

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Hartung)

**Volumen und zonale Verteilung des Prostatakarzinoms -
Prognosefaktoren für Überlebenszeit und Rezidivfreiheit?**

Die Bedeutung des Karzinomvolumens sowie des Zonentyps
bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom

Hans-Martin Fritsche

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

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

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 23.02.2006 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2006
angenommen.

Meiner Familie
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS:

Seite:

<u>A. Einleitung</u>	6
<u>1. Die Prostata</u>	8
1.1 Anatomie	8
1.1.1 Makroskopie	8
1.1.2 Histologie	8
1.2 Gefäßversorgung	11
1.3 Funktion	12
1.4 Hormonelle Regulation	12
<u>2. Das Prostatakarzinom</u>	13
2.1 Epidemiologie	13
2.2 Ätiologie	14
2.3 Pathologie	15
2.3.1 Formen des Prostatakarzinoms	15
2.3.2 Karzinogenese	15
2.3.3 Histopathologische Klassifikation und Differenzierung	16
2.3.4 Prämaligne Läsionen der Prostata	19
2.3.5 Tumolvolumen	20
2.3.6 Zonentyp	20
2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung	22
2.4.1 DRU	23
2.4.2 PSA	24
2.4.3 Sonographie	28
2.4.4 CT und MRT	29
2.4.5 Biopsie	30
2.4.6 Knochenszintigraphie und Röntgen	31
2.4.7 Stadieneinteilung	31

2.5	Therapie	33
2.5.1	<i>Radikale Prostatovesikulektomie</i>	33
2.5.2	<i>Primäre kurative Strahlentherapie</i>	34
2.5.3	<i>Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie</i>	35
2.5.4	<i>„Watchful-waiting“ – Strategie</i>	36
2.6	Nachsorge	37
2.6.1	<i>Nachsorge nach potenziell kurativer Therapie</i>	37
2.6.2	<i>Nachsorge nach palliativer Behandlung</i>	38
B.	<u>Material und Methode</u>	39
1.	Ziel der Arbeit	39
2.	Patientengut und Datenmaterial	39
3.	Operationsindikation, -weise und postoperative Kontrolle	40
4.	Postoperative Präparatbearbeitung	41
5.	Bestimmung der Prostata- und Prostatakarzinomvolumina	42
6.	Zusammenfassung der erhobenen Parameter	45
C.	<u>Ergebnisteil</u>	47
1.	<u>Deskriptive Statistik - Erfasste Patientendaten</u>	48
1.1.	Präoperativ erfasste Daten aus Patientenakten	48
1.1.1.	<i>Alter der Patienten</i>	48
1.1.2.	<i>PSA präoperativ</i>	49
1.1.3.	<i>Digital rektale Untersuchung (DRU)</i>	49
1.1.4.	<i>Klinisches T-Stadium (cT-Stadium)</i>	50
1.2.	Histopathologische Daten	51
1.2.1.	<i>Karzinomvolumen</i>	51
1.2.2.	<i>Zonentyp</i>	51
1.2.3.	<i>Pathologisches T-Stadium (pT-Stadium)</i>	53
1.2.4.	<i>Tumorinfiltration der Samenblasen bzw. Nachbarorgane</i>	54

1.2.5.	<i>Beurteilung der chirurgischen Schnittländer (R-Status)</i>	54
1.2.6.	<i>Regionärer Lymphknotenbefall (pN-Stadium)</i>	55
1.2.7.	<i>Histopathologisches Grading nach der WHO</i>	55
1.2.8.	<i>Histopathologisches Grading nach Gleason</i>	56
1.3.	Postoperativ erfasste Daten	57
1.3.1.	<i>Postoperativer Beobachtungszeitraum</i>	57
1.3.2.	<i>PSA-Rezidiv</i>	58
1.3.3.	<i>Lokalrezidiv</i>	58
1.3.4.	<i>Metastasierung</i>	58
1.3.5.	<i>Tod des Patienten</i>	59
<u>2.</u>	<u>Vergleichende Statistik</u>	60
2.1.	<i>Überprüfung der erfassten Daten auf Zusammenhänge</i>	60
2.2.	<i>Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test</i>	75
2.3.	<i>Univariate Analysen hinsichtlich PSA-Rezidiv-freiem Überleben</i>	94
2.4.	<i>Multivariate Analyse: Cox-Regression</i>	95
<u>D.</u>	<u>Diskussion</u>	99
1.	Prostatakarzinomvolumen als Prognosefaktor	99
2.	Zonentyp als Prognosefaktor	104
<u>E.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	107
<u>F.</u>	<u>Tabellenverzeichnis</u>	109
<u>G.</u>	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	111
<u>H.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	113
<u>I.</u>	<u>Danksagung</u>	128

A. Einleitung

Weltweite Schätzungen haben ergeben, dass das Prostatakarzinom nach Hauttumoren die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes ist. Es tritt bevorzugt in fortgeschrittenem Alter auf. Dreiviertel der Fälle betrifft Männer über 65 Jahren. Daher ist es gerade in Ländern mit einem vergleichsweise hohen Bevölkerungsanteil an älteren Männern vertreten, also in entwickelten Ländern wie z.B. den USA und Westeuropa. Für das Jahr 2003 schätzt die American Cancer Society die Anzahl der im Lande diagnostizierten Neuerkrankungen auf 220 900 und die Zahl der am Prostatakarzinom Versterbenden auf 28 900 Fälle [42]. Dies bedeutet, dass ca. 10% aller Karzinomtodesfälle durch das Prostatakarzinom bedingt sind. Deutschland liegt mit 40600 Neuerkrankungen und etwa 5000 am Prostatakarzinom Versterbenden nicht weit davon entfernt.

Neueste Vergleiche haben gezeigt, dass sich die Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom zu versterben, im Laufe der letzten Jahrzehnte nicht verändert hat. Eine erhöhte Inzidenz wurde durch die Möglichkeit, Tumoren in einem früheren Stadium zu erfassen und sie effizienter zu therapieren, ausgeglichen. Eine Ausnahme bildet dabei die Altersgruppe ab 80 Jahren. In dieser hat die Rate der am Prostatakarzinom verstorbenen Personen sogar zugenommen. Das Alter ist somit von entscheidender Bedeutung. Unter 40 Jahren tritt das Prostatakarzinom praktisch nicht auf, während seine Inzidenz ab diesem Alter exponentiell zunimmt [9].

Prostatakarzinome werden aufgrund verbesserter Diagnosemöglichkeiten zunehmend in einem frühen, klinisch lokalisierten Stadium entdeckt. Für den Arzt und den Patienten bieten sich in diesem Stadium verschiedene Therapiemöglichkeiten, welche im Wesentlichen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Brachytherapie, die Hormontherapie, sowie eine abwartende so genannte „wait and see“-Strategie beinhalten. Für den Betroffenen ist hierbei eine optimale Therapiestrategie festzulegen, welche nicht nur an der Therapieeffizienz zu orientieren ist, sondern auch an der zu erwartenden Lebensqualität des Patienten nach der Therapie sowie an seinem Alter und eventueller Komorbidität. Die gesundheitspolitische Bedeutung dieses Tumors und die immer noch offenen Fragen in der Behandlung insbesondere des lokoregionären Karzinoms lassen eine altersangepasste, risikoorientierte Indikationsstellung sinnvoll erscheinen. Hieraus ergibt sich die Suche nach geeigneten Prognosefaktoren für das Prostatakarzinom.

Welche Faktoren spielen bezüglich der Prognose eine Rolle?

Als prognostische Information schlechthin gelten das TNM-System und das Grading. Auch das Alter des Patienten ist für sich genommen ein Prognosefaktor mit hohem Wert. Diese Faktoren erfüllen die durch Burke et al. 1993 definierten Kriterien:

1. Der Faktor muss signifikant sein, d.h. er darf nicht zufällig auftreten.
2. Der Faktor muss unabhängig sein, d.h. er behält seine prognostische Bedeutung, wenn neue Faktoren hinzukommen.
3. Der Faktor muss klinisch wichtig sein, d.h. er muss direkten Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen [8].

Welche weiteren Faktoren erfüllen diese Voraussetzungen?

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung des Volumens sowie des Zonentyps der Karzinome hinsichtlich einer prognostischen Aussage für den Patienten am eigenen Patientengut zu untersuchen.

1. Die Prostata

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit soll auf die Anatomie der Prostata, sowie auf ihre Feinstruktur, Funktion und hormonellen Regulation eingegangen werden.

1.1 Anatomie

1.1.1 Makroskopie

Die Prostata, auch genannt Vorsteherdrüse (gr. prostâtes= Vorsteher, Vordermann, prostênai= sich voranstellen), hat etwa die Form und Größe einer Kastanie und ein Gewicht von circa 20g. Sie steht „vor“ der Harnblase, wenn man vom Damm zu Harnblase vordringt und ist mit ihrer Basis an derselben verwachsen. Nach kaudal verjüngt sich die Drüse und hat somit eine leicht konische Form. Ihre nach unten gerichtete Spitze, Apex genannt, erreicht das Diaphragma urogenitale. Ihre Vorderseite ist durch das Ligamentum puboprostaticum an der Symphyse fixiert. Rückwärts passt sie sich der Rundung des Mastdarms an und ist daher etwas eingedellt.

Durch die Prostata zieht der erste Abschnitt der Harnröhre, die Pars prostatica urethrae. Die Spritzkanäle, Ductus ejaculatorii dringen vom hinteren oberen Rand in die Prostata ein und ziehen in einem Winkel von 40° schräg nach vorn unten. Sie münden auf dem Colliculus seminalis in die Harnröhre, welche an dieser Stelle eine leichte Krümmung nach vorne beschreibt.

Zusammen mit Hoden, Nebenhoden, Samenleiter, Bläschendrüsen und Bulbourethraldrüsen bildet die muskel- und bindegewebereiche Prostata als Teil der männlichen Geschlechtsorgane eine funktionelle Einheit [47].

1.1.2 Histologie

Das Stroma der Prostata besteht aus Bindegewebe und glatter Muskulatur. Das Bindegewebe ist an der Drüsenoberfläche verstärkt, wodurch ihre kompakte Beschaffenheit bedingt ist.

Die 30-50 traubenförmigen verzweigten tubuloalveolären Drüsen münden mit 15-25 Ausführungsgängen (Ductuli prostatici) in die Harnröhre in der Nähe des Samenhügels, wo auch die Samenleiter (Spritzgänge) enden.

Die Prostata besitzt eine ausgeprägte Gefäßversorgung, die charakterisiert ist durch weite, muskelarme Venen in der äußeren Schicht. Die Lymphgefäße leiten die Gewebeflüssigkeit aus der Prostata in die regionären Beckenlymphknoten ab. Die nervöse Versorgung vermitteln sympathische und parasympathische Nervenfasern des männlichen Genitalsystems, die gleichzeitig auch Blase, hintere Harnröhre und Bläschendrüse innervieren.

Die Zellen des Drüsenepithels zeigen die charakteristischen Merkmale sezernierender Drüsenzellen. Je nach Funktionszustand und Androgenwirkung stellen sie sich hochprismatisch, isoprismatisch oder flach dar. Die Ausstoßung des Sekrets erfolgt sowohl durch apokrine als auch durch merokrine Sekretion. Es wird in den weiten Buchten der Drüse bis zur Ejakulation gespeichert und wird dabei durch die Prostatamuskulatur über die Drüsenausführungsgänge ausgepresst. Allerdings kann sich das Sekret in den Drüsenlichtungen auch eindicken und eventuell sogar verkalken. Die dadurch entstehenden Prostatasteine erreichen Durchmesser von bis zu 2mm. Man findet sie gelegentlich auch in der Samenflüssigkeit [95].

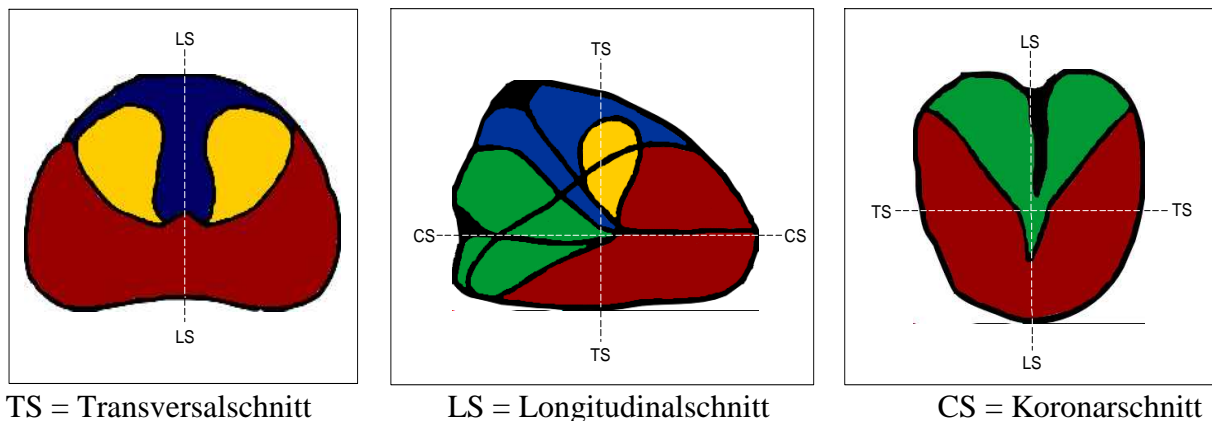
Außer den Drüsenzellen findet man in der Prostata noch reichlich vorhandene glatte Muskelzellen im Stützgewebe. Diese dienen der raschen Entleerung des Inhalts der Prostata als 1. Fraktion der Samenflüssigkeit. Die ausgeprägte Muskulatur ist Grundlage für die im Vergleich zu anderen Drüsen derbe Konsistenz der Prostata.

Drüsen und Muskulatur werden von einer aus straffem Bindegewebe bestehender Kapsel umgeben. In dieser Kapsel lässt sich die Prostata aus ihrer Umgebung herauschälen.

Seit dem frühen 20. Jahrhundert wurden verschiedenste anatomische Modelle der Prostata propagiert. Lowsley [49,50] beschrieb die Prostata im Jahre 1912 als ein aus fünf einzelnen Lappen bestehendes Organ. Zudem deutete er an, dass die meisten Karzinome im Gegensatz zur Benignen Prostata-Hyperplasie (BPH) im Hinterlappen entstehen – ein Konzept, das bis in die heutigen Tage Bestätigung findet.

Das heute gültige Paradigma wurde durch McNeal begründet [55,58]. In diesem Modell werden die Zonen der Drüse in Bezug auf die prostatistische Urethra und die Spritzkanäle beschrieben: Transitionalzone, Periphere Zone, Periurethrale Zone und Zentrale Zone, welche sich durch ihre Drüsenstruktur und Erkrankungsneigung unterscheiden. Hinzu kommt noch ein weiterer, jedoch aus fibromuskulärem Bindegewebe ohne Drüsenanteil bestehender Bereich: die Anteriore Zone (siehe Abbildung 1).

Abb. 1: Zonale Gliederung der Prostata nach McNeal



Rot = Periphere Zone

Gelb = Transitionalzone

Blau = Urethra und periurethrales Stroma

Grün = Zentrale Zone

Die Transitionalzone umfasst ungefähr 5% des normalen Prostatavolumens. Ihre Drüsen sind der hauptsächliche Entstehungsort der BPH. Diese Zone ist um die proximale prostatistische Urethra herum lokalisiert und besteht aus zwei kleinen Läppchen, die lateral der Urethra zu liegen kommen. Etwa 15 bis 20% aller prostatistischen Karzinome entstehen in der Transitionalzone.

Die Zentrale Zone stellt 25% des normalen Volumens einer Prostata und ist konisch geformt. Man findet sie zwischen der proximalen prostatistischen Urethra sowie den Spritzkanälen. Nur circa 10% der Karzinome nehmen hier ihren Ursprung, jedoch ist ein kontinuierliches Wachstum der Karzinome aus der Peripheren Zone in die Zentrale Zone sehr häufig.

Die Periphere Zone repräsentiert etwas 70% des normalen Prostatagewebes. Sie umschließt die beiden Erstgenannten und stellt die gesamte distale Prostata ab dem Verumontanum (= Colliculus seminalis), dem Samenhügel, der in der dorsalen Wand der Pars prostatica der männlichen Harnröhre zu finden ist, dar. Hier münden der Ductus ejaculatorius und die Mehrzahl der Prostataausführungsgänge. Die überwiegende Mehrheit der Karzinome (70-75%) entsteht in der Peripheren Zone. Ebenso die prostatistische intraepitheliale Neoplasie sowie chronische Entzündungsherde und glanduläre Atrophien finden sich häufig in dieser Zone. Dagegen findet man hier die BPH seltener [70].

Die Periurethrale Zone besteht lediglich aus einer kleinen Serie von Drüsen direkt distal des präprostatistischen Sphinkters.

Zusätzlich zu diesen glandulären Zonen beinhaltet die Prostata Anteile aus prostatistischem Stroma sowie anderen nichtglandulären Elementen, namentlich, der präprostatistische Sphinkter,

der gestreifte Sphinkter, die Anteriore Zone und die prostatistische Kapsel [3]. Die proximale prostatistische Urethra ist umgeben von einer Schicht aus glatter Muskulatur, welche gewährleistet, dass es während einer Ejakulation nicht zu einem retrograden Fluss der Seminalflüssigkeit in die Blase kommt. Distal des Verumontanum besteht diese Schicht aus gestreifter Muskulatur, welche kontinuierlich in den externen urethralen Sphinkter übergeht. Das anteriore Stroma besteht aus glatter Muskulatur, welche proximal in den Blasenboden und distal ebenfalls in den externen Sphinkter einstrahlt.

Die sogenannte prostatistische Kapsel ist im histologischen Verständnis keine echte Kapsel, sondern lediglich eine Anreicherung von fibromuskulärem Stroma [3,82]. Dennoch wird sie von anerkannten Autoritäten [58] aus Gründen der Vereinfachung als Kapsel beschrieben. Die Kapsel bedeckt einen Großteil der hinteren und seitlichen Oberfläche der Prostata, wobei sie im vorderen Anteil der Prostata nicht eindeutig von der oben genannten Anterioren Zone zu trennen ist. Das Stroma der Kapsel strahlt außerdem in das intraprostatistische Gewebe sowie in das extraprostatistische Bindegewebe ein

Obwohl histologische Unterschiede vorherrschen, sind jedoch die Zonen nicht streng voneinander getrennt. Tatsächlich bilden nach heutigem Verständnis fibromuskuläres Stroma und Drüsengewebe ein kompaktes Organ, bei dem eine Lappengliederung eigentlich nicht besteht. In der klinischen Urologie ist die Gliederung in Zonen durchaus sinnvoll, weil es den Erkrankungen der Prostata gerecht wird.

1.2 Gefäßversorgung

Die Prostata wird durch Äste der Arteria iliaca interna versorgt [15]. Die Gefäße laufen über die beidseits am posterolateralen Rand der Prostata angeordneten neurovaskulären Bündel in das Organ. Es wurde gezeigt, dass diese Bündel eine wichtige Rolle für die Potenz spielen. Daher wurden modifizierte Techniken der Radikalen Prostatektomie entwickelt, welche die Resektion der neurovaskulären Bündel in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit des Tumorbefalls nicht beinhalten oder miteinbeziehen, um ein bestmögliches Ergebnis für die Potenz des Patienten zu erzielen.

Prostatistische Venen befördern Blut in die Venae iliaca interna. In der Kapsel sowie dem angrenzenden periprostatistischen Gewebe existieren ausgeprägte venöse Netze.

1.3 Funktion

Die Prostata produziert ein dünnflüssiges milchiges Sekret, welches 30-40% des Ejakulatvolumens ausmacht. Das Prostatasekret reagiert sauer (pH 6,4-6,8) und enthält neben einer großen Menge an Spermin und Spermidin, welches die Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen erhöht, auch Prostaglandine zur Stimulation des Uterus. Zitrat und Zinkbestandteile sind für die Pufferwirkung mit dem Seminalplasma, sowie die Beeinflussung des Testosteronmetabolismus verantwortlich. Proteasen verflüssigen das Prostatasekret [39].

Somit enthält das Sekret keine Bestandteile, die für die Fertilisation essentiell wären. Die enthaltenen Substanzen optimieren lediglich die Voraussetzung zur Befruchtung.

1.4 Hormonelle Regulation

Die Prostata ist ein hormonsensitives Organ, welche das im Blut zirkulierende Testosteron in seine aktive Form, dem DHT (=Dihydrotestosteron) umwandelt.

Die Androgene werden zu 92-95% im Hoden (=Testes) und zu 3-7% in der Nebenniere gebildet. Zu den im Hoden gebildeten Androgenen gehören hauptsächlich Testosteron, Androstenoide und in geringen Mengen auch Dihydrotestosteron. Die Nebennieren produzieren vornehmlich Androstenoide, Dehydroepiandrosterone (DHEA) und DHEA-Sulfate, deren gemeinsamer Vorläufer das Cholesterol ist. Die Vorstufenhormone können dann in Fettzellen sowie in Zellen der Prostata, welche man auch als Zielzellen bezeichnet, in Testosteron umgewandelt werden.

Testosteron und seine Metaboliten zählen zu den natürlichen Wachstumsfaktoren der Prostata. Der Spiegel an Testosteron im Plasma bewegt sich beim Mann mittleren Alters um die 5 +/- 2,7 µg/l und fällt dann mit zunehmendem Alter allmählich ab. Der Östrogenspiegel hingegen nimmt im Alter zu [39].

Östrogene kommen beim Mann nur in niedrigen Serumspiegeln vor (100 ng/l). Sie entstammen der testikulären Sekretion und der peripheren Aromatisierung von Testosteron im Fettgewebe.

Prolaktin, ein Hypophysenhormon, steigert zum einen die Synthese von Androgenen in Hoden und Nebennieren, zum anderen die Wirkung des Testosterons auf das Prostatagewebe. Auf die Entwicklung einer BPH (=Benigne Prostata Hyperplasie) oder eines Prostatakarzinoms scheint es nur einen Einfluss zu haben.

2. Das Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie

Betrachtet man allein die Neuerkrankungsrate, so ist das Prostatakarzinom sowohl in Deutschland als auch in den USA mit Ausnahme von Hauttumoren die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes [2]. Das Prostatakarzinom stellt in den westlichen Industrieländern beim Mann nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste zum Tode führende Tumorerkrankung dar. Unter den urologischen Tumoren ist das Prostatakarzinom die häufigste Todesursache und zugleich ab dem 80. Lebensjahr die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt.

Für das Jahr 2003 schätzt die American Cancer Society die Anzahl der im Lande diagnostizierten Neuerkrankungen auf 220 900 und die Zahl der am Prostatakarzinom Versterbenden auf 28 900 Fälle. Deutschland liegt mit 32 000 Neuerkrankungen und etwa 9000 am Prostatakarzinom Versterbenden nicht weit davon entfernt [9]. Nach den Daten des Tumorregisters München liegt das mittlere Alter der Patienten bei Diagnose bei 71,4 (SD 8,7) Jahren, das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren. 5-Jahres-Überleben ist somit die Regel, was bedeutet, dass deren Raten keine abschließende Aussage über eine Heilung zulassen.

Seit Mitte der 80er Jahre haben sich erhebliche Veränderungen bei der Inzidenz des Prostatakarzinoms ergeben. So wurde in den USA in den Jahren 1975- 1985 eine Inzidenz von 2,3% beobachtet. Diese stieg zwischen 1985-1989 auf durchschnittlich 6% jährlich. Nach der Einführung des Serumtests für das Prostata-spezifische Antigen (PSA) stieg die Inzidenz zwischen 1989 und 1992 auf 18,4% jährlich [19,33]. Seit 1992- 1995 beobachtet man in den USA nun wieder einen leichten Rückgang der Inzidenz des Prostatakarzinoms auf 14% jährlich. Weltweit betrachtet variiert die Inzidenz des Prostatakarzinoms erheblich. Grundsätzlich ist die Inzidenz in westlichen Industriestaaten höher als in Entwicklungsländern. In Europa findet man ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit einer besonders hohen Inzidenz und Sterberate des Prostatakarzinoms in den skandinavischen Ländern. Asiatische Länder, wie z.B. Japan und China, weisen weltweit die niedrigste Inzidenz von Prostatakarzinomen auf [7]. Zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA variiert die Inzidenz ebenfalls erheblich, wobei die Afroamerikaner die höchsten und die Amerikaner asiatischer Abstammung die niedrigsten Raten aufweisen [81].

Das Prostatakarzinom wird gern als „Karzinom des älteren Mannes“ bezeichnet, da das mittlere Erkrankungsalter bei 67,5 Jahren und das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren liegt.

Allerdings ist es seit den 70er Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Neuerkrankungen in der Gruppe der 50- bis 59-Jährigen gekommen. Bemerkenswert dabei ist, dass die seit 1992 beobachtete Abnahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms für diese Altersgruppe nicht zutrifft. Vielmehr beobachtet man bei den 50- bis 59-Jährigen auch weiterhin einen langsamen Anstieg der Inzidenz, bei einer allerdings absolut gesehen viel geringeren Rate von 1,9% jährlich.

Neben einem Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms beobachtete man in den USA zwischen 1970 und 1980 einen langsamen Anstieg der Prostatakarzinom-bedingten Mortalität um 0,7% bei weißen und 1,6% bei schwarzen Amerikanern jährlich. Zwischen 1987 und 1991 stieg die Mortalitätsrate sogar um 3,1% jährlich. Seit 1995 beobachtet man allerdings einen Rückgang der Mortalität um 1,9% jährlich [33]. Bemerkenswert hierbei ist, dass in der Altersgruppe der über 85-Jährigen entgegen dem allgemeinen Trend ein Anstieg der Mortalität zu verzeichnen ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bezogen auf die Rate der Neuerkrankungen in den USA nur ca. 1/6 der Prostatakarzinompatienten pro Jahr an ihrem Tumor versterben, während in Deutschland ca. 1/3 der Patienten pro Jahr an ihrem Tumor versterben [81,48].

2.2 Ätiologie

Die Entstehung des Prostatakarzinoms ist nicht abschließend geklärt. Verschiedenste Faktoren werden dafür verantwortlich gemacht. Insgesamt handelt es sich dabei um ein multifaktorielles Geschehen.

Eine familiäre Häufung kann bei 19% der Prostatakarzinompatienten beobachtet werden [74]. Da jedoch nur ein kleiner Teil der Fälle auf einen erblichen Gendefekt zurückgeführt werden kann [72], dürften exogene Risikofaktoren in Kombination mit epigenetischen Vorgängen und sekundären genetischen Veränderungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Karzinomzellen in der Prostata spielen [66,18].

Umwelt- und Ernährungsfaktoren, wie z.B. Chemikalien, Schwermetalle, fettreiche und faserarme Ernährung sowie Strahlenexposition sind die Ursache für die Häufung dieser Tumorentität in westlichen Ländern. Hinzu kommen ethnographische Faktoren wie Alter, Rasse und hormonelle Einflüsse.

2.3 Pathologie

2.3.1 Formen des Prostatakarzinoms

Mostofi unterschied 4 Kategorien des Prostatakarzinoms [64]:

1. Das latente Prostatakarzinom wird bei der Aufarbeitung der Prostata im Rahmen einer Autopsie gefunden, ohne dass zu Lebzeiten des Sezierten Symptome bestanden. Die Frequenz ist abhängig von der Genauigkeit der Untersuchung der Drüse, und wird mit 26-73% angegeben [2].
2. Das inzidente Prostatakarzinom wird zufällig bei der histologischen Aufarbeitung des Prostatagewebes, das durch TUR oder offene Adenomektomie entfernt wurde, entdeckt. Je nach Sorgfalt der präoperativen Diagnostik und der histologischen Aufarbeitung des Gewebes wird ein inzidentes Prostatakarzinom in 6-20% der Fälle bei der Operation einer benignen Prostatahyperplasie gefunden [28].
3. Das okkulte Prostatakarzinom kennzeichnet eine Tumorerkrankung, die erstmals als Metastase in Erscheinung tritt oder nachgewiesen wird. Symptome von Seiten des Primärtumors fehlen, auch der rektale Palpationsbefund ist unauffällig. Eine typische Lokalisation der Metastasen ist der Virchow-Lymphknoten.
4. Das klinisch manifeste Prostatakarzinom umfasst alle Tumorerkrankungen, die nicht den Kategorien 1 und 2 angehören.

