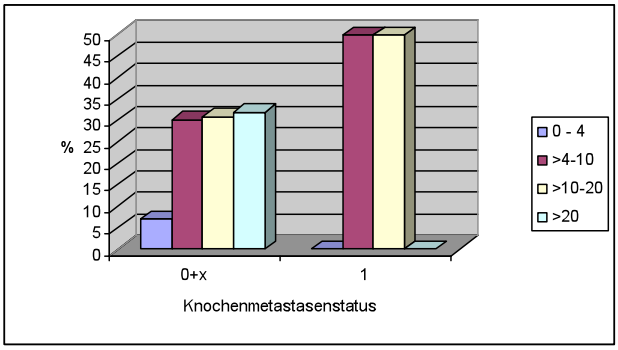

Abbildung 22: Verteilung der PSA-Gruppen (ng/ml) innerhalb der negativen und positiven Knochenmetastasenbefunde

Bei 99,3% der radikalen Prostatektomierten konnte keine ossäre oder organische Metastasierung nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich einen annähernde Gleichverteilung innerhalb der PSA-Gruppierungen >4-10ng/ml, >10-20ng/ml und >20ng/ml von ca. 30%. Nur 7% der Prostatakarzinome ohne Nachweis einer Filialisierung hatten einen PSA-Wert <4ng/ml.

In nur in 0,7% der Fälle des Kollektivs, d.h. bei zwei der Patienten wurden ossäre Filiae gefunden, die jeweils einen PSA-Wert zwischen >4-10ng/ml und >10-20ng/ml aufwiesen.

2.2.2 Marginstatus in Abhängigkeit von präoperativen Parametern

2.2.2.1 Marginstatus in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium

Bei der Untersuchung aller Operationspräparate hinsichtlich der chirurgischen Schnittränder trat bei 35,54% (102 von 287) der Patienten ein positiver Schnittrand auf.

N % Row% Col%	R0+X	R1+2	gesamt
cT1	38	4	42
	13,24	1,39	14,63
	90,48	9,52	
	20,54	3,92	
cT2	85	36	121
	29,62	12,54	42,16
	70,25	29,75	
	45,95	35,29	
cT3	59	54	113
	20,56	18,82	39,38
	52,21	47,79	
	31,89	52,94	
cT4	3	8	11
	1,05	2,79	3,84
	27,27	72,73	
	1,62	7,84	
gesamt	185	102	287
	64,46	35,54	100,00

Tabelle 17: Marginstatus (R) in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium cT

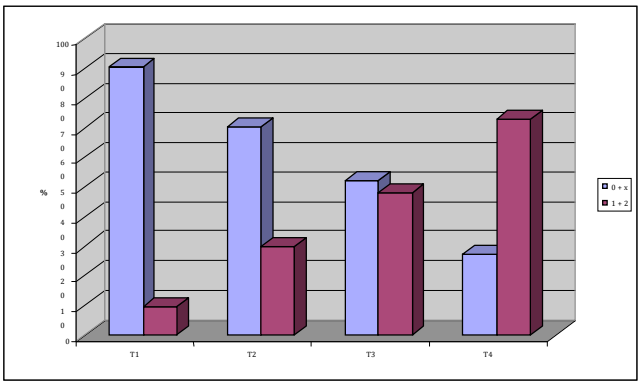

Abbildung 15: Verteilung des Marginstatus (R) in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium (cT)

Der Tabelle 17 und Abbildung 15 ist der Marginstatus, d.h. die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandes am Präparat in Abhängigkeit vom Tumorstadium zu entnehmen.
Je höher das klinische Tumorstadium, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer

Schnittrandinfiltration.

T1-Tumore beispielsweise sind zu 90,48% und T2 zu 70,25% Schnittrand negativ, wohingegen T4 Tumore zu 27,27% negative Absetzungsränder aufweisen. Bei T3 Tumoren zeigt sich eine annähernde Gleichverteilung von 52,21%, die im Gesunden reseziert und ca. 47,79%, die einen positiven Schnittrand aufweisen.

2.2.2.2 Marginstatus in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie

N % Row% Col%	R0+X	R1+2	gesamt
cG1	47	12	59
	16,38	4,18	20,56
	79,66	20,34	
	25,41	11,76	
cG2	129	76	205
	44,95	26,48	71,43
	62,93	37,07	
	69,73	74,51	
cG3+4	9	14	23
	3,14	4,88	8,02
	39,13	60,87	
	4,86	13,73	
gesamt	185	102	287
	64,47	35,54	100,00

Tabelle 20: Marginstatus (R) in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie (cG)

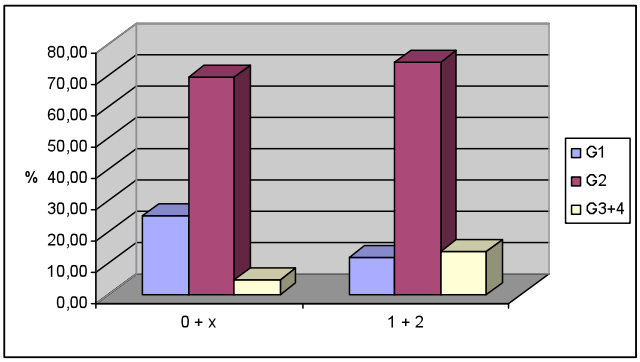

Abbildung 18: Verteilung des Marginstatus (R) in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie (cG)

Nach radikaler Prostatektomie sind im Anaplasie-Grad G1 79,66% der Schnittränder tumorfrei. Mäßig differenzierte Karzinome (G2) weisen zu 62,93% negative Schnittränder auf. Bei anaplastischen Karzinomen (G3+4) sind bei 60,87% die Schnittränder positiv. Daraus ergibt sich auch hier folgendes Abhängigkeitsverhältnis: Je höher der Entdifferenzierungsgrad, desto größer die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandes nach radikaler Prostatektomie.

2.2.2.3 *Marginstatus in Abhängigkeit vom Gleason Score der Biopsie*

N % Row% Col%	R0+X	R1+2	gesamt
cGS 2-4	55	22	77
	19,16	7,67	26,83
	71,43	28,57	
	29,74	21,57	
cGS 5	41	14	55
	14,29	4,88	19,17
	74,55	25,45	
	22,16	13,73	
cGS 6	49	22	71
	17,07	7,67	24,74
	69,01	30,99	
	26,49	21,57	
cGS 7	34	29	63
	11,85	10,1	21,95
	53,97	46,03	
	18,38	28,43	
cGS 8-10	6	15	21
	2,09	5,23	7,32
	28,57	71,43	
	3,24	14,71	
gesamt	185	102	287
	64,46	35,55	100

Tabelle 21: Marginstatus (R) in Abhängigkeit vom Gleason Score der Stanzbiopsie (cGS)

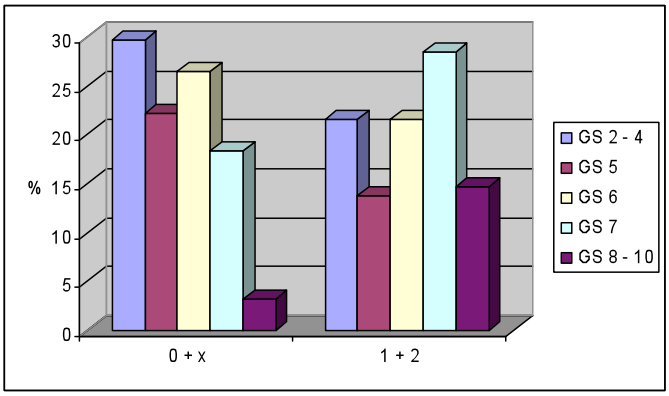

Abbildung 19: Verteilung des Marginstatus (R) in Abhängigkeit vom Gleason Score der Stanzbiopsie (cGS)

Analog zum Grading-System nach Mostofi/WHO (siehe Kap. 2.2.5) zeigt sich der gleiche Zusammenhang zwischen dem Schnittrandbefall und Gleason Score: Die Wahrscheinlichkeit der Tumorfreiheit nimmt mit zunehmendem Gleason Score ab. Während bei den Gleason

Scores 2 bis 6 durchschnittlich 71,6% der Patienten postoperativ tumorfrei sind, haben bei Gleason 8-10 nur 28,57% negative Schnittränder.
Eine ungefähre Gleichverteilung zeigt sich bei Gleason 7, bei dem 53,97% der Schnittränder tumorfrei sind.

cG	positiver Schnittrand [%]		cGS
cG1	20	28	2-4
cG2	37	25	5
		31	6
cG3+4	61	46	7
		71	8-10

Tabelle 22: Biopsie-Grading/Gleason Score versus positive Schnittränder (Row% aus Tab. 20 und 21)

Die Wahrscheinlichkeiten positiver Schnittränder sind in beiden Graduierungssystemen annähernd gleich verteilt. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrands bei einem Grading von G1 (20%) entspricht ungefähr der eines Gleason Scores 2-4 (28%). Ebenso verhält es sich bei G2 und einem Gleason 5-6 (37% zu 28%). Der Durchschnittswert von 58,5% bei GS 7-10 und damit die Vorhersagbarkeit eines positiven Schnittrandes stimmt mit dem Wert des Grading G3+4 (61%) fast überein.
Anhand des Vergleichs der positiven Schnittränder kann die Korrelation zwischen Gleason Score und Grading bestätigt werden. Auch die Annahme, dass der Gleason Score eine genauere Unterscheidung der mäßig differenzierten Karzinome ermöglicht, wird durch die Ergebnisse der Schnittranduntersuchung gestützt.

2.2.2.4 Marginstatus in Abhängigkeit vom PSA-Wert

N % Row% Col%	0 - 4	>4-10	>10-20	>20	gesamt
R0+X	15	66	62	42	185
	5,23	23	21,6	14,63	64,46
	8,11	35,68	33,51	22,70	
	75	75,86	69,66	46,15	
R1+2	5	21	27	49	102
	1,74	7,32	9,41	17,07	35,54
	4,9	20,59	26,47	48,04	
	25	24,14	30,34	53,85	
gesamt	20	87	89	91	287
	6,97	30,32	31,01	31,70	100,00

Tabelle 23: Marginstatus in Abhängigkeit vom PSA-Wert (ng/ml)

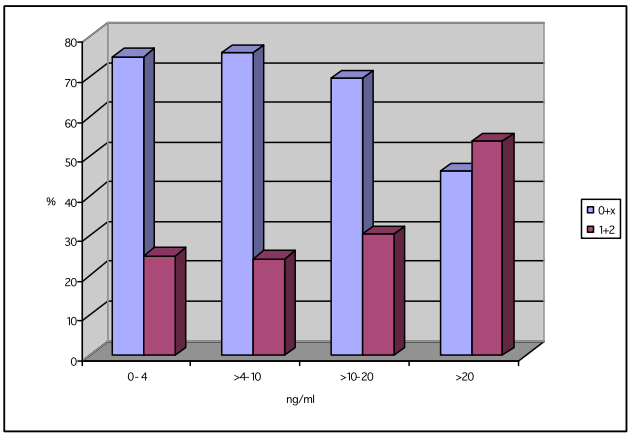

Abbildung 20: Verteilung des Residualtumors in Abhängigkeit vom PSA-Wert

Die Wahrscheinlichkeit einer Schnittrandinfiltration liegt bei 35,54% und zeigt eine Abhängigkeit vom PSA-Wert. Je höher der präoperative PSA-Wert, umso höher die Wahrscheinlichkeit einer Schnittrandinfiltration mit dem Risiko eines Residualtumors.

Bei PSA-Werten <4ng/ml liegt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Schnittrandes im Präparat bei 25%. Bei PSA-Werten >4-10ng/ml und >10-20ng/ml steigt die Wahrscheinlichkeit einer Schnittrandinfiltration von 24,14% auf 30,34% an. Prostatakarzinome mit PSA-Werten >20ng/ml haben eine annähernde Gleichverteilung zwischen organbegrenztem- und überschreitendem Wachstum (46,15% zu 53,85%).

Daraus ergibt sich, dass bei PSA-Werten zwischen 0 und 20ng/ml durchschnittlich 73,50%, jedoch bei PSA-Werten >20ng/ml nur 46,15% keine Schnittrandinfiltration aufweisen.

PSA [ng/ml]	positiver Schnittrand [%]
0-4	25
>4-10	24
>10-20	30
>20	54

Tabelle 24: PSA versus positive Schnittränder

In den PSA-Gruppen 0-4, >4-10 und >10-20ng/ml ist mit nahezu gleicher Wahrscheinlichkeit (24-30%) mit einem Schnittrandbefall zu rechnen. Erst ab einem PSA >20ng/ml ist mit 54% die Wahrscheinlichkeit positiver Absetzungsränder deutlich erhöht.

2.2.3 Organbegrenzung in Abhängigkeit von präoperativen Parametern

Ein Prostatakarzinom mit der Formel N0, M0+MX, R0+RX ist per definitionem auf die Prostata „nur Prostata“ begrenzt, während ein Karzinom mit organüberschreitendem Wachstum und lymphogener/ossärer Metastasierung mit Befall „anderer Organe“ als N1+2, M1, R1+2 definiert ist.

2.2.3.1 Organbegrenzung und klinisches Tumorstadium

N % Row% Col%	sonst./k.A.	nur Prostata	andere Organe	gesamt
cT1	0	37	5	42
		13,07	1,77	14,84
		88,10	11,90	
		21,51	4,50	
cT2	3	78	40	118
		27,56	14,13	41,69
		66,10	33,90	
		45,35	36,04	
cT3	1	56	56	112
		19,79	19,79	39,58
		50,00	50,00	
		32,56	50,45	
cT4		1	10	11
		0,35	3,53	3,88
		9,09	90,91	
		0,58	9,01	
gesamt		172	111	283
		60,78	39,22	100,00

Tabelle 28: Organbegrenzung in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium

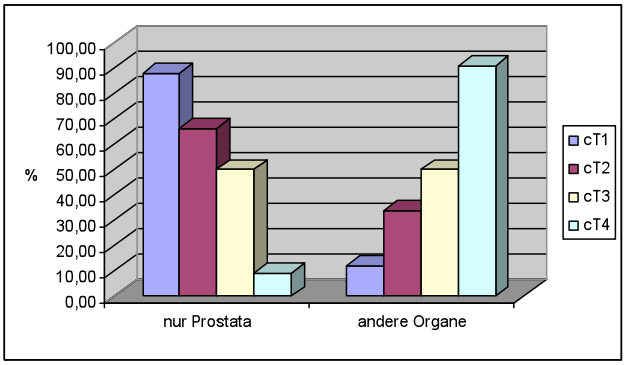

Abbildung 23: Verteilung von organbegrenztem und organüberschreitendem Wachstum in Abhängigkeit der T-Stadien

60,78% der Patienten des Kollektivs zeigen ein auf die Prostata begrenztes Wachstum. Klinisch als T1 und T2 erfasste Karzinome sind mit 88%-iger bzw. mit 66,1%-iger Wahrscheinlichkeit auf das Organ begrenzt.

39,22% der Patienten des Kollektivs weisen ein organüberschreitendes Wachstum auf. Bei den klinisch extrakapsulär wachsenden Karzinomen (cT3) konnte zu gleichen Teilen (jeweils 50%) eine Organbegrenzung und ein Befall anderer Organe nachgewiesen werden. Der Anteil der organüberschreitenden cT1 Karzinome liegt bei 11,90%. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 90,91% weisen cT4-Karzinome ein organüberschreitendes Wachstum auf.

Daraus ist zu schließen, dass die cT1 und cT4 Karzinome klinisch in ihrem Wachstumsverhalten vorhersehbar sind. Die Einschätzung dieser Prostatakarzinome erwies sich zu 88,10% bzw. zu 90,91% als korrekt. Bei cT2-Karzinomen wurde ein Drittel nicht als organbegrenzt identifiziert. Bei einem Vergleich der klinischen T-Stadien mit der histologischen Aufarbeitung der Präparate zeigt sich, dass die per definitionem organüberschreitenden T3-Karzinome nur zu 50% als solche zutreffen. Daraus ist erkennbar, dass das cT3-Stadium klinisch hinsichtlich eines organüberschreitenden Wachstums schwer einzuschätzen ist.