2.3.2 Karzinogenese

Die klassischen Theorien der Karzinogenese beschreiben die Tumorentstehung als Summe von Einzelvorgängen. Die Umwandlung der normalen Zelle in eine Tumorzelle erfolgt demnach stufenweise:

- Initiierung
- Promotion
- Transformation (unbegrenztes Wachstum in Gewebekulturen)
- Tumorbildung

Auf zellulärer Ebene ist eine Änderung der Chromosomenstruktur durch eine Mutation der DNS Voraussetzung für die Tumorentstehung. Das initiiierende Ereignis kann sowohl durch Umweltfaktoren als auch durch Erbfaktoren vermittelt werden. Das gleiche gilt auch für die Stufe der Tumorpromotion. Onkogene, die den Zellzyklus beeinflussen, und solche, die die zelluläre Signalübertragung verändern können, sind wahrscheinlich für den Vorgang der Transformation von entscheidender Bedeutung. Durch sie erlangen die Zellen die Fähigkeit zu unbegrenztem Wachstum in der Gewebekultur und sind unabhängig von zellulären Kontrollmechanismen. Wahrscheinlich sind zahlreiche Onkogene an einer Tumorentstehung beteiligt. Der transformierten Zelle wird so ermöglicht, einen Selektionsvorteil vor den umgebenden Zellen zu erlangen. Es ist deshalb zu vermuten, dass alle Tumoren klonaler Herkunft sind, d.h. dass sie sich von einer einzigen Zelle herleiten. Die Analyse der Karyotypen von Krebsgeschwülsten zeigt jedoch, dass häufig zahlreiche Untergruppen oder Klone von Tumorzellen identifiziert werden können. Dies spiegelt sich in Aberrationen der chromosomalen Replikation und Mitose wieder. Es kann zum Überschuss oder Verlust bestimmter Chromosomen bzw. von Chromosomenanteilen kommen oder zu chromosomalen Rearrangements [45]. Diese Fehlentwicklung erklären die Variabilität der Karyotypen und Marker-Chromosomen, die in verschiedenen Klonen derselben Krebsgeschwulst beobachtet werden. Diese klonale Evolution oder „Gendrift“ führt zu weiteren Veränderungen der Zellphysiologie und zur weiteren Selektion. Bestimmte Selektionsmerkmale der Zellklone führen jeweils zur Herausbildung einer dominierenden Zellpopulation innerhalb eines bestimmten Tumors. Tumore bestehen also meistens aus einem Konglomerat von Zellklonen, die relative Wachstumsvorteile besitzen. Auch für die Zellen einer Metastase gelten in ihrer neuen Umgebung die Bedingungen der klonalen Evolution und Selektion. Sie können also Fähigkeiten erwerben, die der ursprüngliche Tumor nicht besaß [6].

2.3.3 Histopathologische Klassifikation und Differenzierung

Die histopathologische Klassifizierung des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der Tumorarchitektur. Zytologische Aspekte, insbesondere der Grad der Kernaplasie, bleiben dabei unberücksichtigt. In Deutschland wird heute die Klassifizierung des Prostatakarzinoms entsprechend den Kriterien von Dhom durchgeführt [21]. Hierbei werden uniforme von pluriformen Prostatakarzinomen abgegrenzt, wobei sich beide Gruppen die Waage halten. Die Häufigkeitsverteilung stammt von Helpap [36] (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Klassifikation der Prostatakarzinome einschließlich Häufigkeitsverteilung nach Helpap

1. Uniformes Prostatakarzinom	44%
hoch differenziertes Adenokarzinom	14%
wenig differenziertes Adenokarzinom	15%
kribriformes Karzinom	7%
solides, undifferenziertes Karzinom	8%
2. Pluriformes Prostatakarzinom	53%
hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom	7%
kribriformes und solides Karzinom	6%
kribriformes Muster in anderen Typen	25%
andere Kombinationen	15%
3. Seltene Formen	3%
endometroides Karzinom	0,2%
urotheliales Übergangsepithelzell-Karzinom	2%
Plattenepithelkarzinom	0,3%
verschleimendes Karzinom	0,2%
adenoidzystisches Karzinom	0,1%
Karzinom Sarkom	0,1%

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome (>95%) sind Adenokarzinome, die im unterschiedlichen Maße vom normalen Prostatagewebe abweichen können, d.h. aus mehr oder weniger differenzierten Zellen bestehen können. Ein gut differenziertes Adenokarzinom weist deutlich ausgebildete Drüsen auf, während sich in einem niedrig differenzierten Karzinom möglicherweise nur wenige oder überhaupt keine Drüsenstrukturen mehr nachweisen lassen. Der Differenzierungsgrad eines Tumors ist deshalb wichtig, weil auch seine therapeutische Ansprechbarkeit davon abhängt. Hochdifferenzierte Tumore haben in der Regel eine bessere Prognose als niedrig differenzierte. Ein Tumor setzt sich meist aus unterschiedlich differenzierten Zellklonen zusammen, was zur Beurteilung des Therapieverlaufs von Interesse ist. Je mehr die Tumorzellen den normalen Prostatazellen ähneln, desto abhängiger sind sie von Androgenen. Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Tumorzellen in der

Regel ihre Hormonsensibilität und wachsen androgenunabhängig. Bei der Mehrzahl der Prostatakarzinome handelt es sich um niedrig differenzierte Tumore.

Die drei epithelialen Zelltypen der Prostata, sekretorische Drüsenzellen, Basalzellen sowie endokrine Zellen, sind auf unterschiedlichste Weise von der Karzinogenese betroffen. Das gewöhnliche Prostatakarzinom verhält sich z.B. immunhistochemisch wie das sekretorische Epithel, d.h. es enthält saure Prostataphosphatase und prostataspezifisches Antigen. Antigenrezeptoren finden sich ebenfalls nur im sekretorischen Epithel, während Basal- und Stromazellen den Östrogenrezeptor enthalten, nicht aber das sekretorische Epithel [20]. Dieses dualistisch angelegte Rezeptorsystem der Prostata bestätigt die neueren Befunde zur Pathogenese der BPH (Benigne Prostata Hyperplasie) und erklärt den bekannten Befund nach Östrogentherapie des Prostatakarzinoms. Das sekretorische Epithel atrophiert unter der Blockade der Testosteronsekretion, die östrogenabhängigen Basalzellen dagegen proliferieren und entwickeln eine Plattenepithelmetaplasie. Auch die Zellen des neuroendokrinen Typs sind regelmäßig im gewöhnlichen Prostatakarzinom enthalten. Ihr Anteil steigt mit zunehmender Entdifferenzierung des Karzinoms, sie gehören aber selbst nicht zur Wachstumsfraktion. Untersuchungen mit dem Proliferationsmarker KI 67 lassen vermuten, dass die endokrin differenzierten Tumorzellen des Prostatakarzinoms eine parakrine wachstumsfördernde Funktion auf die Tumorzelle ausüben.

Eine Besonderheit des Prostatakarzinoms ist die Ausbildung von Basalmembranen, wo Tumorzellverbände mit dem Stroma in Kontakt stehen. Auch einzelne Zellen oder kleine Zellgruppen werden von tumorassoziierten Basalmembranen eingeschlossen. Die ausgeprägte Fähigkeit des Prostatakarzinoms Basalmembranen auszubilden, scheint auch eine reaktiventzündliche Infiltration der Tumorumgebung zu verhindern. Obwohl durch infiltratives Tumorstadium auch ständig Basalmembranen zerstört werden, dominiert offenbar in diesem fortlaufenden Prozess von Abbau und Aufbau die Fähigkeit zur Neubildung der Basalmembranen.

Die Tumorstadium geht mit einer intraprostatistischen Zunahme des Tumorstadiums einher. Dies geschieht hauptsächlich durch Konfluenz multizentrischer Herde und Abnahme des Differenzierungsgrades. Dies findet zunächst unter Wahrung der muskulären Organgrenzen statt. In fortgeschrittenem Stadium werden die Karzinomzellen befähigt, die Prostatagrenzen dann entlang perineuraler oder lymphangischer Bahnen zu überschreiten.

Gleason erarbeitete im Jahre 1966 eine Einteilung des Prostatakarzinoms anhand des Wachstumsmusters. Die histologische Tumorstadiumarchitektur und die zytologischen Kriterien werden dabei nicht berücksichtigt. Dieses System beurteilt ein primäres und ein sekundäres

Differenzierungsmuster der Drüsen, das in jeweils 5 Grade unterteilt wird. Die Grade der beiden Differenzierungsmuster werden zum so genannten Gleason-Score addiert. Mehrfach wurde gezeigt, dass dieses System brauchbare Hinweise für die Prognose der Erkrankung und damit für die Entscheidung zu bestimmte Therapieformen liefert [30,79].

Entgegen dem System nach Gleason erfolgt die Klassifikation nach Mostofi unter anderem unter Berücksichtigung der Kernaplasie. Es konnte gezeigt werden, dass dieses System mit der Prognose des Prostatakarzinoms korreliert [34].

Von der „Pathologisch-urologischen Arbeitsgruppe Prostatakarzinom“ wurde ein alternatives zytologisches Gradingssystem erarbeitet, welches sich an Zellkernaplasie und Differenzierungsgrad des Gewebes orientiert. Es erfolgt eine Einteilung der Tumoren in G1-4. Das Hauptproblem des Grading stellt jedoch eine schlechte Übereinstimmung zwischen dem biotisch ermittelten Grading und jenem nach totaler Prostatektomie dar [65].

2.3.4 Prämale Läsionen der Prostata

Epitheliale und drüsige Normabweichungen des Prostatagewebes werden als „Prostatische Intraepitheliale Neoplasie“ (PIN) bezeichnet. Die Einteilung erfolgt in zwei Grade: Low-grade-PIN und High-grade-PIN (HG PIN). Ersterer gilt als harmloser Befund, während die HG PIN vielfach als obligate Präkanzerose angesehen wird. Typischerweise treten PIN-Läsionen in der dorso-peripheren Zone der Prostata auf.

Während sich die PIN häufig multifokal in vorbestehenden Drüsen und Gängen entwickelt, ist die 2. Kategorie der prämaligen Läsionen, die „Atypische Adenomatöse Hyperplasie“ (AAH), durch eine Proliferation neu gebildeter kleiner Azini gekennzeichnet. Die Kernaplasie fehlt im Vergleich zur PIN, zudem ist ihr Hauptentstehungsort die transitionale und zentrale Zone. Für die AAH konnte im Gegensatz zur HG PIN kein eindeutiger Zusammenhang mit der Entstehung des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden.

Unter dem Begriff ASAP (atypical small acinar proliferation) versteht man atypische mikroazinäre Prostataläsionen, die verdächtig, aber nicht beweisend für ein Prostatakarzinom sind. Dabei handelt es sich nicht um eine definierte prämale Läsion, sondern um eine Umschreibung unklarer Befunde, die sowohl benigne, als auch maligne Veränderungen beinhalten können. Viele dieser Läsionen können im Rahmen einer Zweitbegutachtung durch einen Referenzpathologen eindeutig als benigne oder maligne eingestuft werden.

2.3.5 Tumorvolumen

Das Tumorvolumen korreliert direkt mit wichtigen Indikatoren einer ungünstigen Prognose: Kapselpenetration, Samenblaseninvasion und Metastasierung. Bereits bei 1ml Tumorvolumen besteht eine 10%ige Wahrscheinlichkeit einer Kapselpenetration sowie ein 10%iges Risiko einer Samenblaseninfiltration. Bei einem Volumen von 5ml liegt das Risiko einer Metastasierung bei 10%. Als Schwelle der Kurabilität gilt ein Karzinomvolumen von 4ml [56].

Das klinische Stadium korreliert nicht immer mit dem Tumorvolumen [71]. Das Tumorvolumen korreliert bei der Sextantenbiopsie mit der Summe der Karzinomlänge in allen Stanzzyllindern. Alle Männer mit nur einer positiven (von > 6) Biopsie und einer Befallslänge von < 3mm hatten im Karzinomvolumen \leq 1ml [23]. Auf der anderen Seite stützen nicht alle Untersuchungen die große Bedeutung des Tumorvolumens. Trotz hohen Tumorvolumens kann ein günstiger Gleason-Score bestehen, umgekehrt sind auch kleinvolumige Prostatakarzinome (< 1ml) zu invasivem Wachstum befähigt.

Das Karzinomvolumen scheint kein unfehlbarer geweblicher Prognoseindikator zu sein, seine möglicherweise unabhängige Aussagekraft bezüglich der Prognose für den Patienten ist umstritten.

2.3.6 Zonentyp

Die anatomische und funktionelle Gliederung der Prostata in definierte Zonen ist für das Verständnis der Pathogenese von BHP und PC von grundlegender Bedeutung. Das zonale Prostatamodell wurde von McNeal entwickelt und bezieht sich auf proximale oder distale periurethrale Prostataregionen, die einen charakteristischen mikroskopischen und funktionellen Aufbau besitzen [55,58]. Die zonale Verteilung des PC ist nicht zufällig, sondern Ausdruck der Interaktion zwischen Tumor und Stroma.

Die periphere Zone (PZ) als primäre sekretorische Drüsenzzone ist morphologisch durch altersabhängige Atrophieformen, chronische Sekretstauung und Entzündung gekennzeichnet. Die überwiegende Mehrheit der Karzinome (70-75%) entsteht in der PZ, eine knotige benigne Hyperplasie ist hier selten zu finden. Die Karzinome der PZ zeigen die gemeinsame Tendenz, sich entlang der Prostatakapsel auszubreiten.

Die transitionale Zone (TZ) ist der hauptsächliche Entstehungsort der obstruktiven Hyperplasie, während das Prostatakarzinom mit 15-20% hier selten seinen Ursprung findet

(siehe Kapitel 1.1.2). Die Heilungsraten dieser Tumore sind trotz höherer Tumorumfänge und PSA-Werten besser im Vergleich zu peripher gelegenen Karzinomen [67,91]. Dies lässt vermuten, dass der zonale Ursprung und die zonale Verteilung des Karzinoms ein wichtiger Prognosefaktor für den Patienten sind. Einerseits mag dabei die eher eintretende obstruktive Symptomatik entscheidend sein, andererseits wurden für transitional gelegene Karzinome günstigere histomorphologische Charakteristika festgestellt [31,56].

Allgemein gilt, dass die Karzinomherde in der TZ meist klein und histomorphologisch gut differenziert sind, dagegen in der PZ überwiegend durch mäßige oder schlechte Differenzierung und große Variabilität im Tumorumfang auffallen [100]. Die Mehrzahl der Karzinome ist kombiniert in PZ und TZ entwickelt, dabei bilateral und multifokal [27].

2.4 Diagnostik und Stadieneinteilung

Das Prostatakarzinom ist im Allgemeinen ein langsam wachsender Tumor der insbesondere in den Frühstadien symptomlos bleiben kann. Erst bei fortschreitendem Tumorwachstum treten im Allgemeinen Miktionsstörungen, Hämaturie, sowie Symptome einer Ureterobstruktion auf [43]. Alle Formen der Dysurie, bzw. Blasenentleerungsstörungen kommen beim Prostatakarzinom meist erst in späteren Erkrankungsstadien vor, da es sich in 95% in peripheren, also kapselnahen Drüsenanteilen entwickelt. Aus diesen Gründen empfiehlt sich eine spezielle Diagnostik zur Früherkennung dieses Tumors [1].

Grundsätzlich muss jedoch zwischen einem Screening und einer Früherkennung unterschieden werden. Beim Screening handelt es sich um eine Untersuchung von völlig gesunden Personen, bei der Früherkennung um eine Untersuchung eines Patienten mit suspekter Symptomatik, z.B. Miktionsbeschwerden. Die Untersuchungsmethoden sind dabei unter Umständen die gleichen. Aufgrund der hohen Prävalenz und des langen Verlaufs des Prostatakarzinoms sowie des meist hohen Lebensalters der Patienten wird der Umfang einer Früherkennung begrenzt. Ziel ist dabei die Aufdeckung klinisch signifikanter, organbegrenzter Tumoren, die in Abhängigkeit von Lebensalter und allgemeinem Gesundheitsstatus einer kurativen Behandlung zugeführt werden. Eine Prävention des Prostatakrebses ist in absehbarer Zeit nicht möglich, eine kurative Therapie des fortgeschrittenen Tumors nicht gegeben. Das macht eine Früherkennung notwendig und sinnvoll. Bislang haben aber Krebsfrüherkennungsprogramme nicht zu einer Senkung der Mortalität am Prostatakarzinom geführt, was sicherlich auch dadurch zu begründen ist, dass nur ca. 15% der Männer diese Untersuchungen in Anspruch nehmen.

Nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie liegt das Eintrittsalter in die jährliche Früherkennung bei 50 Jahren; falls eine familiäre Belastung besteht bei 45 Jahren. Eine letzte Früherkennung erfolgt mit 75 Jahren, bei steigender Lebenserwartung auch später. Die alleinige digital-rektale Untersuchung des Patienten ist dabei keine Früherkennungsuntersuchung. Vielmehr wird sie durch die Bestimmung des PSA-Wertes ergänzt. Vor der ersten PSA-Bestimmung ist die Aufklärung über nachfolgend notwendig werdende Maßnahmen wie Biopsie der Prostata, die Behandlung und deren Risiko notwendig.

Die diagnostischen Maßnahmen zu Nachweis und Staging des Prostatakarzinoms umfassen:

- Digital rektale Untersuchung (DRU)
- Tumormarker
- Sonographie
- Computertomographie und Kernspinuntersuchung
- Prostatabiopsie
- Skelettszintigraphie und Röntgenuntersuchung
- Flowzytometrie
- Zystoskopie
- Lymphadenektomie

2.4.1 Digitale rektale Untersuchung

Die DRU ist fester Bestandteil der klinischen Prostatakarzinom-Diagnostik. Sie erfolgt in Steinschnittlage, Seitenlage oder beim vorgebeugten Patienten. Nach Inspektion des Anoderms wird der mit Gleitmittel versehene Zeigefinger in den Anus eingeführt, mit dem Hinweis an den Patienten, gleichzeitig zu pressen. Beurteilt werden:

- Sphinktertonus
- Hämorrhoidalveränderungen,
- Rektumampulle und
- Prostata hinsichtlich Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit, Oberfläche, Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut und Druckschmerzhaftigkeit.

Nicht vergrößerte Bläschendrüsen können nicht getastet werden [35]. Als karzinomsuspekt gelten harte, knotige Bezirke der Prostata, was meist auf einen bereits fortgeschrittenen Tumor hinweist. Ein holzharter, knotiger Tastbefund ist jedoch keineswegs spezifisch für ein Prostatakarzinom. Es müssen hier differentialdiagnostisch gutartige Erkrankungen der Prostata wie granulomatöse Prostatitis, Prostatatuberkulose, Prostatasteine und andere, seltenere Pathologien abgegrenzt werden.

Vor Einführung der PSA-Testung Ende der 80er Jahre konnte sich der Arzt nur auf die digital-rektale Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms verlassen. Bereits Ende der 50er Jahre wurde berichtet, dass bei suspekten Tastbefunden in der DRE die Prostatastanzbiopsie in 50% der Fälle ein Prostatakarzinom sichert.

Ein negativer Tastbefund schließt hingegen ein Prostatakarzinom nicht aus. Tatsächlich verpasst die DRU ca. 23-45% der Prostatakarzinome, die bei Biopsien gefunden werden, welche z.B. aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes durchgeführt werden [24]. Dies lässt sich mit der Anatomie und der unterschiedlichen Größe der Prostata erklären, da nur sehr weit peripher gelegene sowie lokal fortgeschrittene Tumoren der Tastuntersuchung zugänglich sind.

Allerdings sollte man sich auch nicht nur allein auf die PSA-Testung verlassen, da durch die DRU sogenannte PSA-negative Tumoren entdeckt werden können. 25% der Männer mit einem Prostatakarzinom weisen einen PSA-Wert unterhalb des für die meisten PSA-Tests gültigen kritischen Grenzwertes von 4 ng/ml auf.

Die Sensitivität der rektalen Palpation für die Diagnose eines Prostatakarzinoms beträgt in verschiedenen prospektiven Studien 69-92%, die Spezifität liegt zwischen 48% und 89% [1]. Nach einer Untersuchung von Spigelmann sind Tumoren in der Prostata durch eine Palpation erst ab einem Durchmesser von 7mm tastbar [89].

Latente und inzidentelle Prostatakarzinome sind rektal nicht tastbar. Die rektale Palpation ist als einfache Screeningmethode anerkannt. Eine bioptische Klärung nach positivem Palpationsbefund sollte daher unabhängig vom PSA-Wert durchgeführt werden [4].

2.4.2 Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Aus dem Seminalplasma wurde das PSA zuerst im Jahre 1979 von Wang isoliert [94].

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serin-spezifische Protease und weist strukturelle Ähnlichkeit mit den Kallikreinen auf. Seine Expression steht unter der Kontrolle von Androgenen. Es wird fast ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet und in die Seminalflüssigkeit sezerniert, wo seine Hauptaufgabe in der Verflüssigung des seminalen Koagulums nach der Ejakulation besteht. PSA liegt im Serum in freier (fPSA) sowie in einer an die Antiproteasen Makroglobulin und α 1-Chymotrypsin gebundener Form vor und kann auch getrennt bestimmt werden. Es ist nicht tumorspezifisch, sondern lediglich ein Organ bzw. gewebspezifischer Bestandteil des Seminalplasmas. Die PSA-Spiegel sind im Serum nicht nur beim Prostatakarzinom, sondern auch bei anderen nicht-malignen Prostataerkrankungen, wie z.B. der benignen Prostatahyperplasie (BPH), sowie bei anderweitigen Einwirkungen auf die Prostata, wie Radfahren oder Obstipation, erhöht. In der Regel ist jedoch der PSA-Wert bei Karzinomen (3 ng/ml Gewebe) höher als bei der BPH (0,3ng/ml Gewebe) [96]. Es ist der empfindlichste Parameter in der Diagnose des

Prostatakarzinoms [11]. Ein Problem bereitet die Tatsache, dass noch keine internationalen Standards existieren. Verschiedene Testsysteme sind auf dem Markt. Daher sollten immer nur Werte, die mit dem gleichen Testsystem bestimmt worden sind, verglichen werden.

Problematisch ist außerdem die Definition eines Grenzwertes, um die bestmögliche Unterscheidung zwischen gut- und bösartiger Veränderung der Prostata zu ermöglichen, und um eine Entscheidung zur weitergehenden Diagnostik mittels Biopsie zu vereinfachen. Da die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinomnachweises bei suspektem Tastbefund stets deutlich erhöht ist und ein prostatakarzinombedingter Anstieg des PSA bis zu 6 Jahre vor dem palpablen Tumor manifest wird [29], gelten Biopsieempfehlungen, die aus Gesamt-PSA-Bereichen abgeleitet werden, stets für den Fall eines unauffälligen digital rektalen Tastbefundes. Ein auffälliger DRU-Befund sollte daher unabhängig vom PSA-Wert eine biopsische Klärung nach sich ziehen [4].

In der Frühphase der routinemäßigen PSA-Bestimmung wurden Patienten mit einem Gesamt-PSA von <4 ng/ml als Niedrigrisikopatienten für ein Prostatakarzinom klassifiziert und eine Prostatabiopsie nicht routinemäßig empfohlen. Anhand großer Patientenkollektive wurde festgestellt, dass bis zu 15% aller Männer einen PSA-Wert im Serum > 4 ng/ml aufweisen. Darunter liegende Werte schließen ein Prostatakarzinom aber nicht aus. Ein beträchtlicher Teil der organbegrenzten Tumoren wird bei diesem Cut-off-Wert übersehen. Neuere Daten belegen, dass bei Patienten mit einem Gesamt-PSA zwischen 2,6-4,0 ng/ml in 22% der Fälle bei unauffälliger digital rektaler Untersuchung ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden konnte. Nach erfolgter radikaler Prostatektomie waren diese Karzinome in der Mehrzahl klinisch signifikant und in etwa 80% der Fälle pathologisch organbegrenzt [12]. Diese Ergebnisse wurden durch die Europäische Screeningstudie für das Prostatakarzinom (ERSPC) gestützt [85] und unterstützen gegenwärtige Überlegungen, den unteren Referenzbereich abzusenken. Da die PSA-Bestimmung in Bereichen unter 4 ng/ml eine sehr niedrige Spezifität aufweist, würde dies jedoch bedeuten, dass weitere 15% aller Männer der Risikogruppe Prostatakarzinom zugeordnet werden und einer entsprechenden Diagnostik zugeleitet werden müssten. Somit muss eine Erhöhung der Spezifität das Ziel sein. Dabei stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

- PSA-Dichte
- PSA-Anstiegsgeschwindigkeit
- Altersadaptierte PSA-Werte
- PSA-Verdopplungszeit
- Molekulare Formen des PSA

Die Tumorzelle produziert im Vergleich zur Epithelzelle etwa die 10fache Menge an PSA. Der PSA-Wert nimmt daher proportional zum Tumolvolumen zu, wird aber durch das Prostatavolumen und den dadurch gebildeten PSA-Anteil beeinflusst. Aus diesem Grund wurde die PSAD (=PSA-Dichte) eingeführt, bei welcher der PSA-Wert, gemessen in ng/ml, durch das sonographisch bestimmte Volumen der Prostata in ml geteilt wird, um so PSA-Erhöhungen durch ein Adenom (BPH) von denen eines Karzinoms besser unterscheiden zu können. Dabei werden Werte über 0,15ng/ml als hoch suspekt angesehen und eine Prostatastanzbiopsie zur weiteren Abklärung durchgeführt [5]. Allerdings ist die sonographische Volumenbestimmung der Prostata untersucherabhängig und damit starken Schwankungen unterworfen. Daher sollte die PSAD allein nicht als Indikation für eine Biopsie herangezogen werden.

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit erfasst den PSA-Anstieg pro Zeit. Ein PSA-Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr wurde bei einer Sensitivität von 72% sowie einer Spezifität von 95% von einigen Autoren als beweisend für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms angesehen [10]. Allerdings beobachtet man bereits bei der Verwendung des gleichen PSA-Tests im niedrigen Messbereich erhebliche Schwankungen. Bei der Verwendung verschiedener PSA-Tests ergibt sich eine noch größere Schwankungsbreite. Zudem können kurzfristige PSA-Anstiege z.B. durch Prostatitiden, BCG-Instillation, Zystoskopie oder die DRU die natürliche PSA-Elevation verzerren. Das PSA hat eine Halbwertszeit von $2.2 \pm 0,8$ Tagen. Die Clearance aus dem Serum folgt einer Eliminationskinetik 1. Ordnung. Aufgrund dieser langen Halbwertszeit dauert es zwei bis drei Wochen bis die PSA-Serumkonzentration wieder auf dem normalen Level angekommen ist. Daher sollte bei einem untersuchten Mann möglichst über 3 Jahre der PSA-Wert bestimmt worden sein. Dann kann ein schneller PSA-Anstieg in niedrigen bis mittelgradigen PSA-Bereichen bei unauffälliger DRU die Entscheidung zu einer Biopsie mit beeinflussen. Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit eignet sich daher eher als Verlaufparameter.

Der etablierte obere Normwert liegt wie beschrieben bei 4 ng/ml. Dies kompensiert jedoch nicht das zunehmende Prostatavolumen mit zunehmendem Alter. Oesterling [69] schlägt alterskorrigierte PSA-Normwerte vor, um bei jüngeren Männern die Sensitivität der Prostatakarzinomdetektion und bei älteren Männern die Spezifität zu erhöhen (siehe Tabelle 2). Es zeigte sich, dass altersspezifische PSA-Werte die Diagnose von 18% zusätzlichen Prostatakarzinomen bei Patienten <60 Jahren ermöglichte. Allerdings werden z.B. bis zu 40% der Karzinome in der Altersgruppe 70-75 Jahre übersehen, wenn man sich bei unauffälliger

DRU and dem empfohlenen Wert von 6,5 ng/ml orientiert. Somit dienen altersangepasste PSA-Normwerte vor allem einer Erhöhung der Sensitivität in der jüngeren Population [80].