2.2.3.2 Organbegrenzung und Grading der Stanzbiopsie

N % Row% Col%	sonst./k.A.	nur Prostata	andere Organe	gesamt
cG1	1	45	13	58
		15,9	4,59	20,49
		77,59	22,41	
		26,16	11,71	
cG2	3	119	83	202
		42,05	29,33	71,38
		58,91	41,09	
		69,19	74,77	
cG3+4	0	8	15	23
		2,83	5,3	8,13
		34,78	65,22	
		4,65	13,51	
gesamt		172	111	283
		60,78	39,22	100

Tabelle 29: Organbegrenzung in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie (cG)

Prozentuale Verteilung des G-Stadiums bei organbegrenztem und bei organüberschreitendem Wachstum:

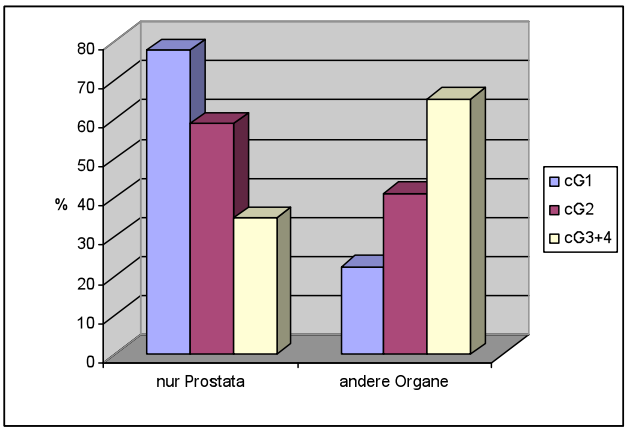

Abbildung 24: Verteilung des organbegrenzten bzw. organüberschreitenden Wachstums in Abhängigkeit vom Grading der Prostatastanzbiopsie (cG)

Ein organbegrenztes Wachstum ist bei 60,78% der Prostatakarzinome zu sehen. Hiervon fallen 77,59% auf hoch-differenzierte G1- und 58,91% auf mäßig-differenzierte G2-Karzinome. Nur ein geringer Teil von 34,78% mit organbegrenztem Wachstum fällt auf entdifferenzierte Tumore (G3+4).

Der Befall anderer Organe zeigt sich in 39,22% der Prostatakarzinome.

Daraus lässt sich schließen, dass mit zunehmender Entdifferenzierung die Wahrscheinlichkeit eines organüberschreitenden Wachstums steigt.

2.2.3.3 Organbegrenzung und Gleason Score der Stanzbiopsie

N % Row% Col%	sonst./k.A.	nur Prostata	andere Organe	gesamt
cGS2–4	2	51	24	75
		18,02	8,48	26,5
		68,00	32,00	
		29,65	21,62	
cGS5	1	39	15	54
		13,78	5,3	19,08
		72,22	27,78	
		22,67	13,51	
cGS6	1	48	22	70
		16,96	7,77	24,73
		68,57	31,43	
		27,91	19,82	
cGS7	0	29	34	63
		10,25	12,01	22,26
		46,03	53,97	
		16,86	30,63	
cGS8–10	0	5	16	21
		1,77	5,65	7,42
		23,81	76,19	
		2,91	14,41	
gesamt		172	111	283
		60,78	39,22	100,00

Tabelle 30: Organbegrenzung in Abhängigkeit vom Gleason Score (cGS)

Prozentuale Verteilung des Gleason Score bei organbegrenztem und organüberschreitendem Wachstum

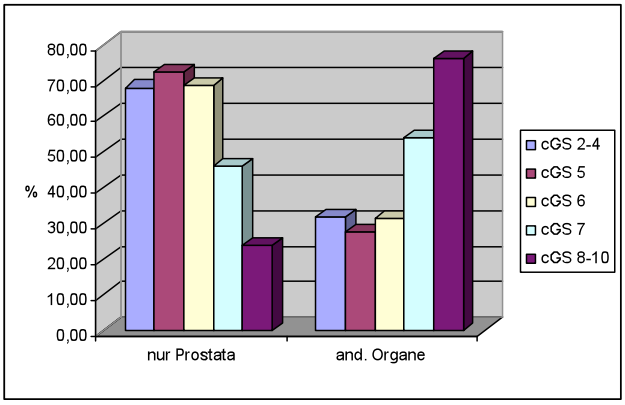

Abbildung 25: Verteilung des organbegrenzten bzw. organüberschreitenden Wachstums in Abhängigkeit vom Gleason Score der Prostatastanzbiopsie (cGS)

Bei einem Gleason Score von 2 bis 6 überwiegt der Anteil der organbegrenzt wachsenden Tumore deutlich (jeweils etwa doppelt so hoch; Row%). Demgegenüber verschiebt sich das Verhältnis ab Gleason Score 7 (53,97%) zunehmend in Richtung organüberschreitend wachsender Tumore, wobei bei einem Gleason Score von 8-10 76,19% der Tumore einen Befall anderer Organe zeigen.

Von den 60,78% der lokoregionären Prostatakarzinome zeigen 80,23% einen Gleason zwischen 2 und 6, 16,86% fallen auf GS 7 und nur 2,91% auf GS 8-10.

Bei den 39,22% der organüberschreitenden Karzinome ist die Verteilung gleichmäßiger. Hiervon weist der Großteil (30,63%) einen Gleason Score von 7 auf.

3. Nomogramme

Die jeweiligen Nomogramm-Sätze für organbegrenztes Wachstum (cT mit ORGAN für PSA und cGS), für den Marginstatus am Prostatektomiepräparat (cT mit R für PSA und cGS) und für den Lymphknotenbefall (cT mit pN für PSA und cGS) in Abhängigkeit vom klinischen Parametern, wie dem klinischen T-Stadium, dem PSA-Wert, dem Gleason Score der Prostatastanzbiopsie sind in folgenden Tabellen zusammengefasst.

3.1. Nomogramme für Organbefall

Aus den Tabellen 31-34 kann man in Abhängigkeit von der PSA-Gruppierung, vom klinischen T-Stadium und dem Gleason Score der Stanzbiopsie die Wahrscheinlichkeit für organbegrenztes Wachstum (Organbefall „negativ“) oder organüberschreitendes Wachstum (Organbefall „positiv“ i.S: R+, N+, M+) ablesen.

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	4,94	1,23	7,41	0,00	1,23	0,00	13,58	1,23
cT2	9,88	3,70	30,86	11,11	0,00	2,47	40,74	17,28
cT3	4,94	4,94	11,11	6,17	0,00	0,00	16,05	11,11
cT4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	19,75	9,88	49,38	17,28	1,23	2,47	70,37	29,63

Tabelle 31: cT mit cGS für ORGAN und PSA=0-4ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	4,88	1,22	7,32	0,00	1,22	0,00	13,41	1,22
cT2	9,76	3,66	30,49	10,98	0,00	2,44	40,24	17,07
cT3	4,88	4,88	10,98	6,10	0,00	1,22	15,85	12,20
cT4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	19,51	9,76	48,78	17,07	1,22	3,66	69,51	30,49

Tabelle 32: cT mit cGS für ORGAN und PSA=4-10ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	5,06	0,00	7,59	1,27	0,00	0,00	12,66	1,27
cT2	11,39	3,80	16,46	8,86	0,00	1,27	27,85	13,92
cT3	2,53	5,06	15,19	16,46	0,00	1,27	17,72	22,78
cT4	0,00	0,00	0,00	2,53	0,00	1,27	0,00	3,80
gesamt	18,99	8,86	39,24	29,11	0,00	3,8	58,23	41,77

Tabelle 33: cT mit cGS für ORGAN und PSA=10-20ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	1,27	1,27	6,33	1,27	0,00	1,27	7,59	3,80
cT2	3,80	2,53	10,13	16,46	1,27	0,00	15,19	18,99
cT3	2,53	6,33	13,92	20,25	0,00	0,00	16,46	26,58
cT4	0,00	1,27	0,00	8,86	1,27	0,00	1,27	10,13
gesamt	7,59	11,39	30,38	46,84	2,53	1,27	40,51	59,49

Tabelle 34: cT mit cGS für ORGAN und PSA≥20ng/ml

3.2. Nomogramme für Marginstatus

Analog lässt sich in den Tabellen 35-38 aus den jeweiligen PSA-Gruppierungen die Wahrscheinlichkeit für einen negativen oder positiven Schnittrand in Abhängigkeit von klinischen Tumorstadium und dem Gleason Score der Stanzbiopsie ablesen.

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	22,22	0,00	5,56	0,00	0,00	0,00	27,78	0,00
cT2	0,00	0,00	22,22	5,56	0,00	11,11	22,22	16,67
cT3	0,00	0,00	16,67	11,11	0,00	5,56	16,67	16,67
cT4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	22,22	0	44,44	16,67	0	16,67	66,67	33,33

Tabelle 35: cT mit cGS für R und PSA=0-4ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	4,82	1,20	7,23	0,00	1,20	0,00	13,25	1,20
cT2	10,84	2,41	32,53	9,64	0,00	2,41	43,37	14,46
cT3	4,82	4,82	1,84	6,02	0,00	1,20	15,66	12,05
cT4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	20,48	8,43	50,6	15,66	1,2	3,61	72,29	27,71

Tabelle 36: cT mit cGS für R und PSA=4-10ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	5,00	0,00	7,50	1,25	0,00	0,00	12,50	1,25
cT2	12,50	2,50	18,75	7,50	0,00	1,25	31,25	11,25
cT3	3,75	5,00	16,25	15,00	0,00	1,25	20,00	21,25
cT4	0,00	0,00	0,00	1,25	0,00	1,25	0,00	2,50
gesamt	21,25	7,5	42,5	25	0	3,75	63,75	36,25

Tabelle 37: cT mit cGS für R und PSA=10-20ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	2,38	1,19	7,14	0,00	0,00	1,19	9,52	2,38
cT2	3,57	2,38	9,52	15,48	1,19	0,00	14,29	17,86
cT3	2,38	5,95	13,10	19,05	0,00	5,95	15,48	30,95
cT4	0,00	1,19	0,00	7,14	1,19	0,00	1,19	8,33
gesamt	8,33	10,71	29,76	41,67	2,38	7,14	40,48	59,52

Tabelle 38: cT mit cGS für R und PSA≥20ng/ml

3.3. Nomogramme für Lymphknotenbefall

Analog lässt sich in den Tabellen 39-42 aus den jeweiligen PSA-Gruppierungen die Wahrscheinlichkeit für einen negativen oder positiven Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von klinischen Tumorstadium und dem Gleason Score der Stanzbiopsie ablesen.

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	25,00	0,00	5,00	0,00	0,00	0,00	30,00	0,00
cT2	0,00	0,00	25,00	0,00	10,00	0,00	35,00	0,00
cT3	5,00	0,00	20,00	5,00	5,00	0,00	30,00	5,00
cT4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	30,00	0,00	50,00	5,00	15,00	0,00	95,00	5,00

Tabelle 39: cT mit cGS für pN und PSA=0-4ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	6,82	0,00	6,82	0,00	1,14	0,00	14,77	0,00
cT2	14,77	0,00	38,64	1,14	1,14	1,14	54,55	2,27
cT3	10,23	0,00	17,05	0,00	1,14	0,00	28,41	0,00
cT4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gesamt	31,82	0,00	62,50	1,14	3,41	1,14	97,73	2,27

Tabelle 40: cT mit cGS für pN und PSA=4-10ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	5,00	0,00	8,75	0,00	0,00	0,00	13,75	0,00
cT2	1,25	2,50	25,00	3,75	2,50	0,00	28,75	6,25
cT3	8,75	0,00	36,25	1,25	1,25	0,00	46,25	1,25
cT4	0,00	0,00	1,25	1,25	1,25	0,00	2,50	1,25
gesamt	15,00	2,50	71,25	6,25	5,00	0,00	91,25	8,75

Tabelle 41: cT mit cGS für pN und PSA=10-20ng/ml

	cGS 2 - 4		cGS 5 - 7		cGS 8 - 10		gesamt	
%	-	+	-	+	-	+	-	+
cT1	2,08	0,00	6,25	1,04	1,04	0,00	9,38	1,04
cT2	6,25	0,00	20,83	1,04	2,08	0,00	29,17	1,04
cT3	9,38	0,00	30,21	3,13	3,13	3,13	42,71	6,25
cT4	1,04	0,00	4,17	3,13	2,08	0,00	7,29	3,13
gesamt	18,75	0,00	61,46	8,33	8,33	3,13	88,54	11,46

Tabelle 42: cT mit cGS für pN und PSA≥20ng/ml

E. Diskussion

Die Datenerhebung erfolgt auf drei verschiedenen Ebenen: erstens als Ermittlung der Grunddaten, zweitens mit Erstellung univariater Beziehungen und einer multivariaten Analyse und drittens mit der Entwicklung von Nomogrammen.

Das Kollektiv von 287 Patienten weist einen Altersdurchschnitt von 66,4 Jahren auf. Aus diesem Kollektiv heraus ist die Ermittlung der PSA-Werte, des klinischen T-Stadiums, sowie auch des Gradings bzw. Gleason Scores mit den Daten von Kleer zu vergleichen. In seiner Auswertung kombiniert Kleer die T-Stadien in Bezug auf das Grading der Prostatastanzbiopsie. Aus unseren Daten ist ein Schluss vom Grading hin zum Gleason-Score möglich bzw. lässt sich übertragen, so dass eine Vergleichbarkeit gegeben ist.

Die klinisch ermittelten, kurativen T-Stadien T1/T2 sind in unserem Krankengut mit 56,8% veranschlagt. Bei Kleer sind es 83% des Patientenkollektives. Bei den postoperativ kurativen T-Stadien stehen den eigenen 43,2% bei Kleer 42% entgegen. Hieraus lässt sich auf eine höhere Understaging-Rate im Kleer Kollektiv im Vergleich zum eigenen Krankengut schließen.

Beim kurativen PSA-Range von 0-10ng/ml liegen wir bei 37,3% gegenüber den 53,3% von Kleer.

Das Verhältnis der low-risk Gruppe (G1/G2) bezüglich des Grading von Stanze zu Präparat bleibt in unserem als auch im Kleer´schen Kollektiv vergleichbar. Der high-risk Gruppe (G3/4) wurden per Stanze 8% zugeordnet, im Präparat ergeben sich aber 22,6%. Dieses Undergrading spiegelt sich im Gleason-Grading wieder. Hierbei ist beim Gleason 7 eine Verschiebung von prä- zu postoperativ von 22% auf 27,2% und bei Gleason 8-10 von 7,3% auf 17,4% zu beobachten.

Die Erhebung des Lymphknotenstatus im eigenen Krankengut erfolgt bei präoperativen PSA-Werten >10ng/ml oder intraoperativ palpatorisch suspektem Tastbefund. Während Kleer das gesamte Kollektiv hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls mittels Lymphadenektomie untersucht hat.

Unter Zugrundelegung der PSA-Werte und der T-Stadien bewegt sich der zu erwartende positive Lymphknotenstatus beim eigenen Kollektiv bei 7,5% (N=21) und bei 13% (N=118) im Kleer Kollektiv.

Während das Kleer´sche Patientenkollektiv a priori Patienten mit ossären Metastasen unberücksichtigt lässt, haben wir bei Patienten mit PSA-Werten größer 10ng/ml in 2 Fällen von 287 Patienten knochenszintigraphisch eine ossäre Filialisierung nachweisen können. Aus individueller Indikationsstellung wurden die beiden Patienten dennoch radikal prostatektomiert.

Wie die tabellarische Auswertung der positiven Schnittrandanalyse zeigt, stehen dem

eigenen Patientenkollektiv im Stadium T1/T2 mit 24,54% (N(R+)=40/163) im Kleer´schen Kollektiv mit 19,9% (N(R+)=156/784) mit positiven Schnitträndern gegenüber. Verglichen mit den Daten aus Kassel von Schäfer et al. (2006) ergeben sich für die perineale radikale Prostatektomie aus einem Kollektiv von 270 Patienten anteilig 17,8% positive Schnitträndern. Und im gleichen Kollektiv für die retropubische radikale Prostatektomie liegen diese bei 26,4%. Hingegen weist Stamey et al. (1990) bei 23% der radikal retropubisch Prostatektomierten mit potentiellem kurativem Ansatz positive Schnitträndern auf. Im postoperativen Verlauf kommt es nach Angaben der Literatur (Wirth et al. 1998) in bis zu 23% der klinischen Stadien T1 und T2 zu einem Lokalrezidiv in Folge positiver Schnitträndern und in bis zu 43% im klinischen Stadium T3.