Tab. 2: Altersspezifische "Normwerte" für Serum-PSA

Alter (Jahre)	PSA-Grenzwert (ng/ml)
40-49	<2,5
50-59	<3,5
60-69	<4,5
70-79	<6,5
80 und älter	<8,5

Der überwiegende Anteil des Gesamt-PSA von etwa 55-95% befindet sich in stabilem Verhältnis mit Antiproteasen. Nur ca. 5-45% lassen sich als ungebundene Form, so genanntes freies PSA (fPSA), nachweisen. Es konnte demonstriert werden, dass eine Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Komplexes und dem Nachweis von Prostatakarzinomen besteht [13]. Bei Männern mit einem Prostatakarzinom ist das Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA erniedrigt. Unter Verwendung eines Grenzwertes von 27% für fPSA im Gesamt-PSA-Bereich von 2,6 ng/ml bis 4 ng/ml wurden 90% der tatsächlich vorhandenen Karzinome diagnostiziert, wobei 81% der Tumoren Organ-begrenzt waren [32,51]. Generell ist die Festlegung auf einen Schwellenwert des %fPSA schwierig, da diese von verschiedenen Faktoren abhängig ist, nicht zuletzt vom verwendeten Immunoassay. Einerseits ergibt sich aus strengen Kriterien eine forcierte Biopsiestrategie mit höherer Entdeckungsrate an Prostatakarzinomen sowie einer erhöhen Anzahl an unnötigen Probeentnahmen. Andererseits bewirken weniger strenge Schwellenwerte weniger unnötige Biopsien und vermindern die Entdeckungsrate an Karzinomen. Die Literatur befürwortet derzeit 3 Szenarien der klinisch sinnvollen Applikation von %fPSA:

- Gesamt-PSA von 4-10 ng/ml, benigne DRU
- Gesamt-PSA von 4-10 ng/ml, benigne DRU, vorangegangene negative Biopsie
- Gesamt-PSA von 2,6-4 ng/ml, benigne DRU, Hochrisikogruppe (positive Familienanamnese, Altersgruppe 40-59 Jahre)

Die Bestimmung des %fPSA ist weder bei suspektem Tastbefund, noch bei einer Gesamt-PSA-Konzentration von >10ng/ml erforderlich. In beiden Fällen sollte ohne weitere

Diagnostik eine Prostatabiopsie erfolgen [32]. Aufgrund der mit ca. 2,5 Stunden kurzen Halbwertszeit des freien PSA, sind aus präanalytischer Sicht große Bedenken bezüglich der Logistik bei breiter Anwendung anzumelden.

2.4.3 Sonographie

Von den bildgebenden Verfahren kommt für die Primärdiagnose des Prostatakarzinoms nur der Sonographie eine gewisse Bedeutung zu. Während die suprapubische Prostatasonographie keine ausreichenden diagnostischen Informationen liefert, besitzt die transrektale Prostatasonographie eine deutlich verbesserte diagnostische Aussagekraft. Als alleiniges diagnostisches Verfahren bietet sie gegenüber der Palpation keine wesentlichen Vorteile. Als zusätzliche diagnostische Maßnahme ist der transrektale Ultraschall (TRUS) zur Bestimmung der PSA-Dichte notwendig. Durch die mittels TRUS lokalisierten suspekten echoarmen Areale kann die Biopsie zielgerecht durchgeführt werden.

Der transrektale Ultraschall wird mit hoch auflösenden Sonden im biplanaren oder multiplanaren Verfahren durchgeführt. Echoarme Läsionen der Prostata werden mit Malignität assoziiert. Allerdings ist das verminderte Echo kein Karzinom-spezifisches Zeichen. Vielmehr können auch Entzündungen, Gewebsinfarkt, Atrophie, Hyperplasie und sogar normales Prostatagewebe echoarm erscheinen. Nur etwa ein Drittel aller echoarmen Läsionen ergeben in der Histologie ein Prostatakarzinom. Der transrektale Ultraschall der Prostata ist somit kein geeignetes Instrument zur Screeninguntersuchung. Die Sensitivität des TRUS ist hoch, doch die Spezifität dieser Untersuchungstechnik ist als gering einzustufen [78]. Zudem finden sich in etwa 25% der Fälle isoechogene Karzinome der Prostata [25]. Daneben ist der transrektale Ultraschall eine zeitaufwändige Untersuchung. Der TRUS dient also hauptsächlich dazu, suspekte Läsionen innerhalb der Prostata bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu identifizieren und damit die Treffergenauigkeit der Prostatabiopsie zu erhöhen. Moderne Entwicklungen des Ultraschalls, wie Dopplersonographie und farbkodierte Duplexsonographie, aber auch dreidimensionaler und kontrastmittelverstärkter Ultraschall haben bisher zu keiner wesentlichen Verbesserung dieser Technik geführt.

2.4.4 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

In der Computertomographie unterscheidet sich normales und malignes Gewebe der Prostata hinsichtlich der Dichtewerte nicht. Auch durch eine intravenöse Kontrastmittelapplikation ist keine bessere Unterscheidungsmöglichkeit erzielbar. Allenfalls ein organüberschreitendes Wachstum ist in der CT nachweisbar. Ein verstrichener Samenblasenwinkel deutet auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Insgesamt erscheint die Sensitivität und Spezifität der CT zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums unzureichend und erbringt keinen Informationsgewinn gegenüber der DRU und TRUS-Untersuchung. Für die Diagnostik des auf das Organ begrenzten Prostatakarzinoms spielt die CT keine Rolle, sie kann aber vor geplanter Strahlentherapie der Prostata im Rahmen der Planung notwendig sein [73].

In T1-gewichteten MRT-Aufnahmen zeigt das Prostatakarzinom die gleiche Signalintensität wie normales Drüsengewebe. Auf T2-gewichteten Bildern stellen sie sich dagegen größtenteils als hypointense Areale dar. Die Verwendung von Gadolinium-DTPA scheint, insbesondere bei einer dynamischen Untersuchung, zu einem besseren Nachweis der Prostatakarzinome zu führen. Im Gegensatz zur CT erscheint eine Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung mit der MRT möglich. So lässt sich eine eventuelle Infiltration des Blasenhalbes beurteilen. Auch eine Infiltration der Samenblasen und des neurovaskulären Bündels erscheint mit Hilfe der MRT möglich. Eine Abgrenzung gegenüber entzündlichen Veränderungen durch einen Aufstau in den Samenblasen ist allerdings nicht möglich.

Durch Verwendung von hoch auflösenden endorektalen Oberflächenspulen ist eine Verbesserung der Darstellung zu erzielen, allerdings liegen auch hier noch keine vergleichenden Untersuchungen vor. Es ist zu beachten, dass eine Biopsie durch Einblutung zu Artefakten führt, so dass eine MRT erst ca. sechs Wochen nach erfolgter Biopsie durchgeführt werden sollte.

Obwohl mit Hilfe der MRT eine Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung möglich ist, bietet sie im Vergleich zur DRU und TRUS keine wesentlichen Vorteile, so dass unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Nutzen-Relation die MRT bei der Ausbreitungsdiagnostik des Prostatakarzinoms in der Regel nur bei differenzierter Fragestellung notwendig wird. Oftmals wird sie bei einem erhöhten oder grenzwertigen PSA-Wert und einem negativen oder unklaren Tastbefund vor einer Biopsie eingesetzt, um tumorsuspektes Gewebe in der Prostata nachzuweisen bzw. auszuschließen. Ist suspektes Gewebe erkennbar, können durch gezielte Probeentnahmen anstelle einer ungezielten Sextantenbiopsie durchgeführt werden [37].

2.4.5 Biopsie

Die Prostatabiopsie ist immer dann indiziert, wenn bei einem Patienten die DRU auffällig und/oder das PSA erhöht ist. Die Prostatabiopsie ist eine einfache, aber dennoch invasive Untersuchungsmaßnahme. Sie kann auf transrektalem oder transperinealem Weg durchgeführt erfolgen, unter digitaler Steuerung oder unter Ultraschallsteuerung. Die digital gesteuerte Biopsie erlaubt das Tasten eines zuvor entdeckten Knotens und das gezielte Heranführen der Biopsienadel am tastenden Finger entlang. Dieses Verfahren bietet sich daher für die Probenentnahme aus tastbaren suspekten Knoten an. Die ultraschallgeführte Biopsie erlaubt eine exakte Biopsie unter Sicht des Nadelverlaufs. Die transperineale Materialentnahme wird in Lokal- bzw. Spinalanästhesie durchgeführt. Dabei wird die Nadel vom Damm bis in die Prostata vorgeschoben. Der Vorteil liegt hierbei in der größeren Sterilität und damit geringeren Infektionsgefahr. Die transrektale Biopsie hingegen erlaubt eine gute Zielgenauigkeit. Unter einer begleitenden antibiotischen Prophylaxe sind Komplikationen nur in sehr seltenen Fällen feststellbar [75]. Die transrektale, ultraschallgesteuerte Prostata-Stanzbiopsie ist der Standard zur Detektion des Prostatakarzinoms. Diese Methode weist eine höhere Karzinomdetektionsrate als die alleinige Biopsie suspekter Areale auf [38].

Die Zahl der entnommenen Stanzzyylinder, das Entnahmemuster und das Volumen der Prostata beeinflussen dabei die Detektionsrate. Die zuletzt gängige Sextantenbiopsie beinhaltete die Entnahme von Gewebe aus den bekannt häufigsten Tumorregionen, also von 3 Biopsien aus der Mitte jedes Prostatalappens parasagittal in Höhe des Apex, der Prostatamitte und der Basis [38]. Mit diesem Protokoll ist von einer Sensitivität von etwa 60% bei einer Erstbiopsie auszugehen [92], es fanden sich jedoch auch bei Patienten mit einer negativen Biopsie in 20% der Fälle Karzinome in einer zweiten Serie [24]. Heutiger Standard sind mindestens 8 Biopsiezyylinder aus der peripheren Zone, wobei die Anzahl der Biopsien von dem durch transrektalen Ultraschall bestimmten Volumen der Prostata abhängig gemacht wird. Ausgedehnte Protokolle weisen eine signifikant höhere Detektionsrate auf [14].

Bei nicht eindeutigem oder zweifelhaftem bioptischen Befund, fehlendem Karzinomnachweis bei gleich bleibendem oder steigendem PSA-Wert oder einer HGPIN, wird eine Rebiopsie innerhalb von sechs Monaten nach Ausschluss aller intra- und extraprostatatischen Störfaktoren vorgenommen. Vor der erneuten Biopsie wird 2 Wochen lang ein Antibiotikum gegeben und dann eine erneute PSA-Bestimmung durchgeführt, um eine entzündlich bedingte PSA-Erhöhung auszuschließen.

2.4.6 Knochenszintigraphie und Röntgen

Ist bei einem Patienten ein Prostatakarzinom stanziologisch gesichert, schließen sich in Abhängigkeit von Lebensalter und Gesundheitszustand weitere Untersuchungen zur Festlegung der Therapie an. Die Knochenszintigraphie ist dabei die wichtigste Untersuchung zur Entdeckung von Fernmetastasen.

Skelettmetastasen werden aufgrund des lokal gesteigerten Mineralstoffwechsels mit Hilfe von knochenaffinen Radionukleotiden erfasst. Die Knochenszintigraphie ist dabei zum Nachweis von Knochenmetastasen empfindlicher als die röntgenologische Skelettuntersuchung. In der Regel werden mit Technetium markierte Bisphosphonate eingesetzt, welche eine hohe Knochenaffinität besitzen. Zu besonders hohen Mehranreicherungen führen Knochtumoren und osteoblastische Metastasen, Frakturen, entzündliche Knochenprozesse, Arthrosen im Reizzustand, Morbus Paget, Hyperparathyreoidismus und andere seltene Knochenerkrankungen. Die Knochenszintigraphie dient heute als die sensitivste Methode zur Entdeckung von Knochenmetastasen, wenngleich deren Spezifität weitaus geringer ist.

Weiterführende konventionelle radiologische Untersuchungen liefern zusätzliche Informationen über die Stabilität des betroffenen Knochens.

2.4.7 Stadieneinteilung (Staging)

Neben der „Gradingeinteilung“ der Tumorzelle sind die Tumorausbreitung im Organ, aber auch die Infiltration der Samenblasen und der metastatische Befall der regionalen Lymphknoten für Therapieentscheidung und Prognose wichtig. Zu den primären Untersuchungen zählen dabei die DRU, der PSA-Wert, der TRUS und das Knochenszintigramm. Computertomographie und Kernspintomographie können in ausgewählten Fällen die Staginguntersuchung ergänzen. In den letzten Jahren haben sich zwei Klassifikationssysteme durchsetzen können:

Das ABCD-System der „American Joint Commission“ (AJC)

Das TNM-System der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC):

Das T (=Primärtumor), N (=Nodus = regionale Lymphknoten im kleinen Becken unterhalb der Bifurkation der Arteriae iliacae communes), M (=Metastasen)-Schema wird von der „European Organisation of Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) empfohlen und in ganz Europa verwendet (siehe Tabelle 3).

Tab. 3: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 2003)

T (Primärtumor)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor weder tastbar noch bildgebend sichtbar
T1a	5% oder weniger des resezierten Gewebes befallen (incidental carcinoma)
T1b	mehr als 5% des resezierten Gewebes befallen (incidental carcinoma)
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Organbegrenzt
T2a	Tumor befällt einen Lappen
T2b	Tumor befällt beide Lappen
T2c	Beide Lappen befallen
T3,T4	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (extrakapsulär)
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel)

N (Beurteilung der regionären Lymphknoten)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten nachweisbar

M (Fernmetastasen)	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastase(n) in nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Andere Lokalisation(en)

2.5 Therapie

Für den Arzt und den Patienten bieten sich je nach Stadium verschiedene Therapiemöglichkeiten, wobei im Wesentlichen kurative Therapieformen, wie z.B. die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie, von den palliativen Therapieformen, wie z.B. der Hormontherapie sowie einer abwartenden so genannten „wait and see“- Strategie (watchful waiting), zu unterscheiden sind. Für den jeweils Betroffenen ist eine optimale Therapiestrategie festzulegen, welche nicht nur an der Therapieeffizienz zu orientieren ist, sondern auch an der zu erwartenden Lebensqualität des Patienten nach der Therapie sowie an seinem Alter und eventueller Komorbidität. Die gesundheitspolitische Bedeutung dieses Tumors und die immer noch offenen Fragen in der Behandlung insbesondere des lokoregionären Karzinoms lassen eine altersangepasste, risikoorientierte Indikationsstellung sinnvoll erscheinen.

Die kurative Therapieform betrifft lokal begrenzte Karzinome von Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren. Die palliative Therapie verbleibt als Möglichkeit, wenn eine vollständige Heilung aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums ausgeschlossen ist. Ziel dabei ist, den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten und das Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung zu verlangsamen. Das abwartende Verhalten kommt nur für Männer mit klinisch insignifikanten Mikrokarzinomen unter der Voraussetzung einer engmaschigen Tumornachsorge (PSA, DRE, TRUS) in Betracht.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse eines kurativen Verfahrens dargestellt, so dass hauptsächlich auf diese Therapiemodalitäten bzw. auf das Verfahren der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms eingegangen wird. Zu den kurativen Behandlungsmöglichkeiten zählen die Radikale Prostatektomie, die primäre kurative perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie, mit oder ohne neoadjuvanter und adjuvanter Hormontherapie.

2.5.1 Radikale Prostatektomie (RP)

Die Indikation zur RP ist bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren gegeben.

Vor über 90 Jahren war es Hugh Hampton Young, der zum ersten Mal über eine perineal durchgeführte RP berichtete. Es dauerte bis 1947, bis Millin [63] erstmalig eine RP auf

retropubischem Weg durchführte. Bei der „radikalen“ oder „totalen“ Prostatektomie wird die gesamte Prostata einschließlich der Samenblasen mit den Ampullen der Ductus deferentes sowie einer Manschette des Blasenhalses chirurgisch entfernt. Deshalb ist auch der Terminus „Prostatovesikulektomie“ gebräuchlich. Durch die Kontrolle des dorsalen Venenplexus verbesserte sich die Hämostase, die Schonung des externen Schließmuskels ermöglicht die postoperative Kontinenz und der Erhalt der Gefäß-Nerven-Bündel ermöglicht in früh diagnostizierten Tumoren den Erhalt der erektilen Funktion des Patienten [93]. Die hieraus erwachsene Verbesserung der postoperativen Lebensqualität hat die RP zu der häufigsten und derzeit auch effektivsten Therapieform des lokalisierten Prostatakarzinoms werden lassen [40]. Am weitesten verbreitet ist der retropubische Zugang, gefolgt von der ursprünglichen Variante, der radikalen perinealen Prostatektomie. Im Vergleich scheint die Morbidität der perineal durchgeführten Operation hinsichtlich postoperativer Rekonvaleszenz und intraoperativem Blutverlust geringer zu sein. Allerdings ergibt sich durch den retropubischen Zugang die Möglichkeit der gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie. Zudem erscheint hierbei die Chance auf eine Schonung der für die Erektion notwendigen Nerven eher gegeben zu sein.

Die mittlerweile in vielen Zentren etablierte laparoskopische radikale Prostatektomie ermöglichte eine weitere Senkung der postoperativen Morbidität und stellt auch aus onkologischer Sicht keinen Nachteil für den Patienten dar. Zudem sprechen auch, nicht zuletzt seit Einführung der DRGs, volkswirtschaftliche Gesichtspunkte, wie z.B. ein kürzerer stationärer Aufenthalt, ein geringerer Schmerzmittelbedarf und eine schnellere Rekonvaleszenz und damit Rückkehr an den Arbeitsplatz für die laparoskopische Variante der RP [17]. Demgegenüber steht die flache, lang gezogene Lernkurve dieser Operation.

Intraoperative Komplikationen der radikalen Prostatektomie sind Rektumverletzung (2%), Ureterdurchtrennung (1-2%) und intraoperativer Blutverlust, wobei 75% der Patienten bis zu 1,5l verlieren. Häufigste postoperative Frühkomplikationen sind thrombembolische und kardiovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Anastomoseninsuffizienz (2,7-4%). Wesentliche Spätkomplikationen sind Harninkontinenz (4-10%) und Erektile Dysfunktion.

2.5.2 Primäre kurative Radiotherapie

In frühen und damit potentiell heilbaren Tumorstadien kommen neben der radikalen Prostatektomie die alleinige primäre lokale oder lokoregionäre perkutane Strahlentherapie

oder die Kombination von operativem Verfahren und additiver bzw. adjuvanter Strahlenbehandlung als kurative Therapien in Frage.

In sehr frühen Stadien (T1-2a, Gleason-Score ≤ 7) kann die alleinige permanente interstitielle Radiotherapie durch Jod- oder Palladium-Seeds, also die Brachytherapie eingesetzt werden [97]. In frühen bis mittleren, aber lokal begrenzten Stadien (bis T3a), wird derzeit die sogenannte dreidimensional geplante konformale perkutane Radiotherapie angewandt und kann durch eine interstitielle Radiotherapie in Form der temporären Brachytherapie ergänzt werden [53]. Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien werden mit der perkutanen Bestrahlung gute Heilungsraten erreicht, welche durch eine ausschließliche Operation kaum erreicht werden [52].

Aus einer Reihe von retrospektiven Erhebungen mit großen Patientenzahlen und langjähriger Nachbeobachtung kann geschlossen werden, dass die Heilungsraten nach definitiver, perkutaner Strahlentherapie denjenigen nach radikaler Prostatektomie im Wesentlichen entsprechen. Unterschiede finden sich bezüglich des Spektrums der unerwünschten Nebenwirkungen beider Therapieoptionen. Die Hauptnebenwirkungen der Strahlentherapie sind die Impotenz (8%), Harnröhrenstriktur (4,6%), die Rektumprobleme (Proktitis, Blutung, Stenose in 3,3%) und die Zystitis (2,6%).

2.5.3 Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie

Das Konzept der neoadjuvanten Hormontherapie dient der Verbesserung der Operabilität, der lokalen Tumorkontrolle und des tumorfreien Überlebens.

Man unterscheidet zwischen einer „einfachen“ und einer „maximalen“ Androgenblockade. Unter einer einfachen Androgenblockade versteht man das Ausschalten der Androgene, die dem männlichen Hoden entstammen. Durch Verabreichung von LHRH-Analoga lässt sich dabei der Spiegel des peripher zirkulierenden Testosterons um ca. 90-95% absenken. Eine maximale Androgenblockade erlangt man, indem man neben den im Hoden produzierten Androgenen zusätzlich die Androgenproduktion der Nebennierenrinde hemmt. Durch Gabe von Antiandrogenen können über eine Blockade der Steroidrezeptoren in der Tumorzelle selbst die verbleibenden 5-10% des zirkulierenden Testosterons kompetitiv blockiert werden. Ziel dieser Therapie ist es, den Karzinomzellen wachstumsfördernde Androgene zu entziehen und dadurch eine weitere Proliferation des Tumors zu stoppen, die Tumormasse gar zu verkleinern („Downsizing“). Zudem kommt es durch eine neoadjuvante Hormontherapie zu einem erheblichen „Downstaging“-Effekt, d.h. der Anteil organbegrenzter Prostatakarzinome

ist nach dieser Therapie deutlich erhöht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass dieser Effekt keinen Einfluss auf den postoperativen Tumorprogress im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Patienten hat [77]. Demgegenüber steht außerdem eine Verschwielung des Gewebes unter Hormontherapie, was die Operation erschwert. Daher wird eine neoadjuvante Hormontherapie vor einer radikalen Prostatektomie als nicht notwendig erachtet. In ausgesuchten Fällen kann ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom durch das zu erwartende „Downsizing“ und „Downstaging“ in ein besser operables Stadium übergeführt werden.

In Anlehnung an die Erfahrung beim Mammakarzinom wurden auch beim Prostatakarzinom Versuche unternommen, durch eine adjuvante Therapie die Heilungsrate zu erhöhen. Eine Senkung der Progresswahrscheinlichkeit führte dabei auch zu einer verbesserten Überlebensrate, allerdings lediglich für lokal fortgeschrittene Tumoren [98]. Diese Therapieoption wird für das lokal begrenzte Prostatakarzinom nicht empfohlen.

2.5.4 Watchful Waiting

Hierbei handelt es sich um eine verzögerte hormonelle Therapie beim Auftreten krankheitsbedingter Symptome. Grundlage für diese Behandlungsoption ist, dass es sich beim Prostatakarzinom um einen relativ langsam wachsenden Tumor des älteren Mannes handelt und dass sich eine fortgeschrittene metastatische Erkrankung oft erst Jahre nach der Diagnosestellung manifestiert. Dabei spielt es eine wichtige Rolle, dass viele Patienten die Jahre mit voraussichtlich guter Lebensqualität durch möglicherweise operationsbedingte Komplikationen ungern riskieren wollen, um ein nicht genau zu bestimmendes Risiko der späteren Lebenseinschränkung durch Symptome eines lokalen Tumorprogresses bzw. einer Metastasierung zu vermeiden. Demgegenüber stehen Nebenwirkungen der hormonellen Therapie, wie Muskelschwund, Haarausfall, Impotenz, sowie die Folgen der zwangsläufig hormonrefraktär werdenden Erkrankung, wie Knochenschmerz, pathologische Frakturen, neurologische Ausfälle. Daher ist die abwartende Haltung und verzögerte hormonelle Therapie sicher keine Option für einen Mann mit mäßig bis schlecht differenziertem und lokal begrenztem Prostatakarzinom, dessen Lebenserwartung mehr als 10 Jahre beträgt. Allenfalls für ältere Patienten mit gut differenzierten Tumoren scheint diese Behandlungsstrategie sinnvoll zu sein.

2.6 Nachsorge

Die hohe Inzidenz sowie die langsame Wachstumsgeschwindigkeit des Prostatakarzinoms beeinflussen die Nachsorge von Tumorpatienten. Einerseits interessiert die Erkennung und Behandlung von tumor- oder therapiebedingter Spätkomplikationen, andererseits der Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. von Metastasen.

2.6.1 Nachsorge nach potenziell kurativer Therapie

Die Nachsorge beginnt nach der Primärtherapie, also nach Abschluss postoperativer adjuvanter Maßnahmen. Das Ziel ist es, ein Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen und den Patienten einer geeigneten Behandlung zuzuführen.

Die Kontrolle des PSA-Verlaufs hat nach radikaler Prostatektomie große Bedeutung. Dadurch kann ein Rezidiv etwa 12-36 Monate vor der klinischen Manifestation entdeckt werden. Nach der Operation ist der PSA im Serum nicht mehr zu messen ($< 0,2$ ng/ml). Fällt der PSA-Wert innerhalb einiger Wochen postoperativ nicht unter den Wert von $0,2$ ng/ml, steigt der Wert gar innerhalb weiterer Messungen, so ist mit einem Tumorrezidiv zu rechnen [22]. Eine erneute transrektale Stanzbiopsie sichert das Rezidiv. Im Stadium pT2 haben ca. 10% und im Stadium pT3 22% Lokalrezidive [88]. Für diesen Fall käme eine Salvage-Radiotherapie oder eine frühe Hormontherapie in Betracht.

Die aktuelle Empfehlung zu Nachsorge der operierten Tumorpatienten sieht nach 3 Monaten die Bestimmung eines PSA-Wertes zur Festlegung eines Ausgangswertes vor. Anschließend empfiehlt sich bei Patienten mit niedrigem Risiko (pT2, N0, M0, Gleason-Score ≤ 6 , R0, PSA vor RPE ≤ 10 ng/ml) eine PSA-Bestimmung alle 6 Monate während der ersten 4 Jahre, danach jährlich. Bei Hochrisikopatienten (pT2 N0 M0 und Gleason-Score > 6 und/oder R1, jegliche pT3 N0 M0 oder PSA vor RPE > 10 ng/ml) ist eine PSA-Bestimmung alle 3 Monate während der ersten 2 Jahre, alle 6 Monate für weitere 2 Jahre und anschließend jährlich empfehlenswert. Bei einer Metastasierung oder bei Lymphknotenbefall sollte das PSA alle 3 Monate bestimmt werden [27].

Die digitale Untersuchung des Prostatabetts hat für die Diagnose eines Lokalrezidivs eine zu schlechte Sensitivität und wird daher nur supportiv durchgeführt.

Die Computertomographie ist zur Evaluierung einer lymphogenen Metastasierung die Methode der Wahl. Für die Diagnose des Lokalrezidivs ist ihr die Magnetresonanztomographie überlegen.

2.6.2 Nachsorge nach palliativer Behandlung

Hauptziel der Nachsorge ist hierbei das frühzeitige Erkennen tumor- und therapiebedingter Komplikationen. Die Betreuung erfolgt weitgehend symptomorientiert. Im Vordergrund steht die klinische Untersuchung und frühzeitige Behandlung von Schmerzen und neurologischen Symptomen, die auf metastasenbedingte Nervenkompressionen oder Frakturgefährdung hinweisen.

Die europäische Gesellschaft für Urologie (EAU) differenziert die weitere Nachsorge je nach Metastasierung. Liegen keine Metastasen vor, sollten sechsmonatige Kontrollen durch Anamnese, DRU und PSA erfolgen. Im metastasierten Stadium ist eine Kontrolle in kürzerem Intervall notwendig. Eine routinemäßige Untersuchung mittels bildgebender Verfahren wird nicht empfohlen.

Im Rahmen der Hormontherapie sollte eine Kontrolle des Ansprechens nach drei und sechs Monaten erfolgen.

B. Material und Methode

1. Ziel der Arbeit

In vorliegender Arbeit sollen die Wertigkeit des Prostatakarzinomvolumens und die zonale Verteilung der Karzinomherde innerhalb der Prostata als Vorhersageparameter für einen Tumorprogreß nach radikaler Prostatektomie untersucht werden.

Hierzu werden sämtliche Karzinomherde, des in Großflächenschnitte (GFS) aufgearbeiteten Operationspräparates identifiziert, vermessen und digitalisiert. Mit Hilfe eines bestimmten Software Programms (PicEd Cora 7.0) wird das Gesamttumolvolumen berechnet. Zudem wird die Lokalisation der Tumorherde in Beziehung zu dem zonalen Aufbau der Prostata gebracht und in Zusammenhang mit sämtlichen prä- und postoperativ zu Verfügung stehender Parameter gesetzt. Auf diese Weise erhoffen wir uns zu bereits bestehenden und anerkannten Prognoseparameter ein zusätzliches Instrument zu schaffen mit dessen Hilfe die nutzen- und risikoorientierte Behandlung von Prostatakarzinompatienten verbessert wird.

2. Patientengut und Datenmaterial

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die in der Pathologischen Gemeinschaftspraxis PD Dr.Massmann, Dr.Funk, Dr.Dettmar aufgearbeiteten Organpräparate. Die Datenbank der Praxis enthält für den betrachteten Zeitraum zwischen November 1996 und Juni 2001 987 Fälle von radikal prostatektomierten Patienten.

Ausschlusskriterien für die vorliegende Fragestellung sind folgende Merkmale:

- eine nur partielle Aufarbeitung in GFS
- präoperative Behandlung: TURP, neoadjuvante Hormontherapie oder Brachytherapie
- technisch mangelhafte GFS wegen Artefakten durch z.B. Prostatasteine
- fehlende prä- oder postoperative Daten

Unter Berücksichtigung obiger Ausschlusskriterien konnten im Zeitraum zwischen November 1996 bis Juli 2001 515 Fälle gewonnen werden, die der Arbeit zu Grunde liegen.

Die Prostatektomien wurden in der Urologischen Klinik Planegg vorgenommen. Aus dem Krankenhausarchiv stammen auch die zur Auswertung herangezogenen präoperativen und ein Teil der postoperativen Daten. Komplettiert wurden die postoperativen Daten durch eine

telefonische und schriftliche Befragung der Patienten, sowie durch ergänzende Auskünfte durch das Tumorzentrum München. Der postoperative Beobachtungszeitraum erstreckt sich bis Juni 2002.

3. Operationsindikation, Operationsweise und postoperative Kontrolle

Voraussetzungen für die Operabilität eines operationswilligen Patienten waren präoperative Merkmale und intraoperative Untersuchungen sowie eine voraussichtliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren, wie sie den strengen internationalen Kriterien entsprechen:

Die präoperative Einteilung des Tumorstadiums erfolgte durch eine rektale Prostatapalpation (DRU), einem transrektalen Ultraschall (TRUS), sowie in der Mehrzahl der Fälle durch eine NMR-Tomographie. Knochenmetastasen wurden in zweifelhaften Fällen szintigraphisch ausgeschlossen. Der präoperativer Gleason Score blieb unberücksichtigt. Weiterhin erfolgte der intraoperative Ausschluss von Metastasen in pelvinen Lymphknoten durch Schnellschnittuntersuchung.

Die genannten strengen Kriterien für eine RPE wurden seit 1997 „gelockert“, da keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Lokalrezidiven zwischen Patienten mit Tumorstadium T2 und T3 in der Urologischen Klinik Planegg festgestellt worden waren, sodass auch Patienten mit möglichem T3-Stadium operiert wurden.

Alle Patienten wurden radikal retropubisch prostato-vesikulektomiert, wobei die Operationsweise den individuellen klinischen PC-Merkmalen und -Stadien angepasst wurde, sodass sowohl die uni- oder bilaterale erektionsprotektive nervenschonende als auch nicht erektionsprotektive Operationsweisen durchgeführt wurden.

Die postoperative Betreuung durch die Urologische Klinik (oder durch niedergelassenen Urologen) betraf die mindestens zweimalige Kontrolle der Patienten nach 3 und 12 Monaten mit PSA-Wert Kontrolle u.a. urologische Untersuchungen.

Bei positiven Resektionsrand (R1) wurde die gezielte externe Strahlentherapie entsprechend der pathologisch-anatomisch nachgewiesenen R1-Region eingeleitet. Die weitere Betreuung wurde durch den einweisenden Urologen nach den gültigen Konventionen durchgeführt.

4. Postoperative Präparatbearbeitung

Unmittelbar postoperativ wurde zunächst das Operationspräparat zur Markierung der chirurgischen Schnittränder in herkömmliche schwarze Tusche getaucht, abgetropft und kurz angetrocknet. Um eine Konservierung des Operationspräparates in einer annähernd intravitalen Prostataform zu gewährleisten, wurden jene dann vor der Formalin-Fixation noch modelliert. Eine Mullbindenrolle wurde mit dem transurethralen Katheter an der dorsalen Prostatafläche mit einem basalen und apikalen Haltefaden fixiert, um dann mit zirkulären Mullbinden-Wicklungen die Prostata so zu formen, dass sie breitflächig der Mullrolle in einer flachen U-Form anliegt. Dadurch erreicht man insbesondere eine gute Vergleichbarkeit der Präparate mittels MR-Tomographie und endorektaler MR-Spule.

Die modellierte Prostataform wurde dann für mindestens 15h in 10% Formalin fixiert und im Pathologie-Labor weiter bearbeitet. Nach Entfernung der formenden Mullhüllen wurde zunächst der rechte Prostatalappen durch einen flachen longitudinalen Einschnitt von basal nach apikal markiert. Anschließend wurde das Gewicht des Gesamtpräparates jeweils vor und nach Abtrennung der Samenblasen und Samenleiter registriert. Ebenso verfuhr man mit Höhe, Breite und Tiefe der Prostatae.

Die makroskopische Bearbeitung der Organe wurde in einer gering modifizierten Art nach dem so genannten Stanford-Protokoll durchgeführt [85,92].

Nach der Formalin-Fixation wurden die Präparate in 0,3 cm dicke transversaler Lamellen von basal bis präapikal unter Verwendung eines konventionellen elektrischen Fleischschneiders geschnitten. Die apikalen Prostataregion, der sog. Apexkonus (Dicke: 0,3 - 0,9 cm) wurde in senkrecht zu den präapikalen Lamellen geführten gleichdicken Schnittlamellen, also parallel zur Urethra aufgearbeitet. Dies erfolgte lediglich aus präparatorischen und diagnostischen Gründen. Daran anschließend wurden die einzelnen Schnittflächen in Agar eingebettet und nach einem festgelegten Schema nummeriert.

Die einzelnen Schritte der automatischen Dehydrierungsprozedur sind in Tabelle 4 angegeben. Aus logistischen und zeitlichen Gründen gab es zwei verschiedene Entwässerungsverfahren. Programm Nr. 1 lief werktags während der Nacht, wohingegen Programm Nr. 2 am Wochenende durchgeführt wurde.

Die angegebenen Schritte wurden sämtlich ohne Vakuum bzw. Überdruck durchgeführt. Zudem wurden keine besonderen Kassetten verwendet, sondern einfache stapelbare Drahtgeflecht-Körbe für den Dehydrierungsautomaten (SHANDON: Hypercenter und Pathcenter).

Die dehydrierten und paraffinierten GFS wurden dann innerhalb von 2 Metallschenkeln von 7,5 x 4,5 cm Kantenlänge auf einer Messingplatte in Paraffinblöcken gegossen, entsprechend den handelsüblichen Objektträgern und Deckgläsern doppelter Normgröße. Für die Anfertigung der 5 µm dicken Paraffinschnitte wurden konventionelle Schlittenmikrotome mit gängiger Messergröße verwendet.

Tab. 4: Reihenfolge der einzelnen Dehydrierungsschritte

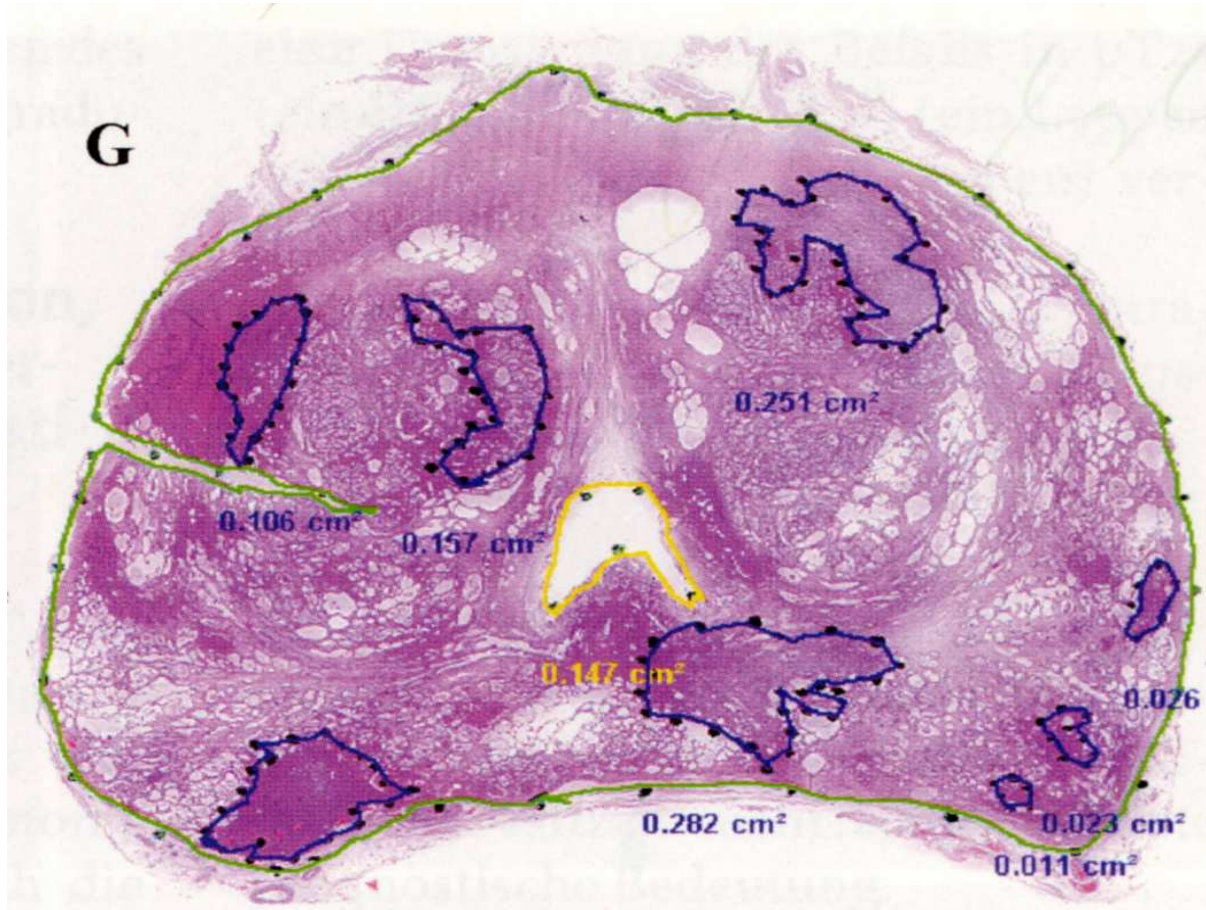
Substanz	Programm1		Programm2	
	Zeit (h)	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Temperatur (°C)
Formalin	1	40	6	37
Formalin	1	40	6	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	2	37
Isopropylalkohol 100%	0,5	40	2	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	2	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	1	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	1	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	1	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	2	37
Isopropylalkohol 100%	1	40	2	37
Isopropylalkohol 100%	1	45	2	37
Paraffin	1	60	5	60
Paraffin	2,5	60	6	60

5. Bestimmung der Prostata- und Prostatakarzinomvolumina

Eine wichtige Voraussetzung für die Bestimmung des PC-Volumens (PcVol) war die sichere Abgrenzung und Markierung der Grenzen zwischen Karzinom und übriger Prostata, d.h. die PC-Flächenmarkierung. Das gelang unter Verwendung eines Durchlicht-Stereomikroskop (Zeiss: STEMI DV4) mit einer Vergrößerung zwischen x 12 und x 40 sowie eines höher auflösenden Mikroskops (Zeiss: Axioskop20). Die PC-Herde wurden unter dem Stereomikroskop in jeder Schnittebene mit permanenten Faserstiften in den Rändern markiert. Ebenso wurde mit extraprostatistischen Karzinomherden, den Prostatagrenzen zum

periprostaten Stützgewebe, den Samenblasen und Samenleitern sowie dem Harnröhrenlumen verfahren (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: markierter Großflächenschnitt der Prostata



Anschließend wurden die histologischen Schnitte mittels eines herkömmlichen Scanners als Bilddatei per PC gespeichert. Die darauf folgende Bestimmung der interessierenden Präparatflächen, wurde mit dem Bildanalyseprogramm PiCed Cora (Jomesa, Meßsysteme GmbH, München, Version 5.0 und 7.0) durchgeführt.

Von jedem Operationspräparat waren zusammenfassend folgende metrischen Daten vorhanden, mit welchen nun die Berechnung der Volumina der Präparate durchgeführt wurde:

- Prostatagewicht inklusive periprostatitisches Stützgewebe
- Höhe, Breite, Tiefe der mit Formalin fixierten Präparate
- maximale Dicke des Apexkonus
- Anzahl der Großflächenschnitt-Lamellen bei eingestellter Schnittdicke am Fleischschneider von 0,3 cm

Zunächst erfolgt die Berechnung der mittleren Dicke der Großflächenschnitte für jedes Prostata-Präparat.

$$\text{(Prostatatiefe (cm) - Apextiefe (cm)) / GFS-Anzahl = mittlere Lamellendicke}$$

Im Anschluss werden die durch das Bildanalyseprogramm berechneten Karzinomflächen (cm²) in allen Schnittebenen addiert und mit der jeweiligen mittleren GFS-Dicke multipliziert.

$$\begin{aligned} & (\text{Fläche 1} \times \text{Lamellendicke}) + (\text{Fläche 2} \times \text{Lamellendicke}) + \dots = \\ & = (\text{Fläche 1} + \text{Fläche 2} + \dots) \times \text{Lamellendicke} = \text{Karzinomvolumen (cm}^3\text{)} \end{aligned}$$

Ebenso wurde bezüglich den Gesamtvolumina der Prostatae verfahren.

Die bestimmten Volumina entsprechen den Volumina nach der labortechnischen Bearbeitung, ohne Berücksichtigung der Gewebeschrumpfung, welche durch den De- und Rehydrierungsprozeß bei der Paraffineinbettung des Gewebes zustande kommt. Die Untersuchungen und Ergebnisse von Schned et al. [86] ergaben, dass durch labortechnische Einflüsse erhebliche Variationsbreiten des Schrumpfungsfaktors zwischen Untersucherlabors bestehen. Die dabei veröffentlichten volumetrischen Schrumpfungsfaktoren variieren zwischen 1,0 und 1,5, so dass nur ein Intraobserver- aber kein Interobserververgleich möglich wäre, wenn der Faktor nicht ermittelt wird.

Um die am Präparat gemessenen Volumina auf intravitale Bedingungen übertragen und sie mit Ergebnissen anderer Labors vergleichen zu können, wurde der spezifische labortechnische Schrumpfungsfaktor für das Labor der Pathologischen Praxis bestimmt.

Unter der Voraussetzung, dass das OP-Präparat bei der labortechnischen Bearbeitung in allen Ebenen (Höhe, Breite, Tiefe) gleichsinnig, sprich um denselben Faktor schrumpft, lässt sich die auf das Volumen bezogene Schrumpfung bestimmen, indem der Schrumpfungsfaktor

lediglich für zwei Ebenen bestimmt wird und anschließend mit der eigenen Wurzel multipliziert wird.

Zu diesem Zwecke wurden an allen Großflächenschnitten von 29 Prostatae die maximale Höhe und Breite mittels einer Schublehre sowohl nach der Formalin-Fixation wie auch nach allen weiteren labortechnischen Prozessen bestimmt.

Für jeden einzelnen Großflächenschnitt wurde nun aus Höhe und Breite die Fläche des Präparates bestimmt, woraus wiederum ein Flächenschrumpfungsfaktor gewonnen wurde. Der mittlere Flächenschrumpfungsfaktor für sämtliche Großflächenschnitte lag bei 1,269. Nach oben beschriebenen Prinzip errechnet sich ein Gesamtfaktor von 1,428. Dies entspricht einer Schrumpfung um 30,05%.

Da sich dieser Faktor auf den Bearbeitungsprozess der Präparate nach der Formalin-Fixation bezieht, muss noch die Schrumpfung der Prostatae durch die Fixation selbst berücksichtigt werden. Hierfür wurde die von Schned et al. [84] berechnete Schrumpfung von 6,9% übernommen und mit der oben genannten prozentualen Schrumpfung verrechnet. Dies ergab letztlich einen für die Pathologische Praxis gültigen Schrumpfungsfaktor von 1,586, mit welchem die bestimmten Volumina multipliziert wurden, um das intravitalen Volumen der Prostataen sowie der Karzinome zu erhalten.

6. Zusammenfassung der erhobenen Parameter

In Tabelle 5 sind alle Parameter und Variablen zusammengefasst, zu welchen Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden. Die Herkunft der Informationen wurde bereits oben beschrieben.

Eine exakte Beschreibung und Auflistung der einzelnen Parameter und ihrer Untergruppen würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen. Daher wird auch im Kapitel der deskriptiven Statistik des Ergebnisteils lediglich auf diejenigen Parameter eingegangen, die für die spätere statistische Analyse benötigt werden.

Tab. 5: Zusammenfassung alle erhobener Parameter

Präoperative Daten	OP-Präparat	Postoperative Daten
Geburtsdatum Patient	Gewicht OP-Präparat	PSA unmittelbar postoperativ
Alter Patient	Gewicht ohne Samenblasen	PSA bei letzter Nachsorge
OP-Datum	Höhe, Breite, Tiefe	DRU-Befund
PSA bei Diagnose	Tiefe Apexkonus	Knochenszintigraphie
fPSA bei Diagnose	Anzahl der GFS	Tod des Patienten allgemein
PSA-Dichte	Prostatavolumen	Tod des Patienten durch PC
PSA/Prostatagewicht	Karzinomvolumen (PCVol) gesamt	Postoperative Zusatztherapie
PSA präoperativ	PCVol intraprostatisch	Postoperativer Harnkontinenzstatus
PSA-Dichte präoperativ	PCVol extraprostatisch	Postoperativer Potenzstatus
PSA präoperativ /Prostatavolumen	Maximaler Karzinomdurchmesser	
PSA präoperativ /Prostatagewicht	Anzahl Karzinomherde pro Prostata	
PSA-Dichte präoperativ	PIN III-Befall in %	
DRU-Befund	PCI-Level (0,1,2,3F,3E) nach Wheeler	
TRUS-Befund	Lokalisation des R1-Befundes	
Befund MNR-Spule	Lokalisation der extraprostatischen Infiltration	
CT-Befund Becken	Zonentyp des Karzinoms	
Knochenszintigraphie	Verteilungstyp d. Karzinoms	
Anzahl der Stanzylinder	TNM-Klassifikation	
Anzahl positiver Stanzen	WHO Grading	
% Karzinombefall Stanzen	Gleason-Score	
Gleason Score		
WHO Grading		
cT-Stadium		

C. ERGEBNISTEIL

Die statistische Auswertung wird in eine deskriptive Statistik und in eine analytische Statistik unterteilt. Die deskriptive Statistik erfolgte mit Hilfe des Software Programms Excel. Sie beinhaltet detaillierte Darstellung und Charakterisierung der in der analytischen Statistik verwendeten Daten. Die analytische Statistik wurde mit dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS durchgeführt.

Folgende Zielsetzungen wurden dabei verfolgt:

- Untersuchung auf Unabhängigkeit des Karzinomvolumens als prognostischem Faktor für das Überleben der Patienten
- Untersuchung des Zonentyps des Prostatakarzinoms als Prognosefaktor für die Tumorprogression nach erfolgter radikaler Prostatektomie

Zu diesem Zwecke wurden nachfolgende statistische Tests und Berechnungen angestellt:

- Mann Whitney U-Test zum nicht-parametrischen Vergleich zweier unabhängiger ordinal verteilter Stichproben
- Kruskal-Wallis-Test zum nicht-parametrischen Vergleich mehrerer unabhängiger ordinal verteilter Stichproben
- Pearson Chi-Quadrat-Test zum nicht-parametrischen Vergleich zweier unabhängiger nominal verteilter Stichproben
- Univariate Überlebenszeitanalyse nach „Kaplan-Meier“ inklusive „Log-Rank-Test“
- Multivariate „Cox-Regression“-Analyse

Der Statistikeil wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München erstellt.

1. Deskriptive Statistik - Erfasste Patientendaten

Die erfassten Patientendaten sollen im Folgenden, in Form einer deskriptiven Statistik, aufgezeigt werden. Dabei wird auf die Anzahl, die Durchschnittswerte, die Median-, Minimal- und Maximalwerte der gefundenen Parameter eingegangen. Teilweise werden die Daten in Kategorien zusammengefasst, um die Ergebnisse aussagekräftiger und überschaubarer zu gestalten.

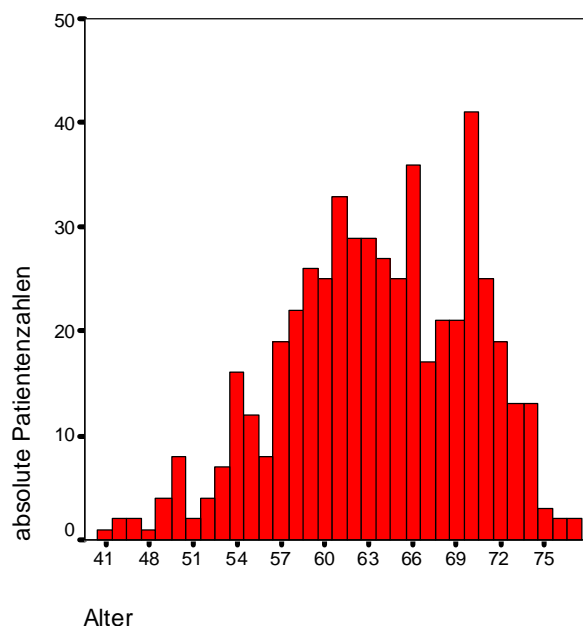
1.1 Präoperativ erfasste Daten aus Patientenakten

Die präoperativen Daten stammen aus den Patientenakten der Urologischen Klinik Planegg bei München.

1.1.1 Alter der Patienten

Das durchschnittliche und das mediane Alter von den in der Studie aufgenommenen 515 Patienten betragen zum Zeitpunkt der Operation circa 64 Jahre, die Altersverteilung scheint normalverteilt zu sein (s. Abb. 3). 74% der Patienten sind älter als 60 Jahre, wobei die Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen ungefähr die Hälfte aller Patienten stellt. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 79, der Jüngste 41 Jahre alt (vgl. Tabelle 6).

Abb. 3: Altersverteilung der Patienten



Tab. 6: Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt in Jahren

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter	63,6	64	41	79

1.1.2 PSA präoperativ

Für das Gesamtkollektiv beträgt der präoperative PSA-Wert im Mittel 10,91 ng/ml mit einem Median von 8,65 ng/ml. Mehr als die Hälfte der Patienten wiesen einen PSA-Wert zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml auf (vgl. Tab. 7).

Tab. 7: Häufigkeit der PSA-Werte nach Kategorien

	PSA < 4	4 ≤ PSA < 10	PSA ≥ 10
absolute Anzahl	56	255	204
in %	10,9	49,5	39,6

1.1.3 Digital rektale Untersuchung (DRU)

Die Daten über die präoperative DRU konnten von 420 Patienten erhoben werden. Hierbei wird der Tastbefund unterteilt in suspekt und nicht suspekt. Vom gesamten Kollektiv haben 362 Patienten (86%) einen suspekten und 58 (14%) Männer einen nicht suspekten Tastbefund. Eine Aufschlüsselung der Patienten nach präoperativen PSA-Werten ergibt einen Anteil von 8% vom Gesamtkollektiv an Patienten, welche bei einem PSA-Wert unter 4 ng/ml eine suspekte digital rektale Untersuchung aufzuweisen hatten. Insgesamt 8 Patienten hatten weder eine auffällige DRU noch einen PSA-Wert über 4 ng/ml (vgl. Tabelle 8).

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung der DRU-Befunde

	Anzahl	PSA präoperativ		
	gesamt	PSA < 4	4 < PSA < 10	PSA > 10
DRU nicht suspekt	58	8	33	17
DRU suspekt	362	34	175	153
gesamt	420	42	208	170

1.1.4 Klinisches T-Stadium (cT-Stadium)

Von 492 der 515 Patienten konnte das klinische Tumorstadium aus den Patientenakten ermittelt werden. Überwiegend befanden sich dabei die Tumoren im cT-Stadium 2; nur in 20,6% der Fälle war präoperativ ein Kapseldurchbruch, also ein cT-Stadium $\geq 3a$ feststellbar (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Häufigkeitsverteilung des klinischen T-Stadiums
(5.Auflage der UICC 1997)

Stadium	cT1	cT2a	cT2b	cT3a	cT3b	fehlend
Anzahl	3	166	217	56	50	23
in %	0,6	32,2	42,1	10,9	9,7	4,5

1.2 Histopathologische Daten

Sämtliche Informationen zu den Operationspräparaten wurden in der Pathologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Massmann/ Funk/ Dettmar in München erhoben. Teilweise stammen die Daten aus den pathologischen Befundberichten, ergänzt durch eigene Bestimmung bzw. Berechnung.

1.2.1 Karzinomvolumen

Die Tumorumfänge wurden nach oben beschriebenen standardisierten Regeln erhoben. Von Interesse für die vorliegende Arbeit ist vor allem das Gesamtkarzinomvolumen (PCVol.) der Prostata. Der Vollständigkeit halber werden in nachfolgender Tabelle auch die aufgeschlüsselten Angaben für das intra- und extraprostatice Tumorgewebe aufgeführt. Das durchschnittliche Tumorumfang liegt bei 4,16 cm³, der Median bei 2,62 cm³. Die Diskrepanz zwischen Mittelwert und Median erklärt sich aus der extremen Spannweite an Karzinomvolumina bis zu einem Maximalwert von 52,02 cm³ (vgl. Tab. 10).

Tab 10: Karzinomvolumen gesamt, intra- und extraprostatice gelegener Anteil

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
PCVol. (cm ³)	4,14	2,63	0,01	52,02
PCVol. intra. (cm ³)	3,93	2,63	0,01	34,89
PCVol. extra. (cm ³)	0,21	0,00	0,00	17,13

1.2.2 Zonentyp

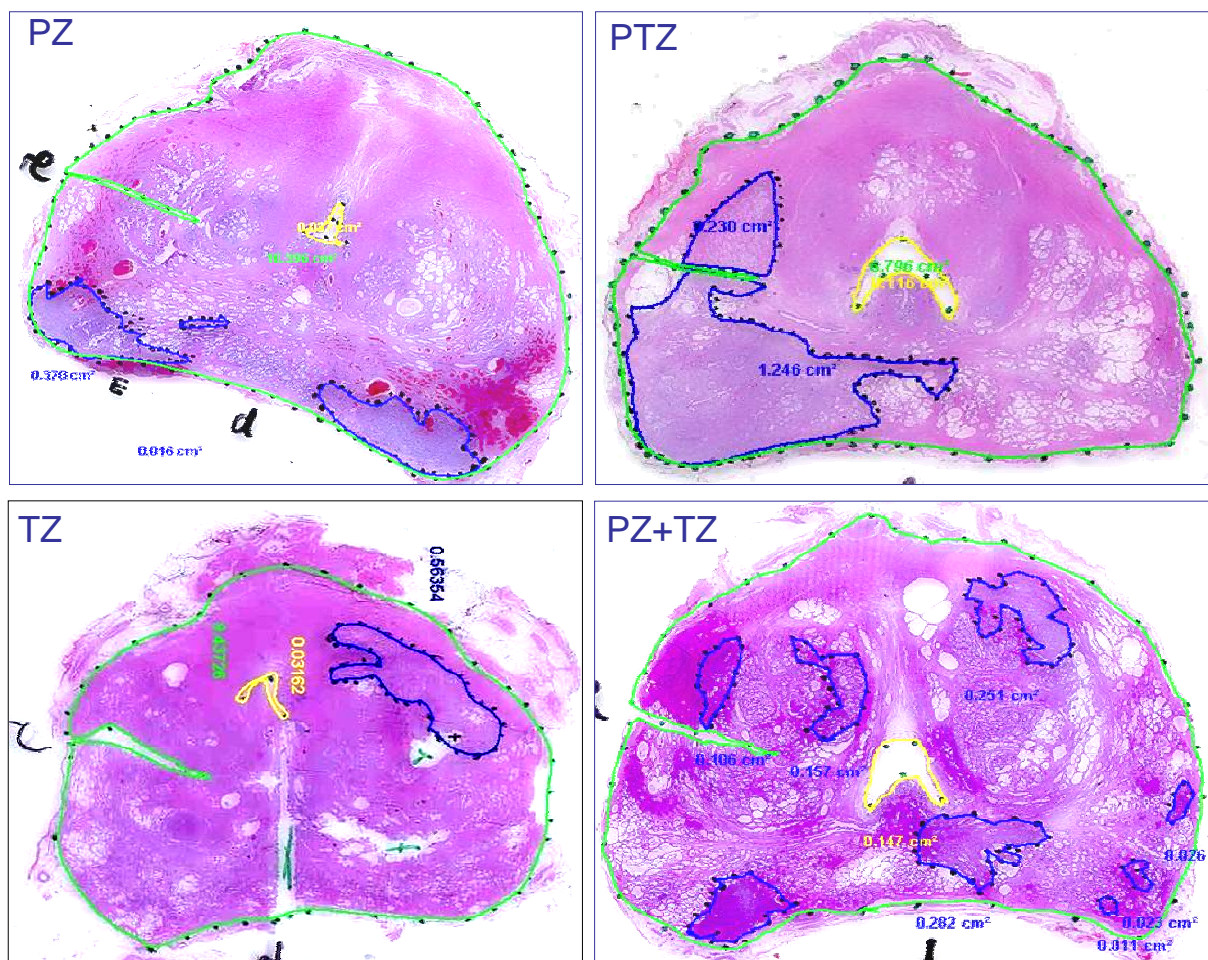
Der Zonentyp beschreibt die Lokalisation der Karzinome in der Prostata. Die Einteilung in die unten genannten Kategorien erfolgt durch den untersuchenden Pathologen. Dabei wird neben der ursprünglichen Einteilung in eine periphere und transitionale Zone die Tumorausbreitung berücksichtigt. Falls der Tumor isoliert in einer der beiden Zonen zu finden ist, erfolgt die Einteilung in den jeweiligen Zonentyp PZ bzw. TZ. Ist ein übergreifendes Vorkommen des Tumors in peripherer und gleichzeitig transitionaler Zone zu erkennen, so wird der Tumor der Klasse PTZ zugeordnet. Eine vierte Gruppe, PZ+TZ, stellen jene Tumoren dar, welche einen scheinbar unabhängigen, also isolierten Befall beider Zonen aufweisen.