Die endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie (EERP) als Methode der modernen chirurgischen Behandlung des organbegrenzten Prostatakarzinoms (pT2), ergibt in der Arbeit von Salomon L. et al. (2003) eine positive Schnittrandkonstellation in 18,9% der Fälle. Hierbei wurden 169 von 371 Patenten einer EERP unterzogen. Im Fall der retropubischen radikalen Prostatektomie waren es ebenfalls 18,9% und bei dem perinealen Zugangsweg 13,9% mit einer Schnittrandinfiltration. Stolzenburg et al. (2004) zeigte in einem Kollektiv von 400 Patienten mit klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinom einen Schnittrandbefall bei pT2 Tumoren von 9,6% und bei pT3 Tumoren von 30,5%.

Univariate Analyse

Auf der Ebene der univariaten Analysen werden wir im eigenen Krankengut einige Grundfragen hinsichtlich der chirurgischen Vorgehensweise beantworten.

Unser Biopsie-Grading stimmt dem Präparate-Grading in den Gruppierung low- (G1/2) und high- (G3/4) Grade in 79,8% der Fälle überein. Zu einem Undergrading kam es in 17,4% und zu einem Overgrading in 2,8% der Fälle. Aus Kleers Daten ergeben sich eine Korrelation in 71,1%, ein Undergrading in 20,32% und ein Overgrading in 7,62% der Fälle.

Bei Humphrey (2004) stimmen Biopsie- und Präparate-Grading (Gleason Score) in 43% überein. Die Spannbreite wird zwischen 20% und 88% beschrieben. Ein Undergrading findet im Durchschnitt mit 42% und ein Overgrading mit 15% statt. Verantwortlich für die mangelnde Übereinstimmung zwischen dem Biopsie und Präparat-Grading sind die Heterogenität und das multifokale Wachstum des Prostatakarzinoms (Helpap B., 1997). Folglich liegen die Ergebnisse dieser Studie im oberen Drittel.

Bezüglich des klinischen T-Stadiums ist eine zuverlässige Differenzierung nicht machbar. Die Understaging-Rate im unserem Kollektiv liegt bei über 30%. Bei Kleer et al. (1993) zeigt sich eine noch höhere Understaging Rate bei klinisch organbegrenzten Prostatakarzinomen. Man muss berücksichtigen, dass tastbare Tumoren in den Stadien T2, T3 oder T4 mittels

digital rektaler Untersuchung nicht sicher zu differenzieren sind und die richtige Einstufung von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. So kann die Understaging-Rate bei bis zu 60% liegen. (Breul J., 1991)

In unserem Kollektiv zeigt sich in etwa einem Drittel der Fälle ein postoperativ schlechteres Tumorstadium im Vergleich zur präoperativen Einschätzung.

%	postop. gleich	postop. schlechter	postop. besser
T	57,14	31,01	11,85
G	62,37	32,40	5,23
GS	41,46	47,39	11,15

Tabelle 43: Einstufungsveränderungen prä- zu postoperativ bei T, G und GS

Multivariate Analyse

Kleer stellt den präoperativen Parametern, wie dem Grading der Stanzbiopsie, dem präoperativem PSA und dem klinischen T-Stadium, die postoperativen Variablen wie die maximale Tumorausdehnung (OC = organ-confined, NOC = non-organ-confined, SVI = seminal-invasion, LNI = lymph-node-involvement, PSM = positiv-surgical-margins), das histopathologische Grading und die DNA diploidy gegenüber.

Die Intention unserer Arbeit bestand in der Aussage der möglichen Radikalität eines chirurgischen Eingriffes, repräsentiert durch die folgenden Parameter: postoperatives T-Stadium, Grading des Prostatektomiepräparats und der positiven Schnitträndern. Diese basieren auf den präoperativen Parametern: PSA, Grading bzw. Gleason Score sowie dem klinischen Tumorstadium. Zur Absicherung der eigenen Datenlagen sollten die 287 Patienten dieser Serie mit denen des Kleer Kollektivs anhand unserer Fragestellung verglichen werden.

Detailanalytisch bringt der Vergleich zwischen dem T-Stadium und dem PSA keine unerwarteten Ergebnisse. Generell gilt, dass mit steigendem PSA-Spiegel das postoperative T-Stadium ansteigt und dass das Maximum des kurativ angehbaren pT2 Stadiums der PSA-Gruppe 4-10ng/ml mit 57,47% (vgl. Tabelle 48) zugeordnet wird. Erwartungsgemäß erhöht sich mit ansteigendem pathologischem T-Stadium die Rate der non-organ-confined Prostatakarzinome im kurativen Segment (cT2) von ca. 34% auf 50 % bei T3 und über 90% bei T4 (siehe Tabelle 44).

cT	OC	NOC	∑ (N)	OC
cT1	88,10 (37)	11,90 (5)	42	T1, T2a/b 75,51 (74)
cT2	66,10 (78)	33,90 (40)	118	
cT2a/b	66,07 (37)	33,93 (19)	56	
cT2c	66,13 (41)	33,87 (21)	62	66,13 (41)
cT3	50,00 (56)	50,00 (56)	112	50,00 (56)
cT4	9,09 (1)	90,91 (10)	11	9,09 (1)
∑ (N)	172	111	283	-

Tabelle 44: Organbegrenzung in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium in unserem Kollektiv, cT/Organ (links), Zusammenfassung (rechts)

Nach der Literaturlage steigt das Risiko der pN+ und M1-Befunde mit der T-Kategorie an. (siehe Tabelle 45)

T-Kategorie	%	Alter Mittel-wert Jahre	pN0 %	pN+ %	Nx %	M1 %	Grading G1 %	G2 %	G3-4 %	PSA (ng/ml) <4 %	4-<10 %	10-<20 %	≥20 %	rel. Survival 5J. PVE %	nicht PVE %
T1	14.0	72.1	38.7	1.8	59.5	2.3	45.2	45.3	9.5	21.7	37.9	20.7	19.7	112.2	95.4
T2	40.9	66.4	84.0	3.4	12.6	2.2	15.0	74.5	10.5	13.9	44.3	25.8	16.0	110.0	93.2
T3	35.9	67.3	67.5	19.8	12.7	8.4	4.7	65.3	30.0	7.6	25.4	28.6	38.4	106.0	68.9
T4	9.2	70.1	29.7	30.3	40.0	29.1	2.0	46.4	51.6	4.3	10.3	17.7	67.7	98.3	44.1
Gesamt/ Durchschnitt	100.0	67.9	68.5	11.2	20.3	6.9	14.3	64.7	21.0	12.0	34.8	25.6	27.6	107.7	78.8

Tabelle 45: Verteilung klinischer Parameter in Abhängigkeit von der Kategorie für alle Patienten seit 1988 (aus TRM/JB2000, Teilabschnitt der Tab 59.)

Gleiches Verhalten zeigt sich in unserem Kollektiv, bei dem mit steigendem Tumorstadium die Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Karzinoms abnimmt.

Der Zusammenhang zwischen PSA und Grading bzw. Gleason Score wird in Tabelle 46 beschrieben und zusammengefasst. Ähnliche Grading-Verteilungen in Abhängigkeit vom PSA-Wert zeichnen sich im Tumor Register München (TRM) (Tabelle 47) ab.