Mit dieser Einteilung versuchen wir zusätzlich zu klären, ob die Tumorausbreitung innerhalb der prostatistischen Zonengrenzen (Grenze der Transitionalzone) mit der Tumorausbreitung über die prostatistischen Organgrenzen (pT3-Tumoren) hinaus vergleichbar ist. Somit erfolgt nach oben genannten Kriterien die Einteilung der Karzinome in folgende Kategorien:

- PZ = Isolierter Befall der P-Zone
- PTZ = Gemeinsamer, übergreifender Befall der P-Zone und der T-Zone
- TZ = Isolierter Befall der T-Zone
- PZ+TZ = Isolierter Befall der P- und T-Zone

In Abbildung 10 sind vier ausgewählte Beispiele von Großflächenschnitten dargestellt, welche den vier eingeteilten Zonentypen entsprechen.

Abbildung 4: Großflächenschnitte der vier Zonentypen



Am häufigsten ist der isolierte Befall der peripheren Zone, gefolgt von einem parallelen isolierten Befall der peripheren und transitionalen Zone. Am seltensten war das isolierte Tumorgewachstum in der Transitionalzone. Damit ist in 81,1% der Fälle Tumorgewebe in der peripheren Zone nachweisbar, was

Tabelle 11: Zonentypen

Zonentyp	PZ	PTZ	TZ	PZ + TZ
Anzahl	230	62	16	127
in %	52,9	14,2	3,7	29,2

1.2.3 Pathologisches T-Stadium (pT-Stadium)

Die Einteilung durch den Pathologen erfolgte entsprechend der oben beschriebenen cT-Einteilung. Das Stadium T1 wurde dabei nicht aufgeschlüsselt. Dabei wird ersichtlich, dass der weitaus größte Teil der Patienten einen organbegrenzten Tumor aufwies. Bei 28,4% der Patienten wurde eine Überschreitung des Organs nachgewiesen, bei 3,3% der Patienten gar eine Infiltration von Nachbarorganen (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums

(5.Auflage der UICC 1997)

pT-Stadium	pT1	pT2a	pT2b	pT3a	pT3b	pT4
Anzahl	6	67	296	77	52	17
in %	1,2	13,0	57,4	15,0	10,1	3,3

Im Vergleich mit der präoperativ getroffenen T-Klassifizierung zeigt sich eine hohe Übereinstimmung. Lediglich bei der Frage des ein- oder beidseitigen Karzinombefalls der Prostatalappen ist eine gröbere Abweichung erkennbar. Während präoperativ bei 166 Patienten ein einseitiger Befall diagnostiziert wurde, reduzierte sich diese Zahl nach der genauen Analyse des Präparates auf 67, während im selben Zuge die Zahl der Patienten mit beidseitigem Befall zunahm (vgl. Tab. 9 und 12).

1.2.4 Tumorinfiltration der Samenblasen/ Nachbarorgane (Stadium \geq pT3b)

Die Samenblasen wurden im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung des chirurgischen Präparates beiderseits am Prostataansatz abgetrennt und gesondert aufgearbeitet und untersucht. Von den insgesamt 515 untersuchten Patienten haben 86,6% tumorfreie Samenblasen bzw. Nachbarorgane. In der nachfolgenden Tabelle ist der Tumorbefall der Samenblasen bzw. Nachbarorgane nach Anzahl aufgetragen (vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Infiltration von Samenblasen/Nachbarorganen (Inf.)

	keine Inf. ($<$ pT3b)	Inf. (\geq pT3b)
absolute Anzahl	446	69
Anzahl in %	86,6	13,4

1.2.5 Beurteilung der chirurgischen Schnittländer (R-Status)

Unmittelbar nach der Operation werden die Schnittländer mit Tusche markiert. Anschließend erfolgt die histologische Beurteilung des Präparates durch den Pathologen. Sind am tuschemarkierten Resektionsrand des Operationspräparates Tumorzellen nachweisbar, handelt es sich um eine sogenannte R1-Resektion. Eine alleinige Invasion der Kapsel durch den Tumor oder der Befall der Samenblasen ohne Karzinomzellen am Resektionsrand wird nicht als positiver Schnittland gewertet. Ist das Präparat im Gesunden abgesetzt worden, liegen also keine tuschemarkierten Tumorzellen vor, spricht man von einer R0-Resektion.

Die Auswertung der histologischen Ergebnisse der 515 Fälle hinsichtlich des R-Status zeigt, dass mit 79% der Großteil der Präparate im Gesunden entfernt wurde (vgl. Tab. 14).

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung R-Status

R-Status	R0	R1
absolute Anzahl	407	108
Anzahl in %	79,0%	21,0%

1.2.6 Regionärer Lymphknotenbefall (pN-Stadium)

Bei der pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie werden die Lymphknoten in der Fossa obturatoria als erste Station des lymphatischen Abflusses der Prostata entfernt. Ein Tumorbefall dieser Lymphknoten gilt als Indikator für eine lymphatische Metastasierung des Tumors. Das pN-Stadium wird wie das pT-Stadium nach der TNM-Klassifikation (UICC 5.Auflage 1997) (vgl. Kapitel 2.4.7, S.33) eingeteilt.

In der vorliegenden Arbeit wurde von den 515 Fällen in 94% keine Lymphknotenmetastasierung festgestellt. In 8 Fällen lagen keine Daten vor (vgl. Tab. 15).

Tab. 15: Häufigkeitsverteilung pN-Stadium

	pN0	pN1	pNx
absolute Anzahl	484	23	8
in %	94,0%	4,5%	1,5%

1.2.7 Histopathologisches Grading nach der WHO

Das Tumorgewebe wird durch den Pathologen untersucht und gemäß der WHO-Klassifikation in unterschiedliche Entartungs-Grade eingeteilt (siehe Kapitel 2.3.3 Pathologie des Prostatakarzinoms).

Dabei zeigt sich, dass ca. 78% der Tumoren ein günstiges Grading (G1/G2) aufweisen, wobei lediglich 4% G1-Tumore sind. G3-Karzinome sind zum Zeitpunkt der Operation im Mittel deutlich größer als die G1/2-Tumoren (vgl. Tab. 16).

Tab. 16: Aufschlüsselung des Tumolvolumens nach WHO-Grading

	G1	G2	G3
Häufigkeit in %	3,9	74,0	22,1
PC-Vol.: Mittelwert in cm ³	1,12	2,99	8,55
PC-Vol.: Median in cm ³	0,09	2,12	6,22
PC-Vol.: Maximum in cm ³	15,35	27,28	52,02
PC-Vol.: Minimum in cm ³	0,01	0,01	0,93

1.2.8 Histopathologisches Grading nach Gleason

Das Grading nach Gleason wird bei geringer mikroskopischer Vergrößerung durchgeführt. Dabei werden entgegen den übrigen Grading-Klassifikationen die histologische Tumorarchitektur und die zytologischen Kriterien nicht berücksichtigt. Stattdessen wird ausschließlich das Wachstumsmuster des Tumors beurteilt (siehe Kapitel 2.3.2: Pathologie des Prostatakarzinoms).

In der vorliegenden Arbeit wird mit dem Gleason Score gearbeitet, die Einzelwerte werden nicht näher beschrieben. Zudem werden Kategorien gebildet, um die Ergebnisse übersichtlicher darzustellen.

Von den 515 Prostatatumoren weisen je ca. zu Hälfte einen Malignitätsgrad ≤ 6 und >6 auf. Immerhin 17,8% der Karzinome sind der Gruppe der hochmalignen Tumoren mit Gleason-Score ≥ 8 zuzuordnen (vgl. Tab. 17).

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung kategorisierter Malignitätsgrade nach Gleason

	Gleason-Score			
	≤ 6	>6	7	≥ 8
absolute Anzahl	265	250	158	92
Anzahl in %	51,5%	48,5%	30,7%	17,8%

1.3 Postoperativ erfasste Daten

Die Herkunft und Erhebung der Nachsorgedaten wurde bereits im Kapitel „Material und Methode“ beschrieben. Die Nachsorge der Patienten erfolgte in der Urologischen Klinik Planegg oder durch niedergelassene Urologen. Hierbei wurden in regelmäßigen Abständen eine digital-rektale Untersuchung und eine PSA-Bestimmung durchgeführt. Hierbei auftretende pathologische Befunde wurden mittels Skelettszintigraphie, Computertomographie, Kernspintomographie und Transrektalem Ultraschall weiter abgeklärt. Folgende Parameter sind festgehalten worden:

- Nachsorgedatum
- Krankheitsstatus
- PSA-Wert
- DRU-Befund
- Kontinenzstatus
- Skelettszintigraphiebefunde
- Potenzstatus
- Spätkomplikationen
- ZENSOR: Unter "zensiert" fällt ein Patient, wenn er zum Zeitpunkt seiner letzten erfassten Nachsorge nicht in den Progress gekommen ist, d.h. sämtliche Untersuchungsparameter unauffällig sind und der Patient als tumorfrei gilt. Ein "Nicht-Zensierter" ist demnach ein Patient, bei dem während des dokumentierten Zeitraumes nach der Operation einer der Untersuchungsparameter auf ein Rezidiv oder eine Metastase hinweist. Ein PSA-Rezidiv haben wir in Anlehnung an die damals aktuelle wissenschaftliche Literatur bei einem Wert $> 0,5$ ng/ml festgelegt.

1.3.1 Postoperativer Beobachtungszeitraum

Die in der Nachsorge erfassten Daten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Operation erhoben. Für das Gesamtkollektiv beträgt der kürzeste Beobachtungszeitraum ca. 11 Monate, der längste ca. 67 Monate. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum aller Patienten beträgt ca. 36 Monate.

1.3.2 PSA-Rezidiv

Um den Ergebnissen der PSA-Bestimmung im Rahmen der Nachsorge eine therapeutische Aussagekraft zu geben, wird eine „PSA-Toleranzgrenze“ festgelegt. In der vorliegenden Arbeit wird in Anlehnung an die damals aktuelle wissenschaftliche Literatur ein Grenzwert von 0,5 ng/ml verwendet. PSA-Werte von $>0,5$ ng/ml werden als „auffälliger Befund“ bzw. als PSA-Rezidiv gewertet. Für diesen Fall bedarf es einer weiteren klinischen Abklärung.

Bei 431 der 515 Patienten konnte der PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung ermittelt werden. Insgesamt 54 Patienten wiesen dabei einen PSA-Wert $> 0,5$ ng/ml auf, was einer Quote von 12,5% entspricht.

1.3.3 Lokalrezidiv

Kurative Zielsetzung der Radikalen Prostatektomie ist die chirurgische Entfernung sämtlicher Tumorzellen. Kommt es im Anschluss an die kurative Therapie erneut zu einem lokalen Wachstum aufgrund verbliebener Tumorzellen, so spricht man von einem Lokalrezidiv.

Bei 430 der 515 Patienten konnten Informationen über den Status eines Lokalrezidivs gewonnen werden. 11 Patienten wiesen dabei ein erneutes Tumorwachstum auf.

1.3.4 Metastasierung

Bei insgesamt 6 von 431 Patienten wurden postoperativ im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen Metastasen festgestellt. Dabei liegen jedoch keine Informationen darüber vor, ob es sich dabei um Metastasen lymphogener oder hämatogener Aussaat handelt. Es lässt sich feststellen, dass mit zunehmender Größe des Tumorumfanges die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung zu steigen scheint (vgl. Tab. 18).

Tab. 18: Darstellung des Tumorumfanges bezüglich der Metastasierung

	keine Metastasen	Metastasen
PCVol.: Mittelwert in cm ³	4,07	9,82
PCVol.: Median in cm ³	2,61	10,97

1.3.5 Tod des Patienten: unbekannte Todesursache / Todesursache Prostatakarzinom

Innerhalb des beobachteten Nachsorgezeitraumes von im durchschnittlich 36 Monaten sind 9 Patienten verstorben. Bei 3 von diesen Patienten ist bekannt, dass der Tod eine direkte Folge der Tumorerkrankung war. Diese Patienten wiesen jeweils ein Tumolvolumen über 3 cm³ auf.

2. Vergleichende Statistik

Die Auswertung der vergleichenden Statistik wurde mit Hilfe des Software-Paketes SPSS durchgeführt. Die Werte dafür entstammen dem Kapitel „Erfasste Patientendaten“. Um aussagekräftige und überschaubare Ergebnisse zu erhalten, werden die Daten teilweise in Kategorien zusammengelegt. Die vergleichende Statistik umfasst verschiedene Tests:

- Untersuchung von Korrelationen bestimmter Variablen
- Vergleiche von Daten auf signifikante Unterschiede und Abhängigkeiten
- Überprüfung der Wahrscheinlichkeiten unter bestimmten Voraussetzungen in den Progress zu kommen

2.1 Überprüfung der erfassten Daten auf Zusammenhänge

Bestimmte Parameter werden in Form eines Boxplots dargestellt. Die y-Achse der Grafik bezeichnet das metrische Karzinomvolumen, die x-Achse z.B. den Zonentyp. Auch der Median (= horizontale Markierung in der roten „Box“), die Quartile (= obere und untere Begrenzung der „Box“, jeweils an der 25.- bzw. 75.-Perzentile lokalisiert), sowie die Spannweite der Verteilung (= höchstens anderthalbfacher „Interquartialabstand“) sind aufgeführt. Einzelne Grafiken zeigen sogenannte „Ausreißer“ (= Werte die sich außerhalb der Spannweite befinden), auf die jedoch nicht näher eingegangen wird.

Um die Ergebnisse auf signifikante Unterschiede zu prüfen, kommt einerseits der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Er ist der geläufigste Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger ordinal verteilter Stichproben. Beträgt der p-Wert $< 0,05$, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ausgegangen. Nach selbigem Prinzip wird der Kruskal-Wallis-Test angewandt, welcher der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen mehreren unabhängigen ordinal verteilten Stichproben dient.

Nominale Datenreihen werden nach der absoluten Anzahl und dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv für die jeweiligen Parameter angegeben. Die Prüfung auf signifikante Zusammenhänge erfolgt bei nominalen Datenreihen durch den Pearson Chi-Quadrat-Test. Hiermit können kategorisierte Variablen auf ihre Unabhängigkeit geprüft werden. Unabhängigkeit bedeutet für unsere Kreuztabellen, dass der Zonentyp keinen Einfluss auf

die zu untersuchenden Parameter haben. Dazu berechnet man die „erwartete Zellbelegung“, die sich aus der Häufigkeit einer bestimmten Ausprägung multipliziert mit der Anzahl der Fälle je Zonentyp, ergibt. Hierzu werden z.B. die Zonentypen in „PTZ“ und „nicht-PTZ“ kategorisiert. Am Beispiel des Gradings wäre die erwartete Anzahl der PTZ-Karzinome mit einem Grading ≥ 3 bei $100 / 343 \times 62 = 18,1$ (siehe Tabelle x). In unserem Beispiel beträgt die „beobachtete Zellbelegung“ 33. Die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Zellbelegung wird mittels Chi-Quadrat-Tests errechnet. Je größer die Differenz dieser beiden Werte ist, desto höher ist die Abhängigkeit der untersuchten Variablen.

Die Tests werden mit einem 5% Signifikanz-Niveau durchgeführt, d.h. eine Auswertung mit $p < 0,05$ spricht für eine signifikante Abhängigkeit der gegenübergestellten Variablen.

2.1.1 Aufschlüsselung des Prostatakarzinomvolumens nach OP-Jahr

Schlüsselt man das durchschnittliche Tumolvolumen nach dem Jahr der Operation auf, so zeigt sich abgesehen vom Jahr 1996 ein homogenes Patientenkollektiv (vgl. Tab. 19, Abb. 5). Das durchschnittliche Tumolvolumen beträgt in den Jahren 1997 – 2001 jeweils ca. 4 cm³. Nach dem Kruskal-Wallis-Test besteht für die einzelnen OP-Jahre kein signifikanter Zusammenhang mit den gemessenen Karzinomvolumina (p-Wert = 0,257).

Abb. 5: Prostatakarzinomvolumen nach Jahr der Operation

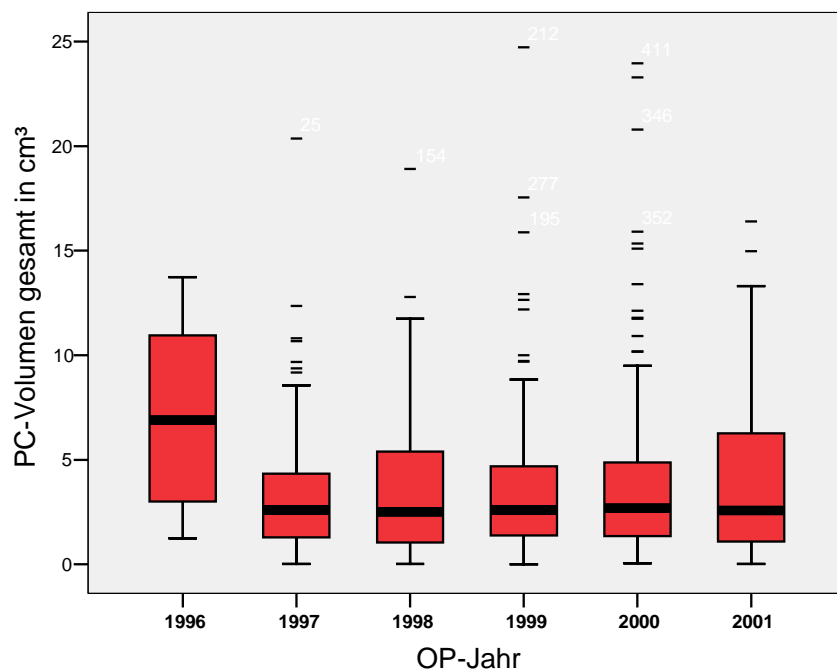


Tabelle 19: Durchschnittliches Tumolvolumen je Operationsjahr

Jahr der Operation	1996	1997	1998	1999	2000	2001
durchschnittliches PCVol in cm ³	7,82	4,44	3,72	3,80	4,31	3,85

2.1.2 Karzinomvolumen und präoperativer PSA-Wert

Wie oben beschrieben sind PSA-Wert und Prostatakarzinomvolumen abhängig voneinander [96]. In der vorliegenden Arbeit konnte dies bestätigt werden. So steigt mit zunehmendem Karzinomvolumen der Anteil an Patienten mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml von 26,9%, über 60,0% auf 73,8% (vgl. Tab. 20).

Aus Abbildung 6 wird der ansteigende PSA-Wert bei zunehmendem Karzinomvolumen ersichtlich. Bei Prüfung der Signifikanz mittels dem Kruskal-Wallis-Test zeigt sich eine starke Abhängigkeit beider Variablen mit einem p-Wert < 0,000.

Abb. 6: Prostatakarzinomvolumen und präoperativer PSA-Wert (in ng/ml)

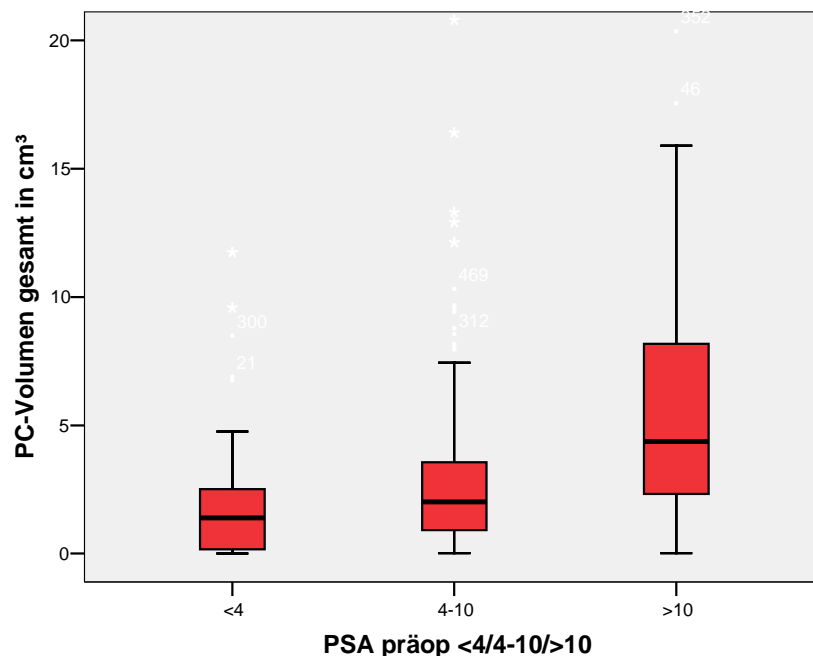


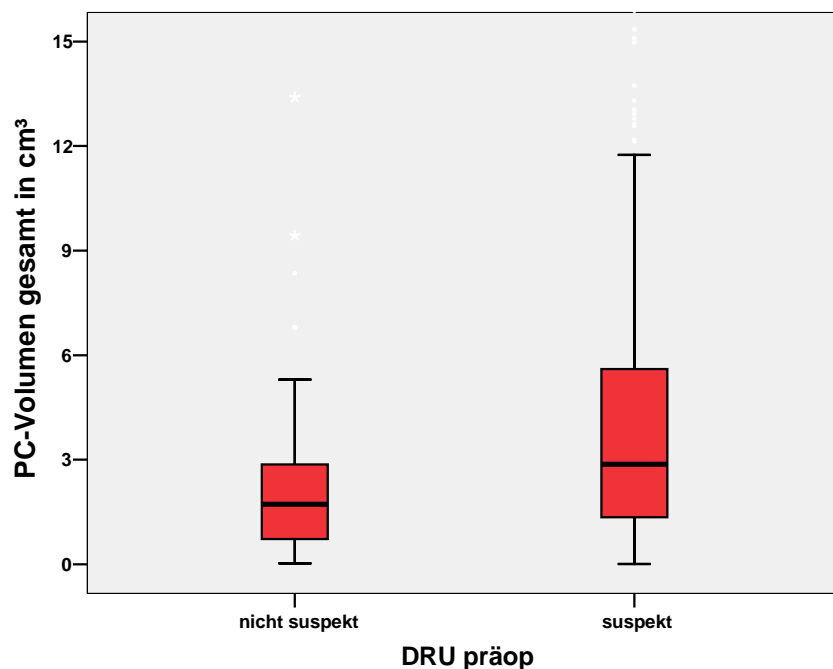
Tabelle 20: Karzinomvolumen und präoperativer PSA-Wert

		PSA präoperativ in ng/ml			
		< 4	4 – 10	> 10	
PcVol in cm ³	<4	44 (13,2%)	200 (59,9%)	90 (26,9%)	334
	4 - 7	7 (7,8%)	29 (32,2%)	54 (60,0%)	90
	>7	3 (3,8%)	18 (22,5%)	59 (73,7%)	80

2.1.3 Vergleich von Karzinomvolumen und digital-rektaler Untersuchung

Untersucht man die Ergebnisse der präoperativen digital-rektalen Untersuchung auf einen Zusammenhang mit dem bestimmten Prostatakarzinomvolumen, so zeigt sich eine Abhängigkeit beider Parameter. Nachfolgende Boxplot-Grafik (vgl. Abb. 7) verdeutlicht dies. Ein zunehmendes Karzinomvolumen erhöht also die Wahrscheinlichkeit einer palpatorischen Auffälligkeit der Prostata. Umgekehrt bedeutet ein suspekter Tastbefund zugleich für den Fall eines vorliegenden Prostatakarzinoms ein erhöhtes Tumolvolumen. Der Mann-Whitney-U-Test unterstreicht diesen Zusammenhang mit einem p-Wert < 0,000.

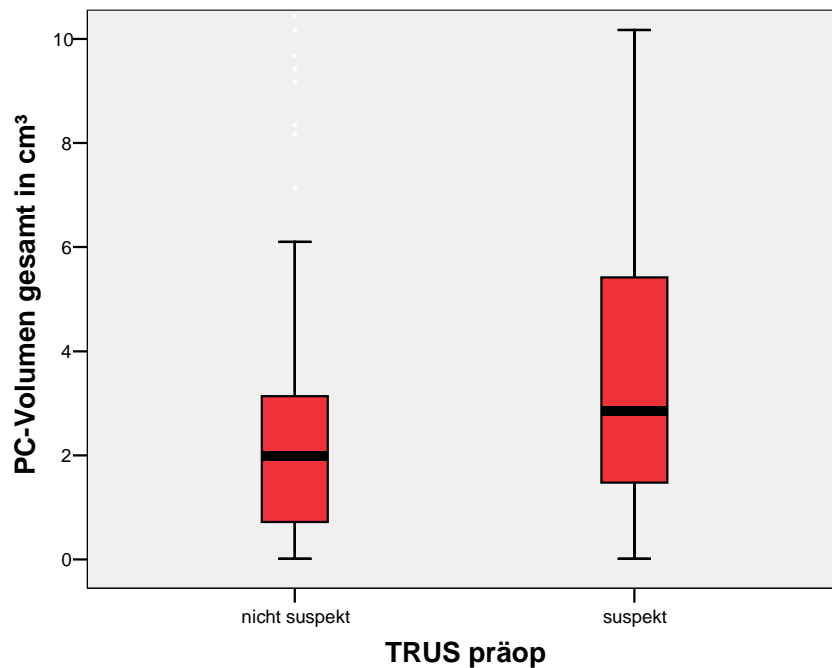
Abb.7: Prostatakarzinomvolumen nach DRU-Befund aufgeschlüsselt



2.1.4 Vergleich von Karzinomvolumen und TRUS-Untersuchung

Lässt sich auch eine Abhängigkeit des Ergebnisses der TRUS-Untersuchung von der Größe des Karzinoms feststellen? Der Mann-Whitney-U-Test weist eindeutig einen Zusammenhang zwischen den Variablen „Prostatakarzinomvolumen“ und „TRUS-Ergebnis“ nach (p -Wert $< 0,000$). Abbildung 8 veranschaulicht dies. Je größer also ein Tumor in der Prostata ist, desto wahrscheinlicher ist auch seine Entdeckung mittels der transrektalen Ultraschalluntersuchung.

Abb. 8: Prostatakarzinomvolumen nach TRUS aufgeschlüsselt



2.1.5 Vergleich von Karzinomvolumen und pT-Stadium

Korreliert man das Karzinomvolumen mit dem pT-Stadium, so zeigt sich, dass sowohl das mittlere Tumolvolumen, als auch der Median sowie der Maximal- und Minimalwert kontinuierlich mit zunehmendem T-Stadium ansteigt. In der nachfolgenden Tabelle wird außerdem eine Kategorisierung des T-Stadiums in „organbegrenzter Tumor“ und „organüberschreitender Tumor“ vorgenommen. Hierbei zeigt sich ein erheblich größeres Tumolvolumen bei den organüberschreitenden Tumoren (pT3/pT4) (vgl. Tab. 21).