PSA	pG1	pG2	pG3+4	pGS 2-4	pGS 5	pGS 6	pGS 7	pGS 8-10
0 - 4	30,00	55,00	15,00	30,00	25,00	20,00	20,00	5,00
>4-10	6,90	80,46	12,64	11,49	22,99	34,48	21,84	9,20
>10-20	4,49	73,03	22,47	6,47	21,35	31,46	25,84	14,61
>20	2,20	63,74	34,07	4,40	10,99	18,68	35,16	30,77
gesamt	10,90	68,06	21,05	13,09	20,08	26,16	25,71	14,90

Tabelle 46: Zusammenschau postoperatives Grading und Gleason Score in Abhängigkeit vom PSA (ng/ml)

Generell ist eine leichte Verschiebung hin zu niedrigen PSA-Werten bei Diagnosestellung nach 1995 erkennbar, was mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz, aufgrund einer kontinuierlichen Inanspruchnahme der Früherkennung, zu erklären sein dürfte. (siehe Tabelle 47)

PSA (ng/ml)	%	Alter Mittelwert Jahre	Grading G1 %	G2 %	G3-4 %	Proz. Verteilung 1991-95 %	>95 %
<4	12.0	65.4	24.0	64.2	11.8	11.6	12.1
4-<10	34.3	65.9	14.5	73.1	12.4	28.1	37.4
10-<20	25.5	66.7	9.8	71.1	19.1	25.1	25.8
≥20	28.2	69.1	6.3	60.6	33.1	35.2	24.7
Gesamt/ Durchschnitt	100.0	66.9	12.2	68.0	19.8	100.0	100.0

Tabelle 47: Verteilung des Gradings in Abhängigkeit vom PSA für Patienten seit 1992 (aus TRM/JB2000, Tab. 60)

Im kurativ-therapeutischen PSA-Bereich von 4 bis 10ng/ml ist die Expression der low-risk Tumore (Grading 1/2 und Gleason Score 2-6) am ausgeprägtesten. Wohingegen im PSA-Bereich größer 20ng/ml diese zugunsten der high-risk Gruppe deutlich abfallen. (siehe Tabelle 46)

Die Diskussion um die Bedeutung der histologischen Subklassifikation des Prostatakarzinoms für die Abhängigkeit vom PSA-Wert ergibt in unserer Untersuchung keinen neuen Hinweis.

Zusammenfassend zeigt sich, dass mit steigendem PSA die Differenzierung abnimmt. Analoges Verhalten sieht man ebenfalls bei Kleer (siehe Tabelle 48 und 49)

PSA Row%	OC pT1/2	CP/SVI pT3	pT4	PSM R+	LNI N+	low-risk G 1/2	high-risk G 3/4	low-risk GS 2-6	high-risk GS 7-10
0-4	70,00	30,00	0,00	25,00	5	85,00	15,00	75,00	25,00
4-10	57,47	39,08	3,45	24,14	2,35	87,36	12,64	68,96	31,04
10-20	42,70	51,69	5,62	30,34	8,14	77,53	22,47	59,55	40,45
>20	24,76	64,84	10,99	53,85	12,22	65,93	34,07	34,07	65,93
∑	42,20	50,53	6,27	35,54	7,50	77,35	22,65	55,40	44,60

Tabelle 48: Stammdatentabelle unseres Kollektivs, PSA versus pT, R+, pN+, pG

PSA	N	OC	CP	SVI	PSM	LNI	pG1/2	pG3/4
0-4	199	61,30	12,60	9,40	14,90	2,20	77,25	23,15
4-10	305	53,00	15,00	9,00	17,00	6,00	66,00	34,00
10-25	288	33,00	13,00	13,00	25,00	16,00	55,00	45,00
>25	153	14,00	10,50	12,60	30,70	32,70	35,00	65,00

Tabelle 49: Stammdatentabelle von Kleer´s Kollektiv, PSA versus OC, PSM, LNI, pG

Das PSA steigt mit Zunahme des lokalen (T) und regionären (N) bzw. des abgesiedelten Tumorvolumens (M). Gleichzeitig wird das Grading prognostisch ungünstiger und die Wahrscheinlichkeit auf organbegrenztes Tumorwachstum nimmt ab.

Betrachtet man in Abhängigkeit von TNM-Gruppierungen (Tabelle 50) die PSA-Werte und das Grading, so zeigt sich keine statistisch signifikante Erhöhung von PSA und Grading im kurativen Stadium T1-2 N0 M0 zu T1-2 NX M0 mit PSA <10ng/ml. Bei positiven Lymphknoten jedoch ist im T1-2 Stadium eine Verschiebung hin zu höheren PSA-Werten (>10ng/ml) und wenig differenzierten Karzinomen zu sehen. Dieses Verhalten ist sowohl in unserem Kollektiv als auch in dem von Kleer nachzuvollziehen.

		Alter	PSA (ng/ml)				Grading		
	n=9678	Mittelwert	<4	4-<10	10-<20	≥20	G1	G2	G3-4
TNM	%	Jahre	%	%	%	%	%	%	%
T1N0M0	5.1	70.4	24.8	40.9	22.5	11.8	50.4	43.4	6.2
T2N0M0	33.1	64.8	15.2	46.4	26.7	11.7	15.0	76.9	8.1
T1-2NXM0	12.9	72.2	16.0	42.0	21.4	20.6	32.9	56.1	11.0
T1-2N+M0	1.2	66.0	5.9	17.9	29.8	46.4	6.9	67.2	25.9
T3N0M0	22.7	65.3	9.4	30.3	32.4	27.9	4.6	71.3	24.1
T4N0M0	2.1	65.6	6.9	17.2	29.7	46.2	3.1	46.7	50.2
T3-4NXM0	6.1	74.1	6.1	19.0	23.3	51.6	5.9	58.6	35.5
T3-4N+M0	7.2	64.4	4.6	16.0	27.2	52.2	1.5	56.4	42.1
T_N_M1	9.6	70.7	2.0	6.2	5.9	85.9	3.4	49.2	47.4

Tabelle 50: Verteilung von Alter, PSA und Grading in Abhängigkeit von TNM-Gruppierungen (aus TRM/JB 2000, Tab.61)

Für die Therapieentscheidung stellt die „richtige“ Einschätzung des Tumorstadiums trotz der zunehmend besseren bildgebenden Verfahren ein Problem dar. Die PSA- und Grading-Befunde reichen diesbezüglich nicht aus. Die Unterschiede zwischen der klinischen Beurteilung des cT-Befundes und dem pathologischen pT-Befund sind zu beachten. Das Understaging bei klinisch organbegrenztem Wachstum wie in den Tabellen 51 und 52 dargestellt ist für die Wahl der Therapiemethode von Bedeutung.

	pT-Kategorie				
	pT2		pT3	pT4	k.A.
präT-Kat.	%	%	%	%	%
T1	36.2	28.4	9.9	1.2	24.3
T2	2.0	60.8	22.2	1.5	13.5
T3	1.0	9.1	56.9	5.2	27.8
T4	0.6	1.0	5.1	37.7	55.6

Tabelle 51: Verteilung präT versus pT seit 1988; T1 mit PVE wurden unter pT2 zusammengefasst (aus TRM/JB2000, Tab.63)

cT-Kat.	pT-Kategorie in %			
	pT1	pT2	pT3	pT4
T1	26	48	24	2
T2	4	56	36	4
T3	2	17	73	8
T4	0	0	73	27

Tabelle 52: Verteilung cT versus pT in unserem Kollektiv

Hinsichtlich der Prognose radikal prostatektomierter Patienten stellen der positive Schnittrand und der Lymphknotenbefall die entscheidenden Faktoren dar.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen R1-Situation mit den präoperativen Parametern PSA, klinisches T-Stadium und Biopsie-Grading direkt korreliert.

Unsere und Kleers Daten weisen diesbezüglich Analogien auf. (siehe Stammdatentabellen 48 und 49).