Tab. 21: Tumolvolumen und pT-Stadium

PC-Vol in cm ³	pT1	pT2	pT3	pT4	pT1/pT2	pT3/pT4
Mittelwert	0,17	2,66	6,97	15,81	2,62	8,00
Median	0,07	1,98	5,59	11,74	1,92	5,84
Maximum	0,45	15,9	31,3	52,02	15,9	52,02
Minimum	0,01	0,01	0,52	1,67	0,01	0,52

Es scheint also ein direkter Zusammenhang beider Variablen zu bestehen. Mit einem Tumolvolumen unter 4 cm³ zeigt sich in 12,2% ein organüberschreitendes Wachstum, mit einem Volumen zwischen 4 und 7 cm³ in 40,7%, über 7 cm³ in 72,3% der Fälle. Diese Korrelation ist auch für die übrigen pT-Stadien nachvollziehbar (vgl. Tab. 22). So ist für den Fall einer Organüberschreitung des Tumors in 43,2% mit einem Tumolvolumen über 7 cm³ zu rechnen, während dies unter den organbegrenzten Tumoren lediglich in 5,7% der Fall ist.

Tabelle 22: Karzinomvolumen aufgeschlüsselt nach pT-Stadium

		pT-Stadium				
		pT1	pT2	pT3	pT4	
PCvol in cm ³	<4	6 (1,8%)	290 (85,0%)	42 (12,2%)	3 (1,0%)	341
	4 - 7	0	52 (57,1%)	37 (40,7 %)	2 (2,2%)	91
	>7	0	21 (25,3%)	60 (72,3%)	12 (14,4%)	83

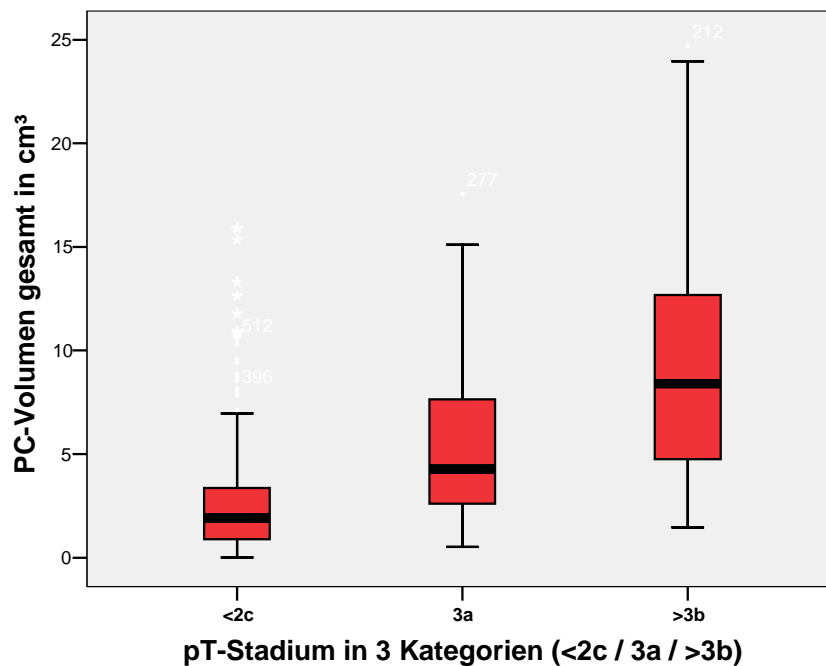
Ein Vergleich der mittleren Karzinomvolumina von Patienten ohne bzw. mit Samenblaseninfiltration lässt die Vermutung zu, dass die Wahrscheinlichkeit des Samenblasenbefalls bzw. der Nachbarorgane mit der Größe des Karzinomvolumens steigt. Nachfolgend ist außerdem ersichtlich, dass auch sehr kleine Tumore eine Samenblaseninfiltration aufweisen können. Das Volumen des kleinsten Karzinoms mit Samenblasen betrug lediglich 1,47 cm³ (vgl. Tab 23).

Tab. 23: Tumorzvolumen/ Samenblaseninfiltration bzw. Infiltration von Nachbarorganen

PC-Vol. in cm ³	keine Inf. (< pT3b)	Inf. (≥ pT3b)
Mittelwert	3,14	10,42
Median	8,20	2,23
Maximum	52,02	27,28
Minimum	1,00	0,01

Ein hohes Karzinomvolumen ist also mit einem hohen pT-Stadium und damit einer hohen lokalen Ausbreitungswahrscheinlichkeit verbunden. Zugleich ist das Tumorzvolumen umso größer, je höher das entsprechende pT-Stadium ist. Der Kruskal-Wallis-Test ergab eine starke Abhängigkeit beider Variablen (p-Wert < 0,000).

Abb. 9: Prostatakarzinomvolumen nach pT-Stadien aufgeschlüsselt



2.1.6 Vergleich von Karzinomvolumen und postoperativem Gleason-Score

Eine Untersuchung des Tumorzvolumens bezüglich dem Gleason-Score zeigt einen kontinuierlichen Zusammenhang beider Parameter. Mit zunehmendem Gleason-Score nimmt das durchschnittliche, das mediane sowie das minimal und maximal gemessene

Karzinomvolumen kontinuierlich zu (vgl. Tab. 24). Es zeigt sich ein stetiger Zusammenhang beider Parameter. Bei Tumoren mit Gleason-Score ≤ 6 zeigen ca. 65% ein Tumolvolumen unter 4 cm³, während mehr als die Hälfte der Patienten mit Gleason-Score ≥ 8 ein Tumolvolumen über 7 cm³ aufweisen (vgl. Tab. 25). Mit einem p-Wert $< 0,000$ beweist der Signifikanztest die in der nachfolgenden Boxplot-Darstellung auffällige Verknüpfung (vgl. Abb. 10).

Tab. 24: Tumolvolumen und Gleason-Score

PC-Vol.	Gleason-Score				
	≤ 6	> 6	≤ 6	7	≥ 8
Mittelwert in cm ³	2,37	6,03	2,37	4,28	9,04
Median in cm ³	1,54	4,18	1,54	3,13	6,99
Maximum in cm ³	15,9	52,02	15,9	31,3	52,02
Minimum in cm ³	0,01	0,15	0,01	0,15	0,56

Abb. 10: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach postoperativem Gleason-Score

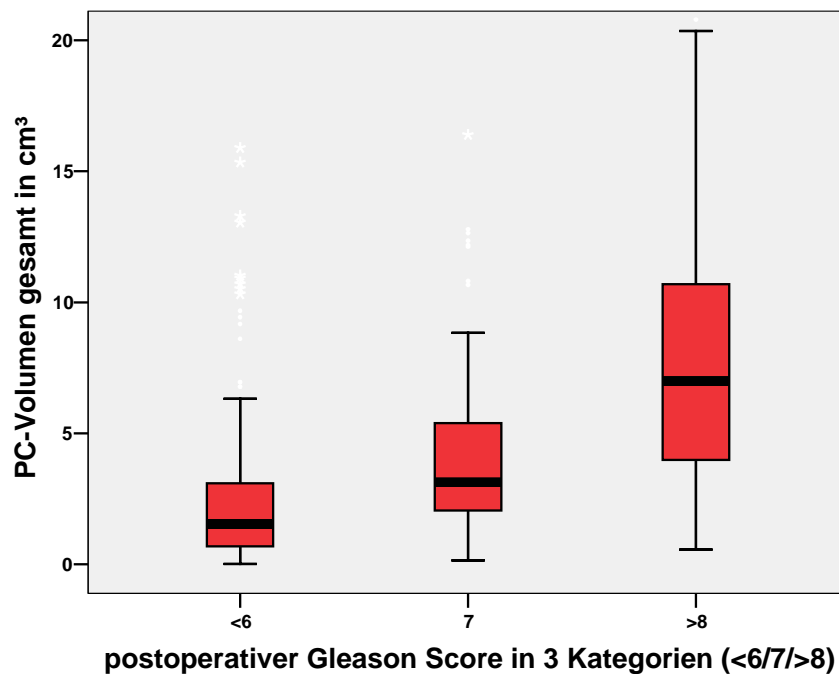


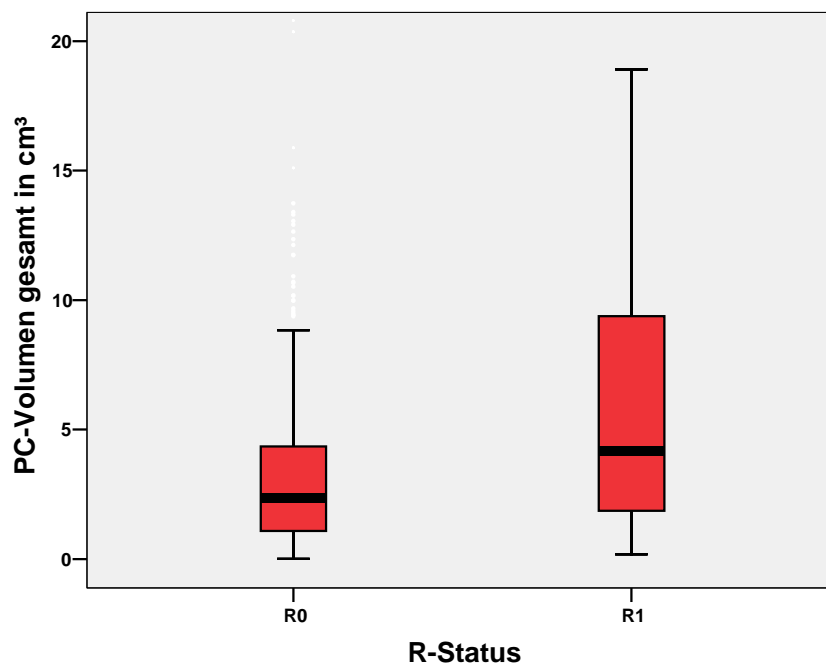
Tabelle 25: Karzinomvolumen aufgeschlüsselt nach postoperativen Gleason-Score

		Gleason Score postoperativ			
		≤6	7	≥8	
PCVol in cm ³	<4	222 (65,1%)	96 (28,2%)	23 (6,7%)	341
	4 - 7	30 (33,0%)	38 (41,8%)	23 (25,2%)	91
	>7	13 (15,7%)	24 (28,9%)	46 (55,4%)	83

2.1.8 Karzinomvolumen und R-Status

Schlüsselt man das Karzinomvolumen nach dem R-Status auf, zeigt sich eine ungefähre Verdoppelung des Mittelwertes bzw. des Median des Karzinomvolumens für den Fall eines positiven Schnittrandes. Mit größer werdendem Tumolvolumen nimmt die Wahrscheinlichkeit einer R1-Situation zu (vgl. Tab. 26, Abb. 11), wie der Mann-Whitney-U-Test signifikant beweist (p-Wert < 0,000).

Abb. 11: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach R-Status



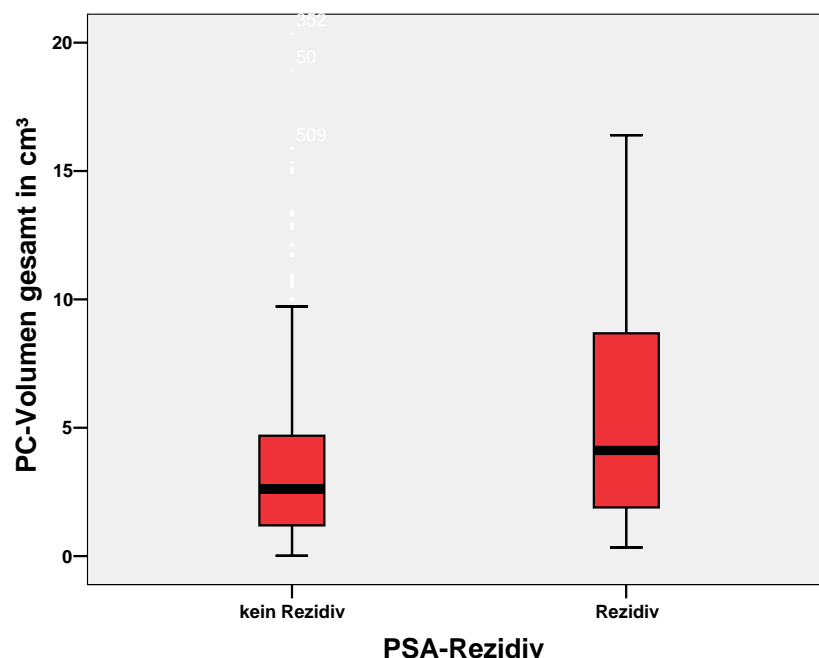
Tab. 26: Aufschlüsselung des Tumolvolumens nach R-Status

PC-Vol.	R0-Status	R1-Status
Mittelwert in cm ³	3,43	6,85
Median in cm ³	2,35	4,18
Maximum in cm ³	28,07	52,02
Minimum in cm ³	0,01	0,18

2.1.7 Karzinomvolumen und PSA-Rezidiv

Die Aufschlüsselung des Prostatakarzinomvolumens nach dem Auftreten von PSA-Rezidiven zeigt einen signifikanten Zusammenhang beider Parameter auf. Mit zunehmender TumorgroÙe nimmt damit die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs zu (vgl. Tab. 27). Der Mann-Whitney-U-Test bestätigt diese Signifikanz (p-Wert =0,001).

Abb. 12: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach PSA-Rezidiv



Tab. 27: Darstellung des Tumolvolumens nach PSA-Rezidiven

	kein PSA-Rezidiv	PSA-Rezidiv
PCVol.: Mittelwert in cm ³	3,14	5,69
PCVol.: Median in cm ³	2,09	3,63

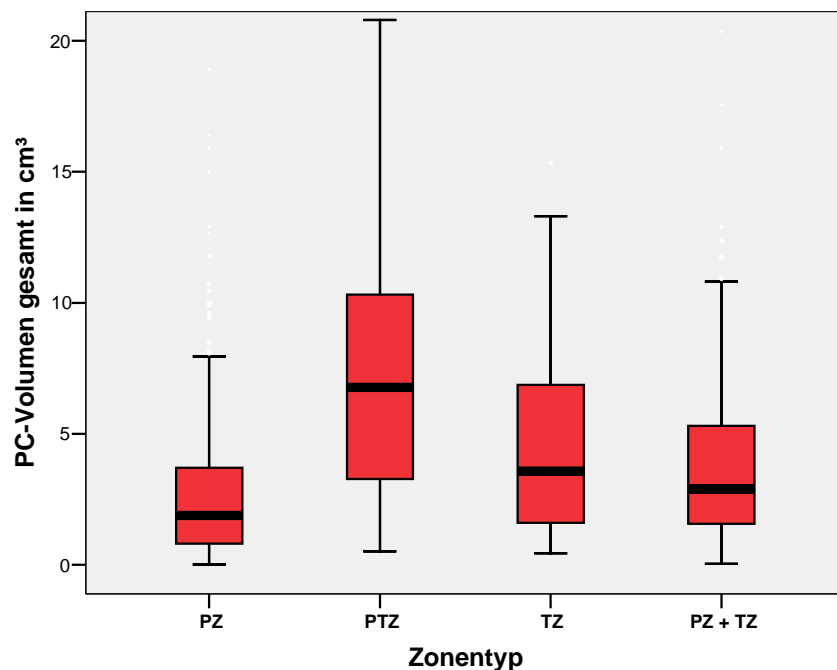
2.1.8 Zonentyp und Karzinomvolumen

Schlüsselt man den Zonentyp nach dem Prostatakarzinomvolumen auf, so zeigt sich, dass der PTZ-Typ im Durchschnitt die größten Karzinome aufweist. Während der TZ-Typ und der PZ+TZ-Typ ähnliche Tumervolumina aufweisen, scheinen isolierte Karzinome der peripheren Zone in einem früheren Stadium bzw. bei vergleichsweise geringerem Karzinomvolumen entdeckt zu werden. Die Unterscheidung in Zonentypen lässt einen signifikanten Schluss auf das zu erwartende Karzinomvolumen zu, wie der Kruskal-Wallis-Test mit einem p-Wert < 0,000 unterstreicht.

Tabelle 28: Zonentypen nach Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt

PCVol in cm ³	Zonentyp			
	PZ	PTZ	TZ	PZ+TZ
Durchschnitt	2,8 cm ³	9,1 cm ³	5,0 cm ³	4,2 cm ³
< 2	116 (50,4%)	8 (12,9%)	5(31,3%)	42 (33,1%)
2-4	63 (27,4%)	11 (17,7%)	4 (25,0%)	38 (29,9%)
>4	51 (22,2%)	43 (69,4%)	7 (4,3%)	47 (37,0%)

Abb. 13: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach Zonentyp



2.1.9 Zonentyp und Gleason-Score

Existiert auch ein Zusammenhang zwischen Entstehungsort bzw. Zonentyp und Gleason-Score? Wie Tabelle 29 zeigt, sind die Mehrzahl der Karzinome in den Zonen PZ, TZ und PZ+TZ einem niedrigen Gleason-Score zuzuordnen. Erneut zeigen sich Karzinome des Zonentyps PTZ vergleichsweise auffällig. Knapp die Hälfte dieser Tumoren weist einen Gleason-Score von mindestens 8 und damit ein hochmalignes Wachstumsmuster auf. Eine Regel lässt sich jedoch aus diesen Zahlen nicht ableiten. Der Kruskal-Wallis-Test ist mit einem p-Wert von 0,064 als nicht signifikant einzustufen.

Tabelle 29: Zonentyp nach Gleason-Score aufgeschlüsselt

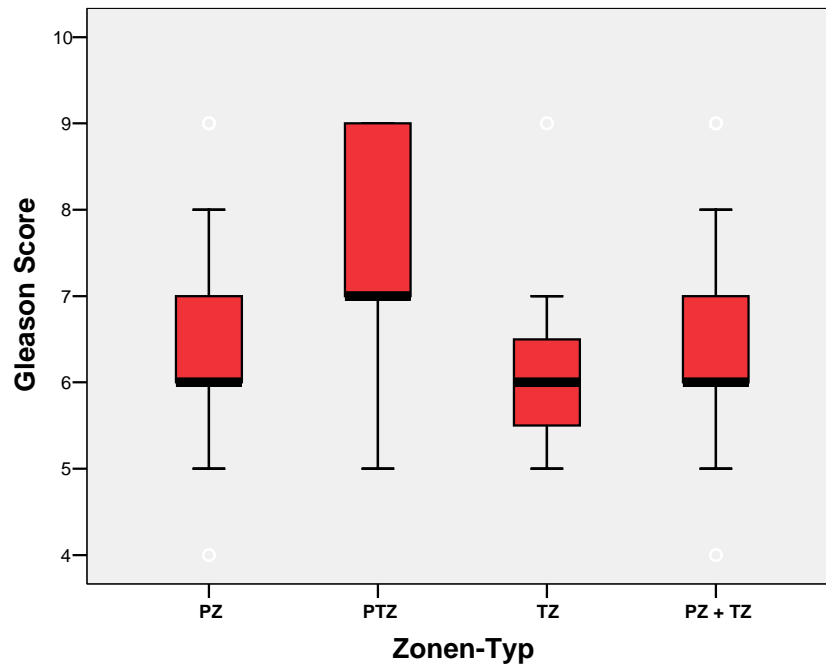
Zonentyp		PZ	PTZ	TZ	PZ + TZ
Gleason Score	≤6	116 (50,4%)	12 (19,4%)	11 (68,8%)	78 (61,4%)
	7	83 (36,1%)	20 (32,3%)	3 (18,8%)	31 (24,4%)
	≥8	31 (13,5%)	30 (48,4%)	2 (12,5%)	18 (14,2%)

Kategorisiert man jedoch den Zonentyp nach dem auffälligen PTZ-Typ und testet die entsprechenden Zahlen mittels Chi-Quadrat-Test, so zeigt sich, dass der Gleason-Score vom kategorisierten Zonentyp abhängig ist (p-Wert < 0,000). Umgekehrt lässt sich keine Abhängigkeit des Zonentypen vom Gleason-Score feststellen (p = 0,509).

Tabelle 30: kategorisierter Zonentyp nach Gleason-Score aufgeschlüsselt

		Zonentyp		total
		PZ/TZ/PZ+TZ	PTZ	
Gleason- Score	≤6	205	12	217
	≥7	168	50	218
total		373	62	435

Abb. 14: Zonentyp und Gleason-Score



2.1.10 Zonentyp und Grading

Tumoren des Zonentyps PTZ zeigen sich hinsichtlich Zellkernanaplasie und Differenzierungsgrad ihres Gewebes ebenso auffällig wie im Bezug auf das Wachstumsmuster. Über 50% dieser Tumoren sind mindestens der Stufe 3 der WHO-Grading-Einteilung zuzuordnen (siehe Tab. 33). Der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes kann jedoch nicht zwangsläufig aus der Zonen-Zugehörigkeit von Karzinomen geschlossen werden, wie der Kruskal-Wallis-Test beweist (p -Wert = 0,068). Bildet man jedoch Kategorien (siehe Tabelle 32) und vergleicht das Grading der nicht PTZ-Karzinome mit demjenigen des Zonentyps PTZ mittels Chi-Quadrat-Test, so stellt man eine starke Signifikanz fest ($p < 0,000$). Demnach kann über eine Zuordnung der Karzinome in die Kategorien „PTZ“ oder „nicht-PTZ“ eine Aussage über das Grading getroffen werden. Liegt nun mindestens ein G3-Tumor vor, kann andererseits auch mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass der Tumor dem Zonentyp PTZ zugeordnet werden kann ($p < 0,000$).

Tabelle 31: Zonentyp nach Grading aufgeschlüsselt

Zonentyp		PZ	PTZ	TZ	PZ + TZ
Grading (WHO)	$\leq G2$	192 (83,5%)	29 (46,8%)	12(75,0%)	10 (80,3%)
	$\geq G3$	38 (16,5%)	33 (53,2%)	4 (25,0%)	25 (19,7%)

Tabelle 32: kategorisierter Zonentyp nach Gleason-Score aufgeschlüsselt

		Zonentyp		total
		PZ/TZ/PZ+TZ	PTZ	
Grading	≤G2	214	29	243
	≥G3	67	33	100
total		281	62	343

2.1.11 Zonentyp und pT-Stadium

Vergleicht man die jeweiligen pT-Stadien der nach Zonentyp geordneten Karzinome, so lässt sich abermals ein auffälliges Abschneiden des Zonentyps PTZ feststellen. Während die Karzinome der übrigen Zonentypen mit circa 75% Wahrscheinlichkeit ein pT-Stadium ≤2c vorzuweisen haben, so sind mehr als 60% der PTZ-Karzinome nicht organbegrenzt, also mindestens dem pT-Stadium 3a zuzuordnen. Der Kruskal-Wallis-Test kann diese Auffälligkeit jedoch nicht bestätigen (p-Wert = 0,235). Bildet man jedoch erneut Kategorien und vergleicht die pT-Stadien der nicht PTZ-Karzinome mit denjenigen des Zonentyps PTZ mittels Chi-Quadrat-Test, so stellt man für beide Parameter jeweils eine stark signifikante Abhängigkeit fest ($p < 0,000$).

Tabelle 33: Zonentyp nach pT-Stadium aufgeschlüsselt

Zonentyp		PZ	PTZ	TZ	PZ + TZ
pT-Stadium	≤pT2c	172 (74,8%)	23 (37,1%)	12 (75,0%)	102 (80,3%)
	pT3a	37 (16,1%)	13 (21,0%)	2 (12,5%)	15 (11,8%)
	≥pT3b	21 (9,1%)	26 (41,9%)	2 (12,5%)	10 (7,9%)

Tabelle 34: kategorisierter Zonentyp nach pT-Stadium aufgeschlüsselt

		Zonentyp		total
		PZ/TZ/PZ+TZ	PTZ	
pT	≤2c	286	23	309
	≥3a	87	39	126
total		373	62	435

2.1.12 Zonentyp und Lymphknotenmetastasierung

Auch bei einer Gegenüberstellung von kategorisiertem Zonentyp und Lymphknotenstatus lässt sich eine jeweilige starke Abhängigkeit mittels Chi-Quadrat-Test errechnen. Der jeweilige p-Wert liegt bei $< 0,000$. Für den nicht kategorisierten Zonentyp ist dagegen kein Zusammenhang feststellbar (p-Wert = 0,806). In Tabelle 35 wird die Häufung der N1-Situation bei Tumoren der PTZ-Zone im Vergleich zu den übrigen Zonen ersichtlich.

Tabelle 35: kategorisierter Zonentyp nach N-Status aufgeschlüsselt

		Zonentyp		total
		PZ/TZ/PZ+TZ	PTZ	
N- Status	N1	15 (4%)	8 (13%)	23
	N0	358 (96%)	54 (87%)	412
total		373	62	435

2.2 Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test

Die Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit in den Progress zu geraten wird in Form einer Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier dargestellt. Die x-Achse trägt die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“ und stellt den Zeitraum zwischen Operationsdatum und Eintritt eines Ereignisses dar. Dieses Ereignis kann entweder ein „zensierter“ Wert sein, d.h. der Patient ist zu diesem Zeitpunkt „progressfrei“, oder ein „Event“ darstellen, was bedeutet, dass der Patient in den Progress kam (= „nicht-zensiert“). Auf der y-Achse ist die Progressrate aufgetragen, die den Anteil der sich zu diesem Zeitpunkt im Progress befindliche Männer in Prozent angibt.

In folgenden Grafiken wird das untersuchte Kollektiv durch kategorisierte Parameter aus dem Kapitel „erfasste Patientendaten“ in Unterkollektive geteilt, um den Einfluss der Vorbehandlung auf die Progresswahrscheinlichkeit in den einzelnen Untergruppen zu untersuchen.

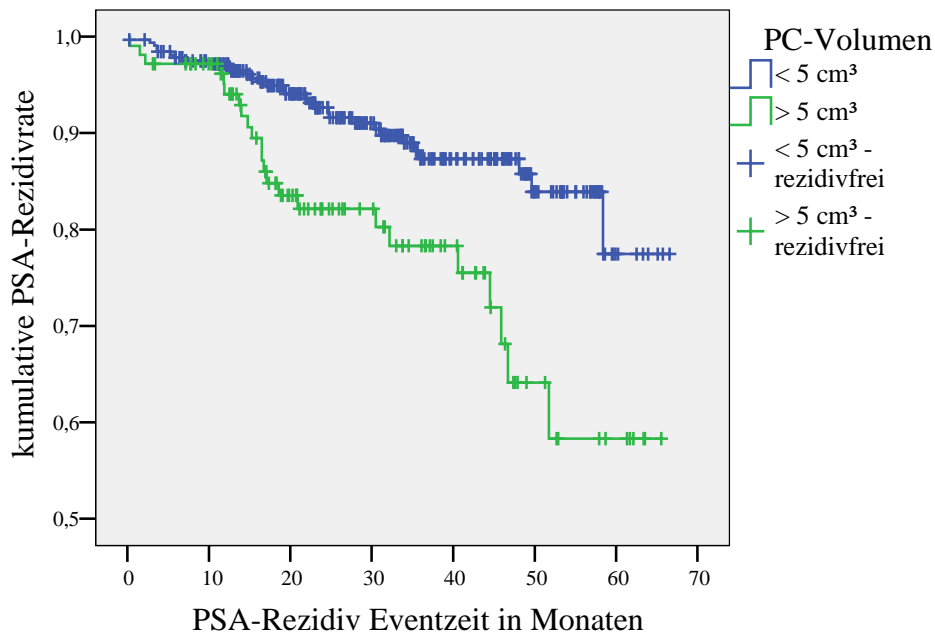
Mit Hilfe des Log-Rank Tests (exakt oder asymptotisch) können die gewonnenen Werte verglichen werden. Der Log-Rank Test ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche in klinisch therapeutischen Studien. Zeigen die Ergebnisse des Signifikanztests eine p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus α ($\alpha = 0,05$), so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven hinsichtlich der Hypothese ausgegangen.

In den folgenden Kaplan-Meier Kurven wird die kumulative Wahrscheinlichkeit progressfrei zu bleiben für einen cut-off-Wert des Karzinomvolumens bei 5 cm³ dargestellt. Für diesen Wert haben in der vorliegenden Arbeit nicht weiter aufgeführte statistische Untersuchungen den größtmöglichen signifikanten Unterschied für eine Einteilung der Patienten in 2 Kategorien ergeben. Ab einem Tumolvolumen von 5 cm³ besteht ein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung von PSA- und Lokalrezidiven, sowie mit der Entstehung von Metastasen.

2.2.1 PSA-Rezidiv-freies Überleben / PC-Volumen

In der folgenden Abbildung 4 sowie zugehörigen Tabellen werden die gebildeten Kategorien nach dem Auftreten eines so genannten „biochemical failure“, also dem postoperativen Ansteigen des PSA-Wertes über die definierte Grenze von 0,5 ng/ml dargestellt.