Im therapeutisch-kurativen Bereich der organbegrenzten T1/T2 Tumore sind nach dem präoperativen T-Stadium 75,5% (Tabelle 44), nach dem Biopsie-Grading (low-grade Karzinome) 69% (Tabelle 54) und nach dem PSA (0-10ng/ml) 75,7% (Tabelle 53) in unserem Kollektiv residualtumorfrei. In den PSA-Gruppierungen 0-4ng/ml und 4-10ng/ml weisen 25% bzw. 24% einen positiven Schnittrand auf. Bei Kleer sind es hingegen bei PSA-Werten 0-4ng/ml 15% und bei 4-10ng/ml 17% der Prostatektomiepräparate mit einem Schnittrandbefall. Die unterschiedliche Ausprägung des positiven Schnittrandes in Abhängigkeit von verschiedenen OP-Verfahren sei hier nochmals herausgestellt. (Stolzenburg et al. (2004), Wirth et al. (1998), Schäfer et al. (2006), Stamey et al. (1990))

PSA	R+	PSM	PSA (Kleer)
0-4	25	15	0-4
4 bis 10	24	17	4 bis 10
10 bis 20	30	25	10 bis 25
>20	54	30	>25

Tabelle 53: Gegenüberstellung positiver Schnittränder in Abhängigkeit vom PSA in unserem und Kleers Kollektiv

	cG	R+	PSM (Kleer)
low-risk	G1/2	33,33 (88)	20,00
	GS2-6	28,57 (58)	%
high-risk	G3/4	60,87 (14)	24,00
	GS7-10	52,38 (44)	-

Tabelle 54: Gegenüberstellung positiver Schnittränder in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie in unserem und Kleers Kollektiv

	PVE: Op.-Radikalität			rel. Survival 10 J.	
TNM	R0 %	R1-2 %	RX %	PVE %	nicht PVE %
T1N0M0	92.3	3.3	4.4	130.2	76.9
T2N0M0	87.7	8.5	3.8	125.7	106.5
T1-2NXM0	81.6	12.0	6.4	76.8	91.3
T1-2N+M0	58.7	21.7	19.6	107.3	72.9
T3N0M0	59.4	30.0	10.6	112.1	85.0
T4N0M0	20.7	67.6	11.7	82.8	42.4
T3-4NXM0	46.1	46.2	7.7	117.1	42.3
T3-4N+M0	43.6	40.7	15.7	89.5	69.0
T_N_M1					5.0

Tabelle 55: Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von TMN-Gruppierungen (Teilausschnitt Tab. 62 aus TRM/JB2000)

cT	R+	PSM (Kleer)
T1,2a/b	33,90	18,00
T2c	29,69	21,00
T3	47,79	26,00
T4	72,73	-

Tabelle 56: Gegenüberstellung positiver Schnittränder in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium in unserem und Kleers Kollektiv

Die Vorhersage des Lymphknoten-Status gründet in unserer Untersuchung alleine auf dem präoperativen PSA-Wert. Prädiktiv müssen wir uns bezüglich der positiven Lymphknoten an die Ausarbeitungen von Kleer anlehnen, was insbesondere unter dem Aspekt der Vergleichbarkeit der PSA-Werte bei positiven Lymphknoten statthaft ist (Tabelle 57).

In unserem Gesamtkollektiv weisen 7,5% der Patienten einen Lymphknotenbefall auf. Hiervon haben 48% der Patienten einen PSA <20ng/ml und bei 14% liegt der der PSA-Wert im therapeutischen Bereich (PSA <10ng/ml) (Tabelle 25).

PSA [ng/ml]	N+	LNI (Kleer)	PSA [ng/ml]
0-4	5,00	2,2	0-4
4 bis 10	2,35	6,00	4 bis 10
10 bis 20	8,14	16,00	10 bis 25
>20	12,22	32,7	>25

Tabelle 57: Gegenüberstellung Lymphknotenbefall in Abhängigkeit vom PSA in unserem und Kleers Kollektiv

Unsere Untersuchungen ergeben hinsichtlich der Fernmetastasierung im therapeutischen PSA-Bereich von 0-10ng/ml nur in einem Fall ossären Filiae. Bei Kleer wurden Patienten mit Knochenmetastasierung komplett aus der Studie ausgeschlossen.

Bei Hautmann et. al. (2006) liegt die Wahrscheinlichkeit für Metastasen bei 35% im Stadium T2c und die Mortalität ohne Behandlung liegt bei 70% in 5-10 Jahren, während im Stadium T3 eine Metastasierungswahrscheinlichkeit von 50% und eine unbehandelte Mortalität von 75% in 5-10 Jahren zu erwarten ist. Dem stehen bei uns im Stadium T2c 34% als non-organ-confined und bei Kleer 61% entgegen.

Zusammenfassend werten wir die letzte Gruppierung unter dem Aspekt organ-confined und non-organ-confined unter Einbeziehung des Lymphknotenstatus aus und kommen zu dem Ergebnis, dass im therapeutischen Bereich T1, T2a/b in unserer Patientengruppe 75,51% organbegrenzte Tumore haben. Bei Kleer sind entsprechend in dieser Gruppierung 64%. Im Stadium T2c können 66,13% unseres Kollektives kurativ behandelt werden (OC), bei Kleer entsprechend 39%. Im palliativen Bereich cT3 sind es bei uns 50% und bei Kleer 17%. Die Diskrepanz des organbegrenzten Wachstums zwischen unseren und Kleers Daten bei T2c und T3 Karzinomen ist auf eine höhere präoperative Understaging-Rate zurückzuführen (Tabelle 58).

cT	OC	OC (Kleer)
T1, T2a/b	75,51	64,00
T2c	66,13	39,00
T3	50,00	17,00

Tabelle 58: Gegenüberstellung Organbegrenzung in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium in unserem und Kleers Kollektiv

Über die histologische Vorhersagbarkeit nach low- und high-risk Karzinomen ist zu sagen, dass eine Organbegrenzung im therapeutischen Bereich des Grading G1/2 bzw. GS 2-6, bei uns in ca. 66% und bei Kleer in ca. 50% vorliegt (Tabelle 59).

%	Grading	OC	OC (Kleer)
Low-grade	G1/2	63	49
	GS2-6	69	-
High-grade	G3/4	35	24
	GS7-10	40	-

Tabelle 59: Gegenüberstellung Organbegrenzung in Abhängigkeit vom Grading der Stanzbiopsie in unserem und Kleers Kollektiv

Nomogramm-Validierung

Die Nomogramme sollen anhand der Kombination von PSA, klinischem T-Stadium und histologischem Grading an der Stanzbiopsie eine für jeden Patienten individuell ablesbare Wahrscheinlichkeit eines noch organbegrenzten Prostatakarzinoms liefern. Um eine Validierung des Nomogramms von Kleer et al. (1993) mit den Ergebnissen unseres Kollektives zu ermöglichen, musste wegen fehlender Angaben in den uns vorliegenden Unterlagen, eine artifizielle Unterteilung getroffen werden. (Siehe Material und Methoden)

Klin. Tumor-stadium	Biopsie-Grading	N	% Wahrscheinl. OC unseres Kollektivs	% Wahrscheinl. OC nach Kleer et al.
T1,T2a/b	low	92	68,47	64,34
	high	4	75,00	55,75
T2c	low	62	58,06	31,20
	high	5	20,00	15,00
T3	low	103	19,41	19,46
	high	10	10,00	12,50

Tabelle 60: Gegenüberstellung der Wahrscheinlichkeiten des organbegrenzten Wachstums in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium, dem Grading der Biopsie in unserem und dem Kleer Kollektiv

Die Prozentwerte für die Gruppen mit hoher Anaplasiestufe in unserem Patientengut sind aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht aussagekräftig. Die Fallzahlen in den Gruppen mit niedriger Anaplasiestufe sind jedoch hoch genug, um als aussagekräftig zu gelten.

Für die in T1, T2a/b sowie die in T3 eingeordneten Fälle stimmt die mit Hilfe des Nomogramms von Kleer ermittelte Wahrscheinlichkeit einer Organbegrenzung sehr gut mit der bei unseren Patienten gefundenen tatsächlichen postoperativen Einstufung überein. In der Gruppe des klinischen T2c findet sich jedoch eine erhebliche Differenz von 26,86%.

Somit wies etwa ein Viertel der Patienten dieser Gruppe entgegen der Vorhersage des Nomogramms von Kleer et al. (1993) eine organbegrenzte Erkrankung auf.

F. Zusammenfassung

In dieser Studie von 287 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom der Prostata wird retrospektiv anhand der zur Verfügung stehenden Parameter eine hochwahrscheinliche Voraussage über das lokoregionäre Wachstum des Tumors getroffen.

Hierbei werden präoperativ erhobene Werte (initiales PSA, das klinische Tumorstadium und das Grading der Biopsie) mit dem postoperativen Status (histologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats sowie der Lymphknoten) verglichen. In der univariaten Analyse zeigt sich in ca. einem Drittel der Fälle ein Understaging bzw. Undergrading.