Abb. 15: PSA-Rezidiv-freie Überlebenswahrscheinlichkeit



PCVol. gesamt	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
$\leq 5\text{cm}^3$	324	31	293	90,43
$> 5\text{cm}^3$	107	23	84	78,5
Gesamt	431	54	377	87,47

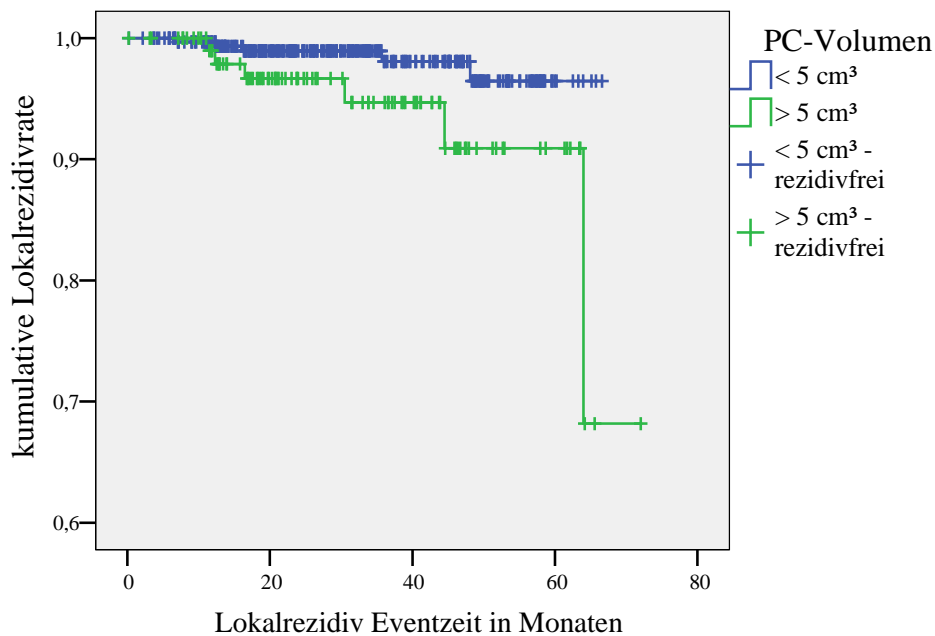
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	10,72	1	0,0011

Bezüglich der Progressrate ist ein signifikanter Unterschied ($p=0,0011$) zwischen den beiden Patientenkategorien festzustellen. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem Tumorzvolumen größer als 5 cm^3 eine eindeutig höhere kumulative Wahrscheinlichkeit aufweisen in den Progress zu kommen. Das durchschnittliche Tumorzvolumen der Patienten mit PSA-Progress beträgt $5,89 \text{ cm}^3$, der Median $4,11 \text{ cm}^3$, während bei Patienten ohne Progress im Schnitt ein Volumen von $3,86 \text{ cm}^3$ und ein Median von $2,53 \text{ cm}^3$ vorliegt.

2.2.2 Lokalrezidiv-freies Überleben / PC-Volumen

In nachfolgender Abbildung 5 wird dargestellt, wie sich die kumulative Wahrscheinlichkeit, für das Auftreten eines Lokalrezidivs für beide oben genannten Kategorien verhält. Wiederum dient der cut-off-Wert von 5 cm³ aus oben genannten Gründen als Einteilungskriterium.

Abb. 16: Lokalrezidiv-freies Überleben



PC-Vol.Gesamt	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
$\leq 5\text{cm}^3$	323	5	318	98,45
$> 5\text{cm}^3$	107	6	101	94,39
Gesamt	430	11	419	97,44

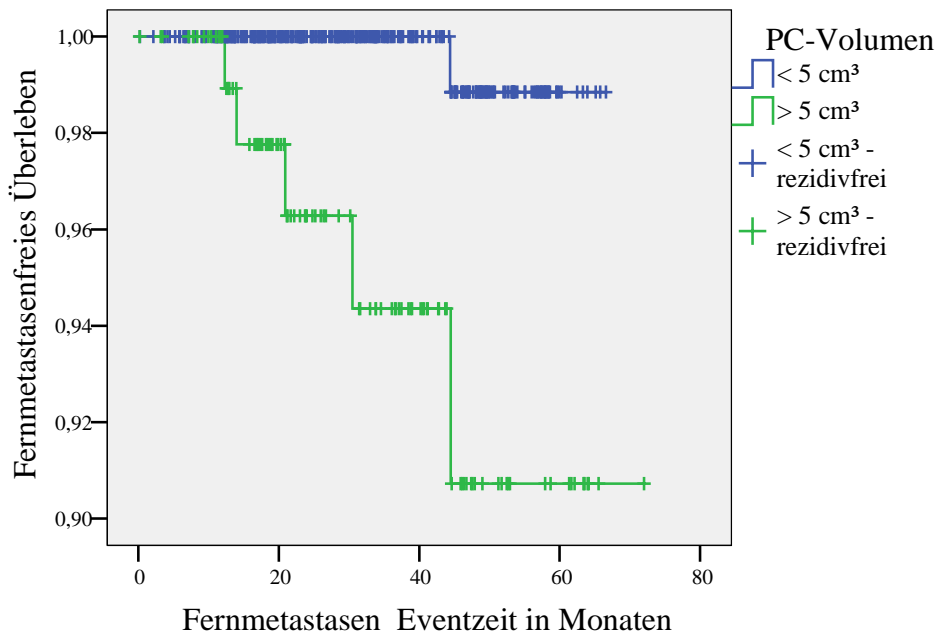
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	4,38	1	0,0363

Hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven zeigt sich zwischen den beiden Kategorien ein signifikanter Unterschied; der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,0363. Patienten mit einem Karzinomvolumen von unter 5 cm³ bleiben somit länger rezidivfrei, bzw. haben eine geringere Wahrscheinlichkeit ein Lokalrezidiv zu entwickeln, als diejenigen Patienten mit einem Tumolvolumen über 5cm³.

2.2.3 Metastasen-freies Überleben / PC-Volumen

Nachfolgend wird untersucht, ob sich die beiden Kategorien an Patienten in Bezug auf die Entwicklung von Fernmetastasen unterscheiden. Hierfür liegen Daten von 431 Patienten vor.

Abb. 17: Fernmetastasen-freies Überleben



PCVol. Gesamt	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
$\leq 5 \text{ cm}^3$	323	1	322	99,69
$> 5 \text{ cm}^3$	108	5	103	95,37
Gesamt	431	6	425	98,61

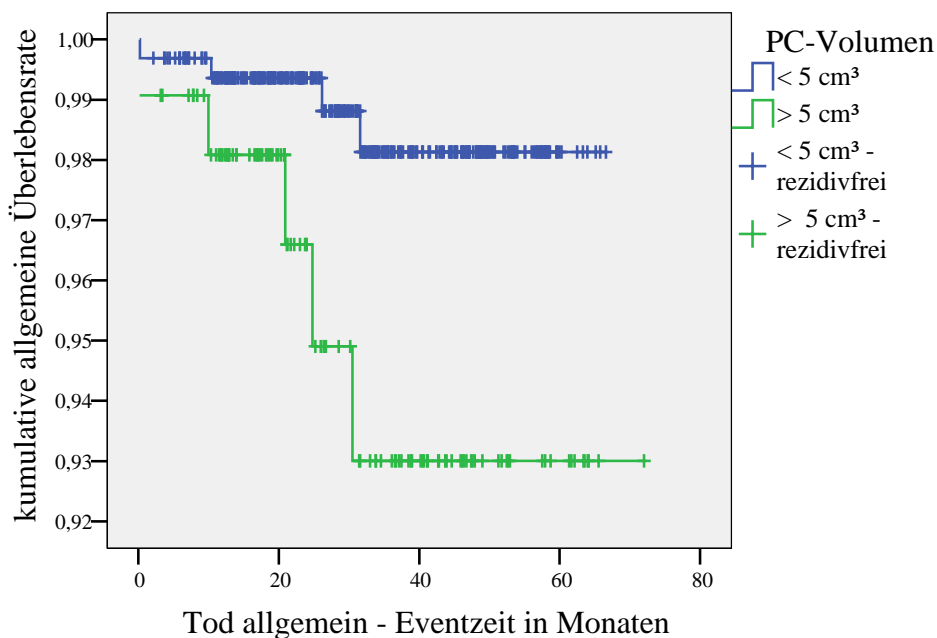
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	11,73	1	0,0006

Auch hinsichtlich des Auftretens von Filiae zeigt sich für genannte Kategorien ein signifikanter Unterschied. Die kumulative Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu entwickeln liegt für die Patienten mit einem Tumolvolumen unter 5 cm^3 innerhalb des Zeitraumes der Erfassung nahezu bei 0%. Lediglich bei einem Patienten innerhalb dieser Gruppe konnten Fernmetastasen nachgewiesen werden. Aufgrund der nur unzureichenden Zahl an Events ist diese Ergebnis jedoch nur tendenziell zu werten.

2.2.4 Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit / PC-Volumen

Da sich bei einem Schwellenwert von 5 cm³ hinsichtlich PSA-Rezidivrate, Lokalrezidivrate und bei der Entwicklung von Fernmetastasen deutliche Unterschiede in den Vergleichsgruppen ergaben, wird nun untersucht, ob sich zwischen den genannten Kategorien bezüglich der allgemeinen Überlebensrate ebenfalls signifikante Unterschiede ergeben. Dabei wird die genaue Todesursache nicht berücksichtigt. Für diese Analyse liegen die Daten von 432 Patienten vor.

Abb. 18: Allgemeines Überleben



PC-Vol.Gesamt	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
≤ 5cm ³	324	4	320	98,77
> 5cm ³	108	5	103	95,37
Gesamt	432	9	423	97,92

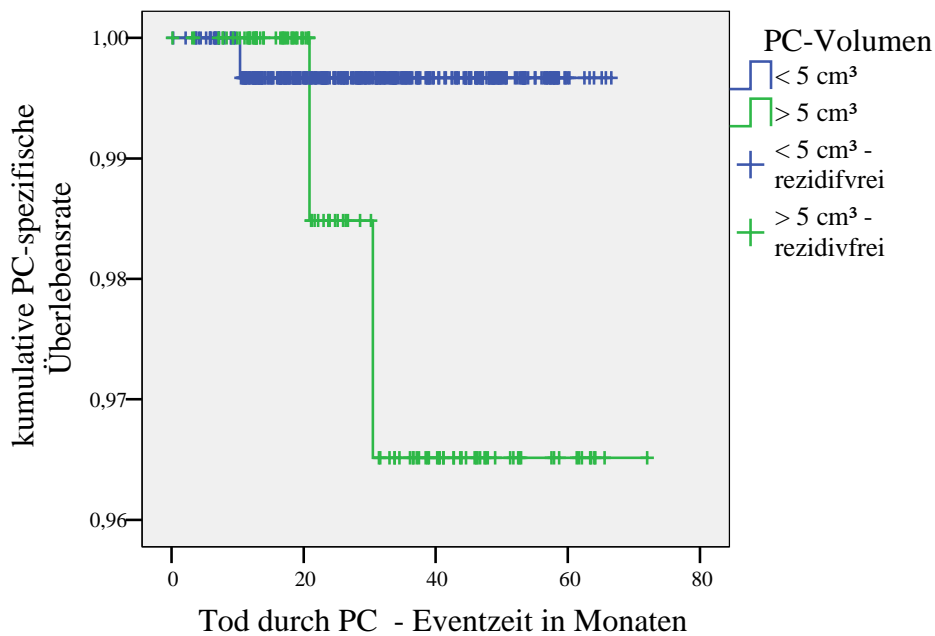
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	4,81	1	0,0282

Das hierbei erhaltene signifikante Ergebnis sollte aufgrund der geringen Zahl der Events ebenfalls nur tendenziell gewertet werden.

2.2.5 Spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit / PC-Volumen

Nach obigem Ergebnis stellt sich nun die Frage eines Zusammenhangs zwischen der speziellen Todesursache „Prostatakarzinom“ und dem ermittelten Karzinomvolumen. Dabei stehen die Daten von 432 Patienten zur Verfügung.

Abb. 19: Speziell PC-bedingtes Versterben



PC-Vol.Gesamt	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezipivfreie Patienten	rezipivfreie Patienten in %
≤ 5cm ³	324	1	323	99,69
> 5cm ³	108	2	106	98,15
Gesamt	432	3	429	99,31

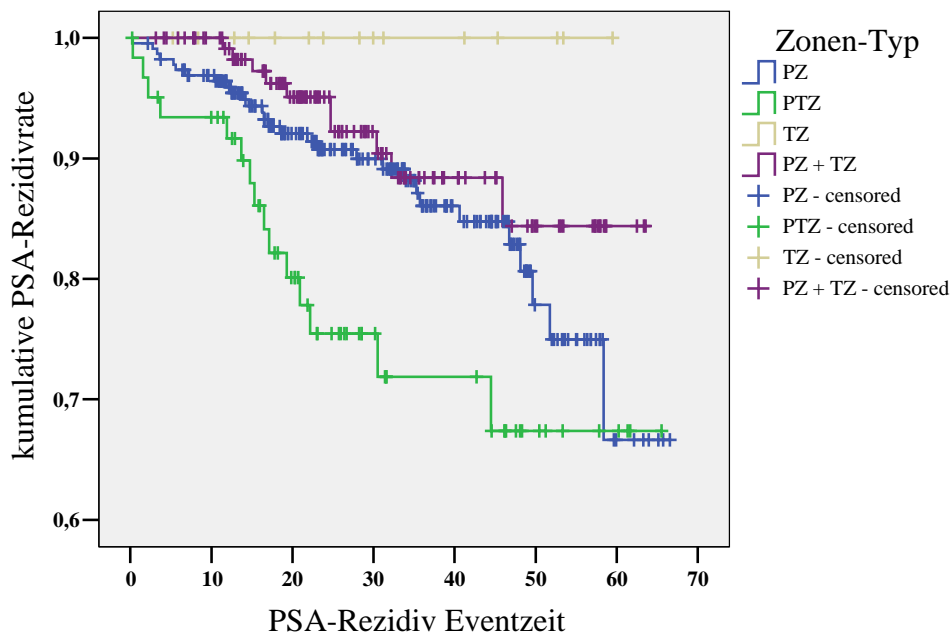
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	2,97	1	0,0848

Der Log-Rank-Test zeigt hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen den eingeteilten Kategorien. Laut Analyse sterben damit Patienten mit einem Karzinomvolumen von über 5 cm³ nicht häufiger an ihrer Tumorerkrankung als Patienten mit einem geringeren Tumolvolumen. Auch diese Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl wenig aussagekräftig und hat damit ebenso lediglich tendenzielle Bedeutung.

2.2.6 PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp

In der folgenden Abbildung ist der Zonentyp nach der PSA-Rezidiv-Fallzeit aufgeschlüsselt. Die Rate des PSA-Rezidivs, also der Diagnose eines PSA-Wertes über 0,5 ng/ml zum jeweiligen postoperativen Zeitpunkt, ergibt dabei je nach Zonentyp unterschiedliche Kurven.

Abb. 20: PSA-Rezidiv-freies Überleben



Zonentyp	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
PZ	227	29	198	87,22
PTZ	62	15	47	75,81
TZ	16	0	16	100
PZ + TZ	125	10	115	92

LogRank	PZ	PZT	TZ
PTZ	0,02		
TZ	0,15	0,04	
PZ + TZ	0,23	0,003	0,27

Hierbei wird ersichtlich, dass der zonale Befall der peripheren Zone mit sekundärem Einwachsen des Tumors in die Transitionalzone (Typ PTZ) ein signifikant schlechteres Überleben bedingt bzw. eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, dass ein PSA-Rezidiv auftritt, als alle übrigen Zonentypen.

2.2.7 PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen

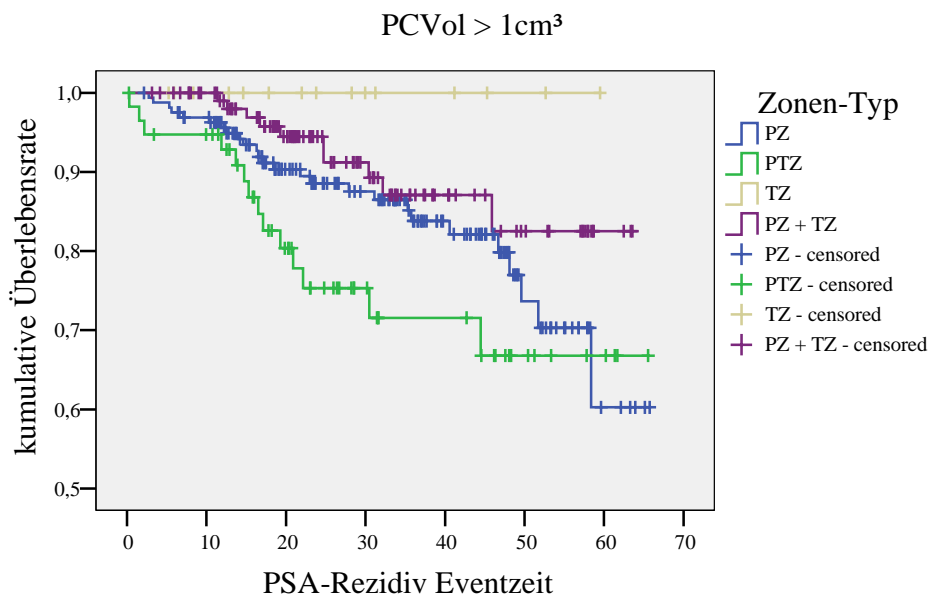
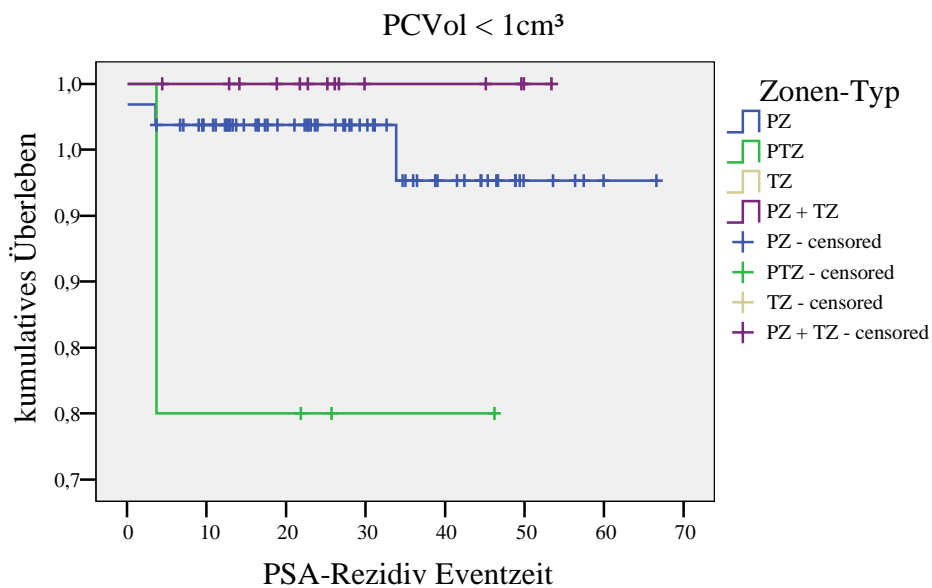
Ist der PTZ-Zonentyp lediglich aufgrund eines durchschnittlich größeren Tumorzvolumens prognostisch schlechter einzuordnen? Im Durchschnitt zeigt der Typ PTZ ein mit 9,1 cm³ größeres Tumorzvolumen als die übrigen Zonentypen (vgl. Tabelle 38).

Tabelle 38: Zonentypen stratifiziert nach dem Tumorzvolumen

	PZ (n = 230)	PTZ (n = 62)	TZ (n = 16)	PZ+TZ (n = 127)
PC-Vol: Durchschnitt	2.8 cm ³	9.1 cm ³	5.0 cm ³	4.2 cm ³
PC-Vol: < 2 cm ³	116 (50.4%)	8 (12.9%)	5 (31.3%)	42 (33.1%)
PC-Vol: 2-4 cm ³	63 (27.4%)	11 (17.7%)	4 (25.0%)	38 (29.9%)
PC-Vol: >4 cm ³	51 (22.2%)	43 (69.4%)	7 (4.3%)	47 (37.0%)

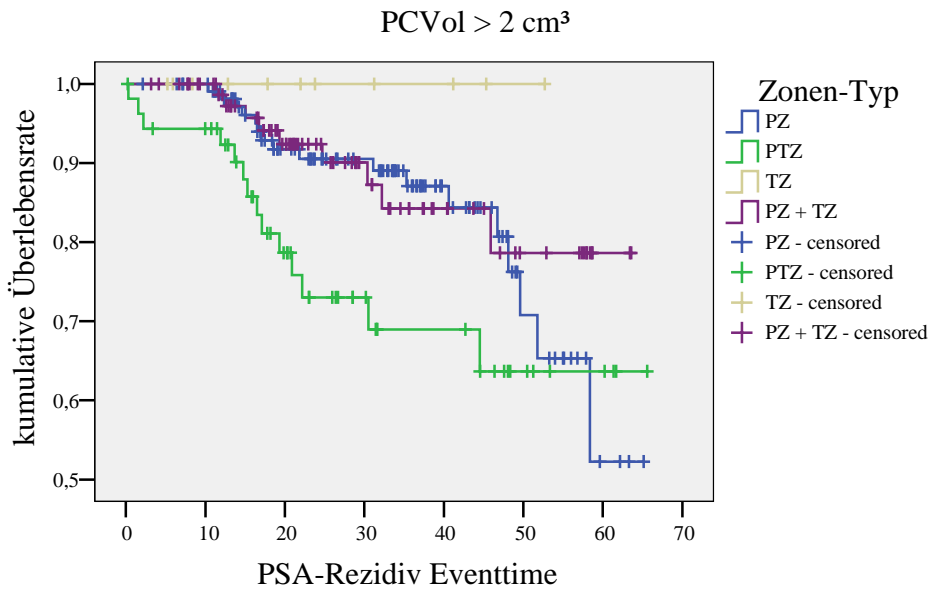
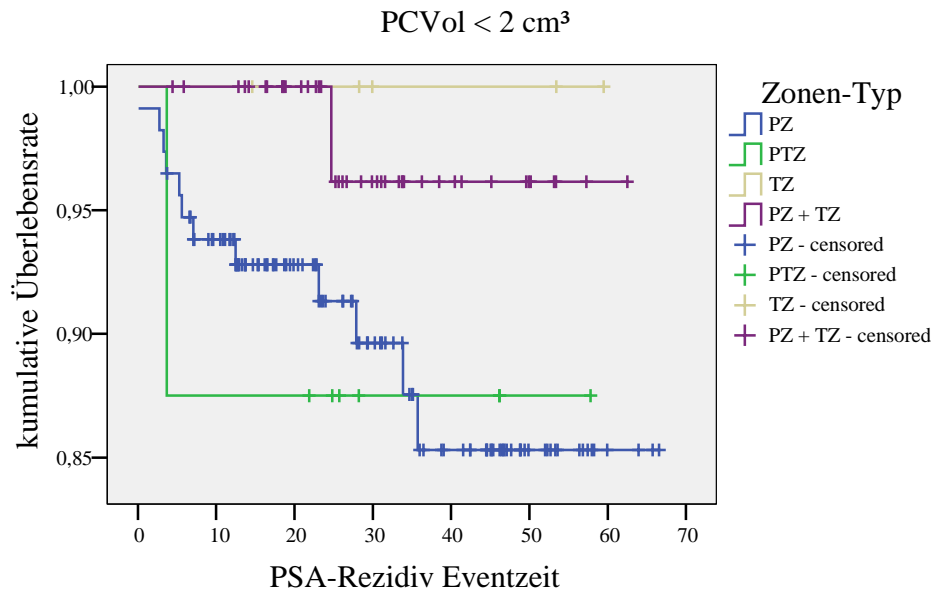
Gilt die prognostisch ungünstige Aussagekraft des Zonentypen PTZ unabhängig vom Tumorzvolumen? Nachfolgende Abbildungen zeigen eine schrittweise Kategorisierung in Volumenbereiche (vgl. Abb. 20-26), wonach wiederum die Wahrscheinlichkeit von PSA-Rezidiven untersucht wird. Dabei lässt feststellen, dass der Zonentyp PTZ hat bei einem Tumorzvolumen ≤ 5 cm³ eine signifikant höhere PSA-Rezidivrate aufweist als der Zonentyp PZ+TZ. Bei einem Tumorzvolumen von 6 cm³ ist dieser Zusammenhang nicht mehr signifikant nachzuweisen.