Nach Korrelation sämtlicher Parameter in der multivariaten Analyse zeigt sich die bereits in der Literatur beschriebene direkte Proportionalität der präoperativen Werte zum endgültigen Tumorstadium. Darüber hinaus ist es möglich, in den aus diesen Daten erstellten Nomogrammen, die Wahrscheinlichkeit des „realen“ Tumorstadiums abzuschätzen und konsekutiv die am besten geeignete individuelle Therapie einzuleiten.

Des Weiteren vergleicht diese Studie Ihre Ergebnisse auf jeder analytischen Ebene mit denen von Kleer et al. (1993). Bezüglich der low-grade Karzinome in den Stadien T1, T2a/b sowie T3 stimmen unsere Daten mit den Daten von Kleer weitgehend überein. Im Stadium T2c allerdings findet sich eine deutliche Divergenz von 26%. Das organbegrenzte Wachstum wird bei uns präoperativ mit 58,06% richtig vorhergesagt, während es bei Kleer et al. lediglich 31,20% sind. Dies ist auf das erhöhte präoperative Understaging in Kleers Kollektiv zurückzuführen. Bei den high-grade Karzinomen sieht man ebenfalls die oben beschriebene Übereinstimmungstendenz. Diese kann allerdings aufgrund der zu geringen Fallzahl unsererseits nicht gesichert werden.

Die von Kleer et al. (1993) entwickelten Nomogramme treffen eine Aussage bezüglich der lokalen Ausbreitung des Prostatakarzinoms (T-Stadien). Den Lymphknotenstatus behandelt Kleer ausschließlich in seiner multivariaten Analyse. Durch Einbeziehung des Lymphknotenbefalls erweitert unsere Studie die Aussagekraft der Nomogramme um die regionäre Ausbreitung.

Mithilfe dieser Nomogramme und den in der Vorsorgeuntersuchung klinisch erhobenen Parametern ist es möglich, die lokoregionäre Ausbreitung des Prostatakarzinoms abzuschätzen und konsekutiv das geeigneteste therapeutische Verfahren einzuleiten. Gerade bei den hierbei untersuchten low-grade Karzinomen der Stadien T1, T2 und bedingt T3 ist die radikale Prostatovesikulektomie als Goldstandard mit kurativem Ansatz zu sehen. Letztendlich ist dieser Shift hin zu kurativ behandelbaren Tumorstadien als Erfolg des PSA-Screenings im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen und der damit verbundenen frühzeitigeren Diagnosestellung zu sehen.

G. Literaturverzeichnis

Altwein, JE., Prostatakarzinom: Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: „Uroonkologie“, Rübben, H. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2001, 3. überarbeitete Auflage, 169 – 232

Breul, J., Fehler bei der präoperativen Bestimmung des lokalen Tumorstadiums bei der radikalen Prostatektomie. In: „Urologische Beckenchirurgie“, Hartung H. Kropp (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1991

Epstein, JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Hum Pathol. 26 (1995) 223 - 229

Epstein, IJ., Partin AW., Sauvageot J., Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomie. A multivariante analysis of 721 men with long term follow-up. Am J Surg Pathol. 20 (1996) 238 - 292

Hautmann, R., Huland H., Prostatakarzinom, In: „Urologie“, Hautmann, R., Huland, H., Springer Verlag Heidelberg, 2006, 3. überarb. Auflage, 229 - 240

Helpap, B., Weissenbach L. Klassifikation, Zellkinetik und Grading des manifesten Prostatakarzinoms. In: „Die Prostata, 2: Prostatakarzinom“, Helpap, B., Senge, Th., Vahlensieck, W. (Hrsg), Pharm and Medical Inform, Frankfurt, 1988, 102 - 103

Helpap, B. Prostatakarzinom. In: „Pathologie Bd. 5“, Remmele, W. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1997, 80 - 90

Helpap B., Rübben H. (Hrsg.) Prostatakarzinom In: „Pathologie, Praxis und Klinik“, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, Sonderpublikation 1998

Humphrey, PA., Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol. 17 (2004) 292 – 306

Kleer, E., Larson-Keller, JJ., Zincke, H., Oesterling, JE. Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. Urology. 41 (1993) 207 - 16

Mostofi, FK., Sesterhenn, IA., Davis CJ. "Histological typing of prostate tumors". In: WHO, International Histological Classification of Tumors, No.**22,** Springer, Berlin, 2002

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

Partin, AW., Kattan, MW., Subong, EN., Walsh, PC., Wojno, KJ., Oesterling, JE., Scardino, PT., Pearson, JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA. 277 (1997) 1445 -1451

Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), „Krebs in Deutschland“, Saarbrücken, 2006, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe

Salomon I., Anastasias, AG., Levrel, O., Katz, R., Saint, F., de la Taille, A., Cicco, A., Vordos, D., Hoznek, A., Chopin, D., Abbou, CC. Location of positive margins after retropubic, perineal and laparoskopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. Urology. 61 (2003) 386 - 90

Schäfer, S. (2006) Komplikationen der radikalen Prostatektomie, perinealer versus retropubischer Zugang
(http://www.klinikum-Kassel.de/admin/userimages/File/urologie/PCA_Operative_Kassel_Therapie.pdf) Stand: 28.10.2007

Schmidt, M., Eckel, R., Engel, J., Schubert-Fritschle, G., Tretter, W., Hölzel, DW. Prostatakarzinom. In: „Jahresbericht 2000 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt: Ösophagus, Magen, Prostata“, Tumorregister München (Hrsg.), Zuckschwerdt-Verlag, München, 2000, 71 - 88

Stamey, TA., Villers, AA., Mc Neal, JE., Link, PC., Freiha, FS. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. J Urol. 143 (1990) 1166 – 72 and 1172 - 3

Stolzenburg, JU., Rabenalt, R., Do, M., Dorschner, W. (2004) Die Endoskopisch Extraperitoneale Radikale Prostatovesikulektomie (EERPE) – Erfahrungen nach 400 Eingriffen (http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=763), Zeitschrift online - Ausgabe 03-04, Stand: 28.10.2007

Wirth, M., Manseck, A., Helke, C. What should be done in positive margins after radical prostatectonomy? Urologe A. 37 (1998) 135 - 137

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Altwein für die Überlassung des Themas sowie die geduldige Unterstützung und Betreuung.

In gleichem Maße danke ich Herrn Professor Kriegmair für die Übernahme der Doktorvaterschaft.

Ebenfalls danke ich meinem ehemaligen Chef Herrn Dr. med. Schick, der mich in besonderer Weise unterstützt und bei der Fertigstellung der Arbeit ermutigt hat.

An dieser Stelle möchte ich auch meiner Familie für Ihren Zuspruch und ihren Beistand herzlich Danke sagen.

Lebenslauf

von **Alak Deeb**

geboren am	10.07.1976
in	Neustadt/Holstein
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	griechisch-orthodox
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1982 - 1986	Grundschule Ketschendorf - Coburg
1986 - 1987	Pestalozzi Grund- und Hauptschule Coburg
1987 - 1996	Gymnasium Alexandrinum Coburg
Schulabschluss	Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

07/96 - 06/97	Grundwehrdienst

Hochschulausbildung

10/1997 - 03/2003	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Abgelegte Prüfungen

- 09/1999 Ärztliche Vorprüfung
- 04/2001 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 04/2003 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 04/2004 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/2003 - 04/2004	Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Ärztliche Tätigkeit

01.07.2004 – 30.09.2004	Beschäftigung als *Arzt im Praktikum* im Robert-Koch-Krankenhaus Gehrden in der Urologischen Klinik, Dr. med. V. Schick
01.10.2004 – 14.05.2005	Beschäftigung als *Assistenzarzt* im Krankenhaus Großburgwedel in der Chirurgischen Klinik mit Abteilung für Sporttraumatologie, Dr. med. H.E. van Alste
15.05.2005 – 31.12.2007	Beschäftigung als *Assistenzarzt* im Robert-Koch-Krankenhaus Gehrden in der Urologischen Klinik, Dr. med. V. Schick
seit 01.01.2008	Beschäftigung als *Assistenzarzt* im Klinikum Lippe-Detmold in der Urologischen Klinik, Prof. Dr. med. J. Pohl

Hannover, Januar 2008