Abb. 21: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 1cm³



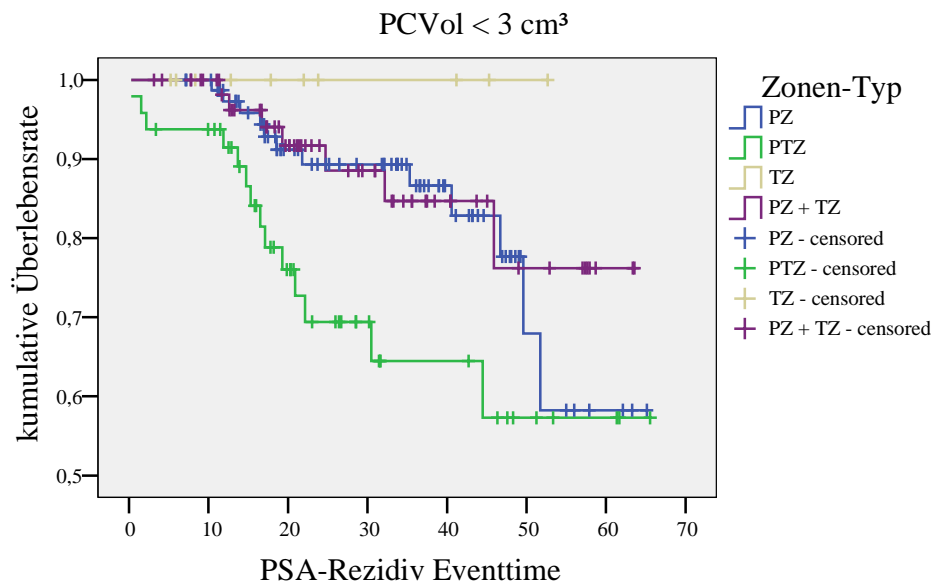
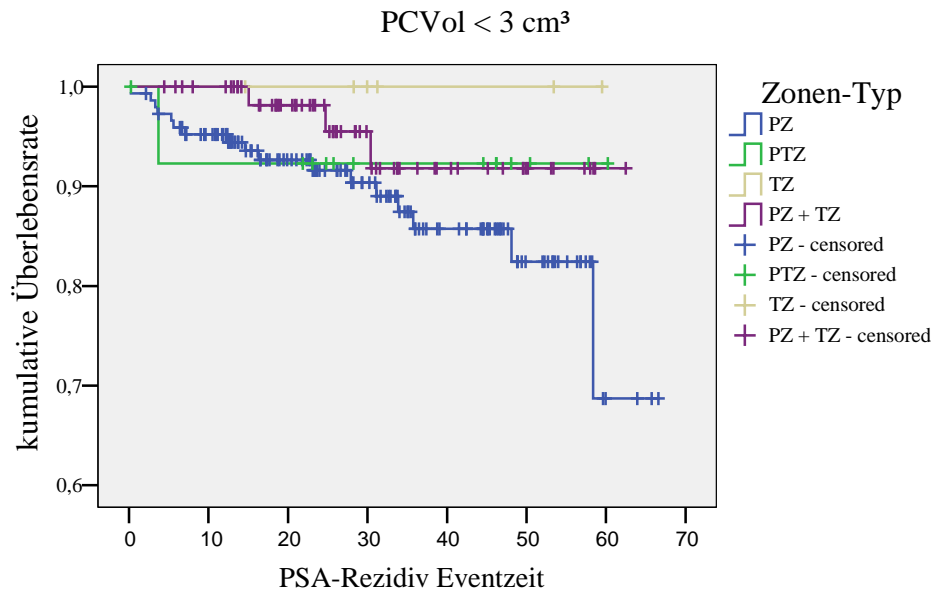
Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	3,18 (0,0746)		
TZ	2,22 (0,1362)	3,70 (0,0543)	
PZ + TZ	2,29 (0,1304)	8,44 (0,0037)	1,15 (0,2842)

Abb. 22: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 2cm³



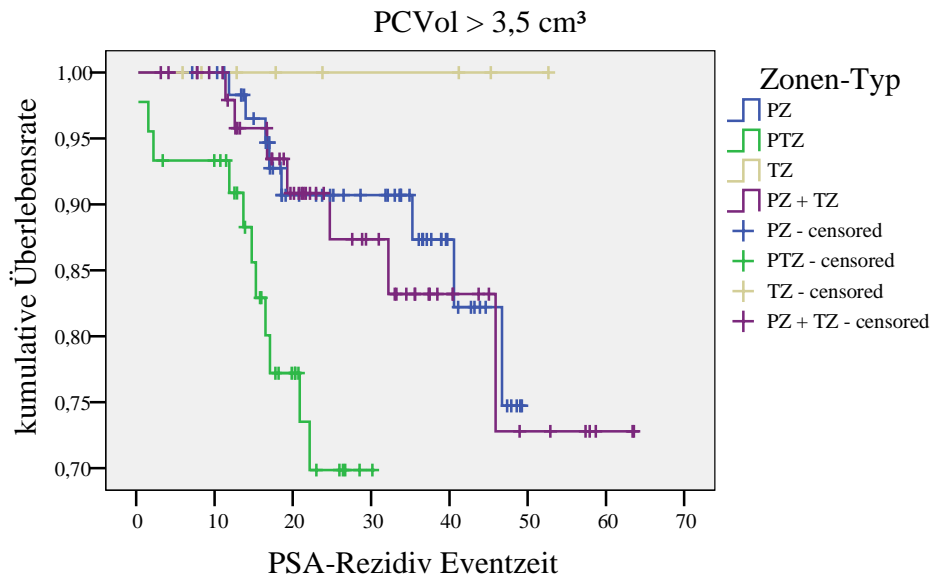
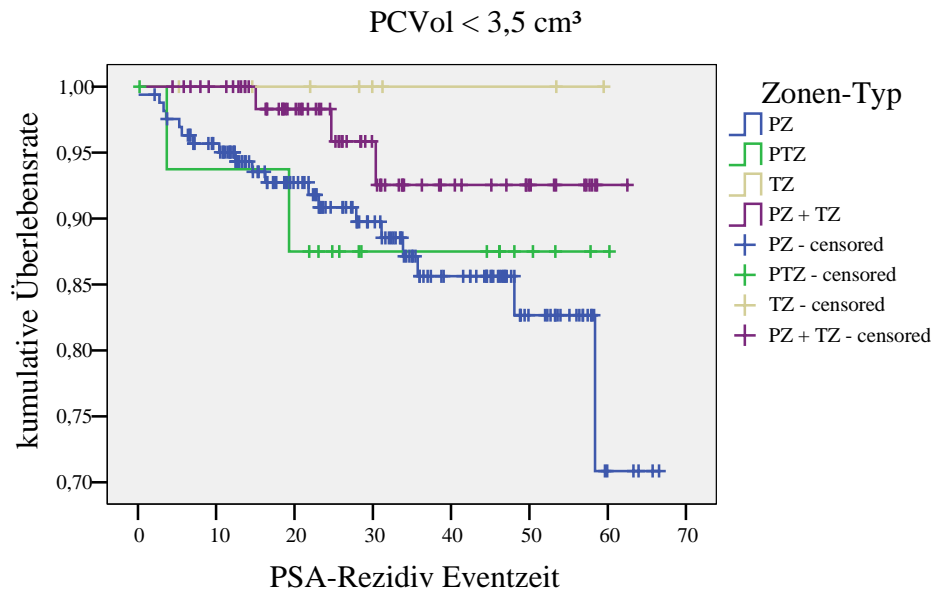
Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	3,29 (0,0696)		
TZ	1,77 (0,1839)	3,24 (0,0717)	
PZ + TZ	1,74 (0,1872)	5,97 (0,0145)	1,11 (0,2926)

Abb. 23: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 3cm³



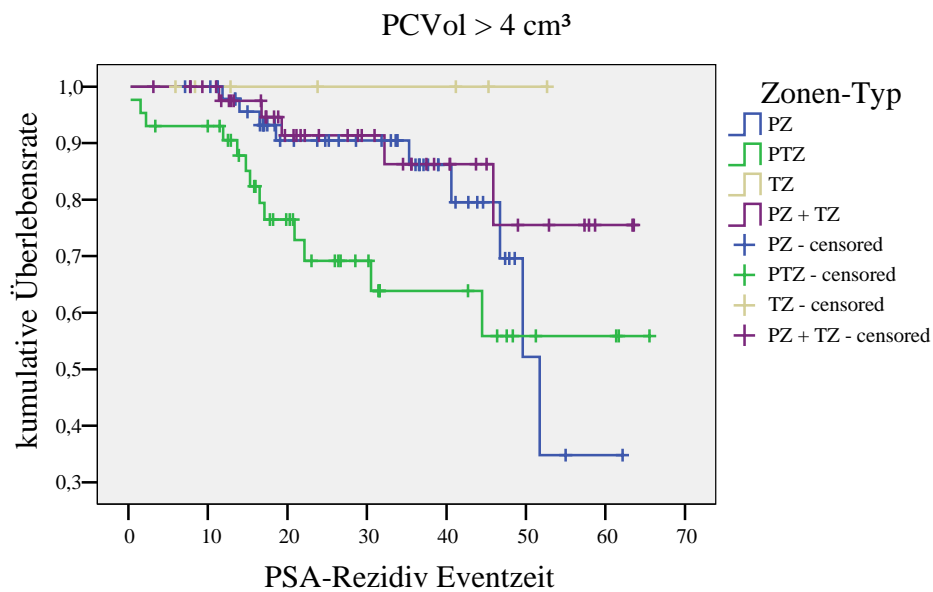
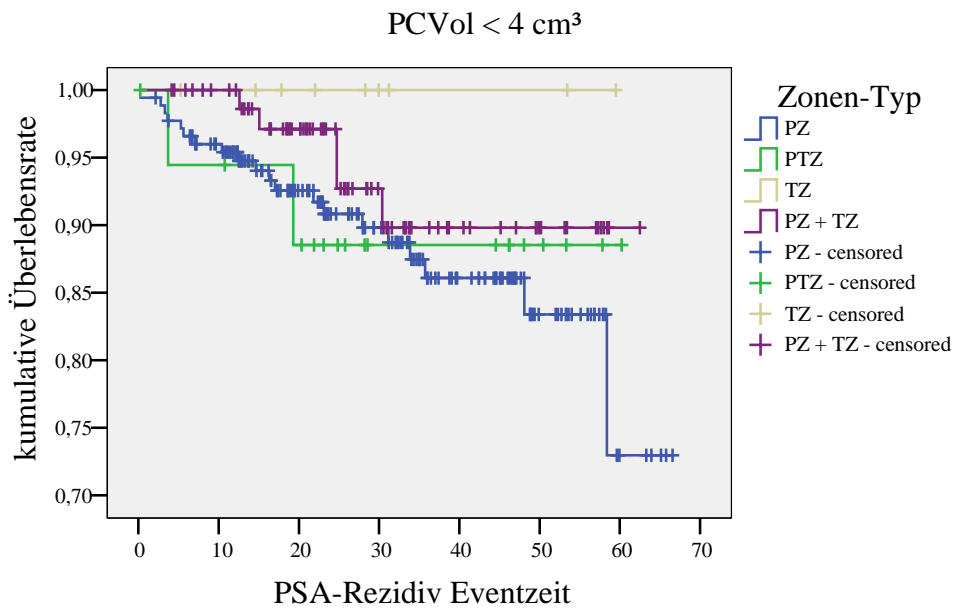
Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	2,78 (0,0955)		
TZ	2,13 (0,1441)	3,15 (0,0760)	
PZ + TZ	1,74 (0,1872)	5,24 (0,0220)	1,20 (0,2724)

Abb. 24: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 3,5 cm³



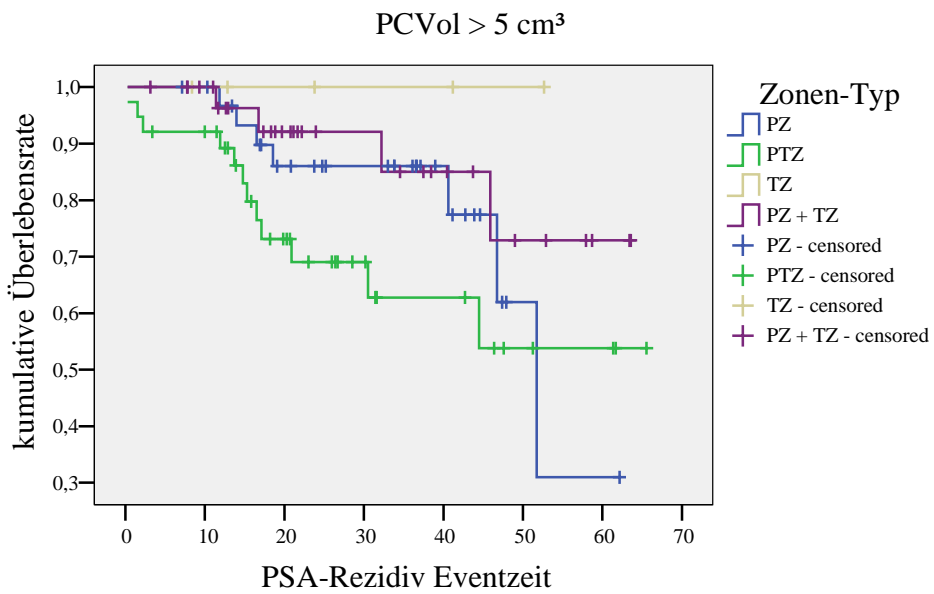
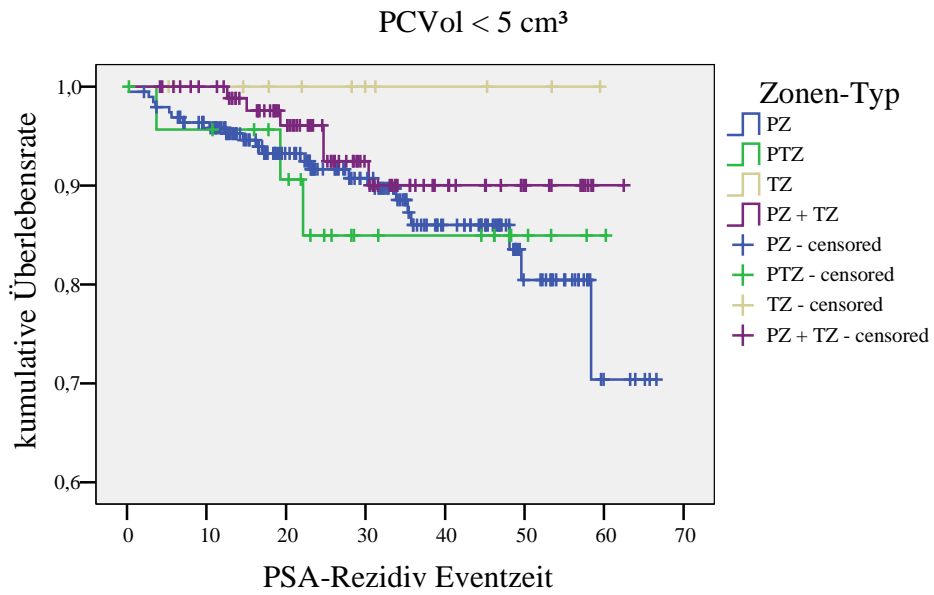
Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	2,55 (0,1103)		
TZ	2,32 (0,1274)	3,25 (0,0714)	
PZ + TZ	1,98 (0,1593)	5,24 (0,0221)	1,20 (0,2730)

Abb. 25: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 4cm³



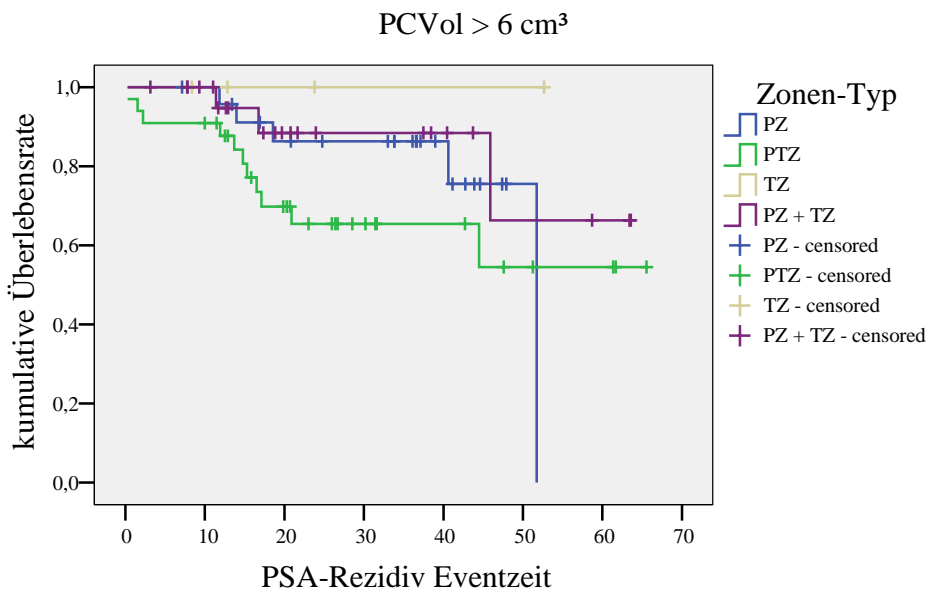
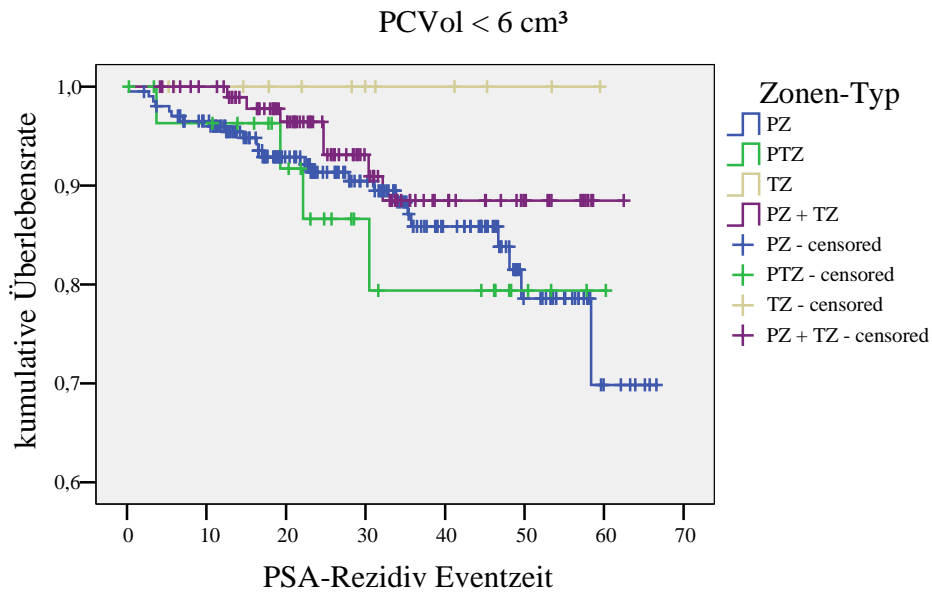
Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	1,55 (0,2130)		
TZ	2,54 (0,1110)	3,02 (0,0824)	
PZ + TZ	2,21 (0,1369)	5,15 (0,0233)	1,21 (0,2704)

Abb. 26: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 5cm³



Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	1,00 (0,3165)		
TZ	2,60 (0,1071)	2,80 (0,0945)	
PZ + TZ	2,20 (0,1380)	4,43 (0,0353)	1,23 (0,2684)

Abb. 27: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 6cm³

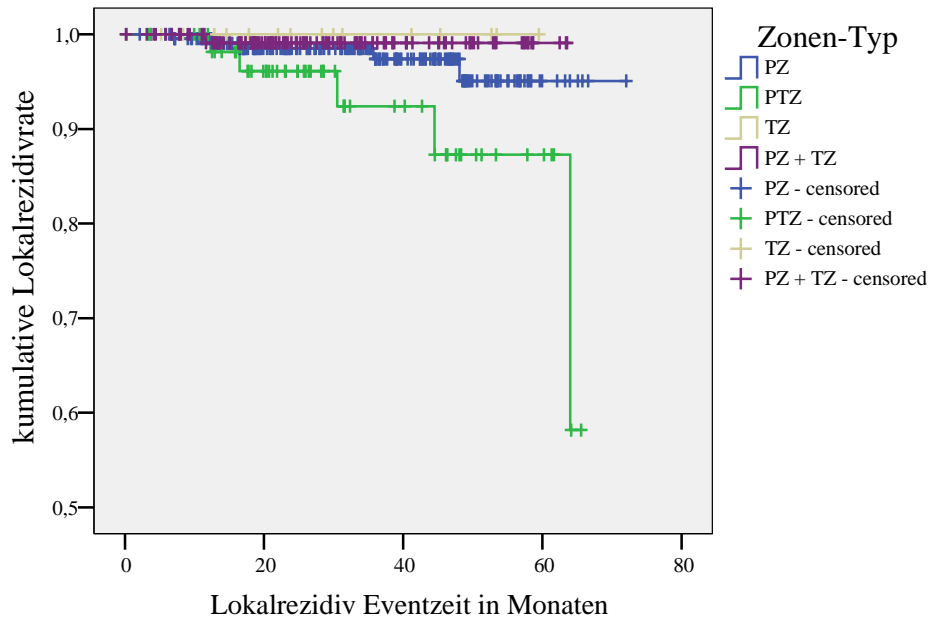


Faktor	PZ	PTZ	TZ
PTZ	1,09 (0,2971)		
TZ	2,72 (0,0988)	2,81 (0,0936)	
PZ + TZ	1,91 (0,1380)	3,54 (0,0598)	1,33 (0,2488)

2.2.8 Lokalrezidiv-freies Überleben / Zonentyp

In nachfolgender Grafik wird dargestellt, wie sich die kumulative Wahrscheinlichkeit, für das Auftreten eines Lokalrezidivs in Bezug auf die unterschiedlichen Zonentypen verhält.

Abb. 28: Lokalrezidiv-freies Überleben



Zonentyp	Patienten	Patienten mit Rezidiv	rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
PZ	227	5	222	97,8
PTZ	61	5	56	91,8
TZ	16	0	16	100
PZ + TZ	125	1	124	99,2

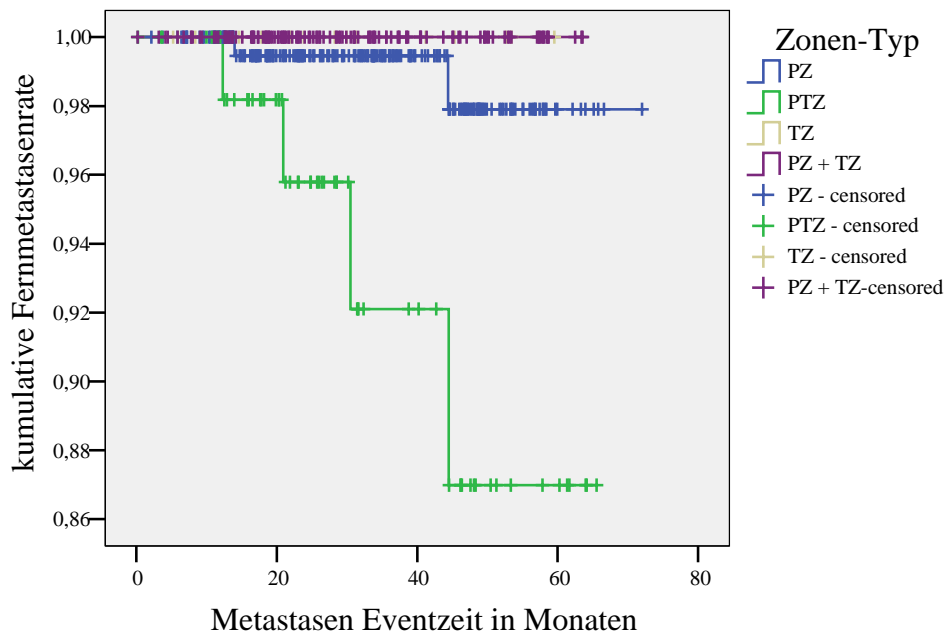
LogRank	PZ	PTZ	TZ
PTZ	0,04		
TZ	0,57	0,33	
PZ + TZ	0,36	0,033	0,73

Die graphische Darstellung und der Log-Rank-Test zeigen wiederum eine Sonderstellung des PTZ-Typs. Auch hier lässt sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Patienten mit diesem Zonentyp ablesen, ein Lokalrezidiv zu erleiden. Dies gilt jedoch im Gegensatz zum PSA-Rezidiv nicht für den Vergleich mit Patienten, die einen isolierten Befall der Transitionalzone aufweisen.

2.2.9 Metastasen-freies Überleben / Zonentyp

Ist oben dargestellter Zusammenhang für den PTZ-Zonentyp und die Prognose des Patienten auch auf die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung übertragbar? Nachfolgende Grafik und Tabellen zeigen auch hier eine höhere Signifikanz für den in der peripheren Zone entstehenden und in die transitionale Zone einwachsenden Tumor, Metastasen zu entwickeln, als für die Zonentypen PTZ und PZ+TZ. Wiederum ist kein signifikanter Unterschied zum Zonentyp TZ feststellbar.

Abb. 29: Metastasen-freies Überleben



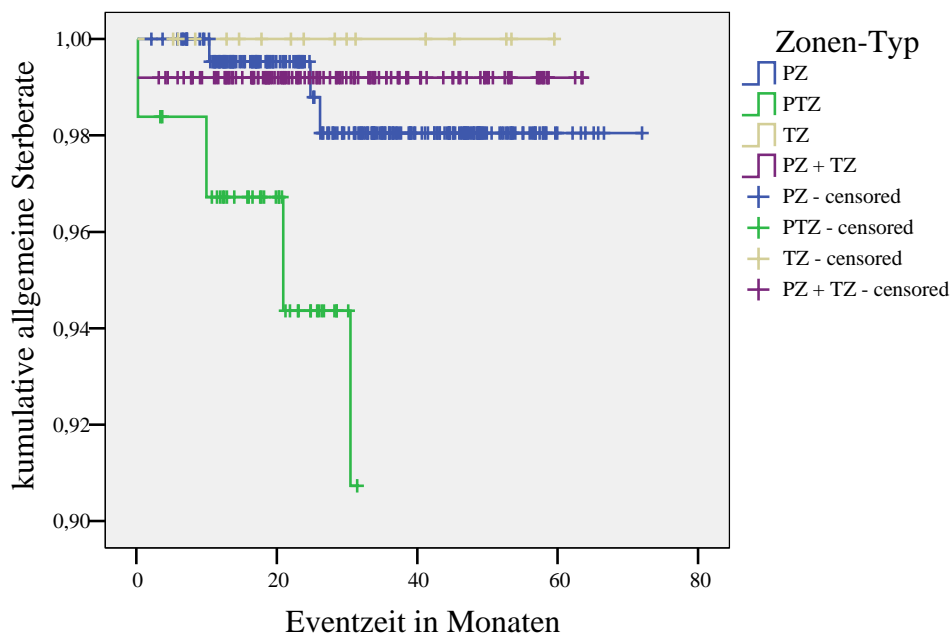
Zonentyp	Patienten	Patienten mit Metastasen	Metastasen-freie Patienten	Metastasen-freie Patienten in %
PZ	227	2	225	99,1
PTZ	62	4	58	93,5
TZ	16	0	16	100
PZ + TZ	125	0	125	100

LogRank	PZ	PTZ	TZ
PTZ	0,006		
TZ	0,72	0,33	
PZ + TZ	0,32	0,006	-

2.2.10 Tod / Zonentyp

Untersucht man nun die allgemeine Sterberate hinsichtlich der Zonentypen, ist wiederum eine verschlechterte Prognose für den Zonentyp A2 festzustellen. Von den zum Zeitpunkt der Erhebung verstorbenen Patienten wiesen mehr als die Hälfte eine zonale Tumorverteilung vom Typ A2 auf. Allerdings ist dieses Ergebnis aufgrund der geringern Fallzahl als wenig aussagekräftig einzuordnen.

Abb. 30: Allgemeines Überleben



Zonentyp	Patienten	verstorbene Patienten	nicht verstorbene Patienten	nicht verstorbene Patienten in %
PZ	228	3	225	98,68
PTZ	62	5	57	91,94
TZ	16	0	16	100
PZ + TZ	125	1	124	99,20

LogRank	PZ	PTZ	TZ
PTZ	0,003		
TZ	0,67	0,28	
PZ + TZ	0,71	0,009	0,72

2.2.11 Vergleich: Zonentyp PTZ und organüberschreitendes Tumorwachstum

Der Zonentyp PTZ zeigt für Tumorumfänge unter 5 cm³ eine konstant schlechtere Prognose für den Patienten auf. Dies bedeutet, dass ein Tumorüberschreiten der Zonengrenze zwischen peripherer und transistionaler Zone das Überleben des Patienten beeinflusst. Im Folgenden ist ein Vergleich der Karzinome der Kategorie PTZ mit jenen, welche eine Überschreitung der Prostatakapsel aufweisen (T-Stadium $\geq 3a$), hinsichtlich dem Auftreten von PSA-Rezidiven, Lymphknotenbefall, Lokalrezidiven und Metastasierung aufgezeigt.

Tabelle 39: Vergleich von Zonentyp PTZ mit pT-Stadium $\geq 3a$

	Zonentyp PTZ	pT-Stadium $\geq 3a$
gesamte Anzahl	68	140
pN1	8 11,8%	21 15,0%
PSA-Rezidive	15 22,1%	33 23,6%
Lokalrezidive	5 7,4%	7 5,0%
Metastasierung	4 5,9%	5 3,6%

Für die untersuchten Parameter zeigt sich eine ähnliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Progress. Allerdings muss erwähnt werden, dass in 43 Fällen eine Koinzidenz von Zonentyp PTZ und einer extraprostatatischen Tumorausbreitung vorliegt. Periphere Karzinome, welche ein Einwachsen in die Transitionalzone aufweisen, zeigen also in 2/3 der Fälle zudem ein Überschreiten der Prostatakapsel.

2.3 Univariate Analysen hinsichtlich PSA-Rezidiv-freiem Überleben: Log Rank Test

In der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche gewonnenen Parameter hinsichtlich ihrer Prognose für den Patienten untersucht. Die Progression des Tumors korreliert dabei mit allen pathologischen Parametern. Insbesondere der postoperative Gleason-Score, das postoperative Grading und das pT-Stadium zeigen eine sehr hohe Aussagekraft hinsichtlich des progressfreien Überlebens. Weiterhin folgen der präoperativ gewonnene Gleason-Score, der Status der Resektionsränder, das Karzinomvolumen sowie der Zonentyp des Karzinoms (vgl. Tab. 40).

Tabelle 40: Univariate Analyse (Log-Rank Test) aller Parameter/ progressfreies Überleben

• Alter (<60/>60)	p = 0,01
• PSA präop. (<4/4-10/>10)	p = 0,02
• DRE	p = 0,02
• Grading Stanze (G1+2/G3)	p = 0,009
• Gleason Score (<6/7/>8)	p = 0,0002
• PCvol (<5/>5)	p = 0,001
• Zonentyp	p = 0,007
• pN-Stadium	p = 0,002
• pT-Stadium (<2c/3a/>3b)	p = 0,000
• Grading postop. (G1+2/G3)	p = 0,000
• Gleason Score postop. (<6/7/>8)	p = 0,000
• R-Status	p = 0,0004

2.4 Multivariate Analyse: Cox-Regression

Da auf die Überlebenszeit verschiedene Faktoren zugleich einwirken, wird eine multivariate Analyse anhand eines Cox-Modells durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen bzw. Co-Varianten auf eine zu erklärende, abhängige Variable untersucht wird. Als abhängige Variable wird in der Analyse die Zeit verwendet, die bei den Patienten postoperativ bis zum Eintreten des Ereignisses „PSA-Rezidiv“ verstreicht, also bis zum Zeitpunkt der ersten Diagnose eines PSA-Wertes über 0,5 ng/ml.

Tab. 43: Cox-Regression: Auswertung der Fallverarbeitung

		absolute Anzahl	in Prozent
	PSA-Rezidiv	47	9,1
	Zensiert	329	63,9
	Insgesamt	376	73,0
	mit negativen Werten	138	26,8
	mit negativer Zeit	1	0,2
	zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	0
	insgesamt	139	27,0
insgesamt		515	100,0

Die einfließenden Co-Varianten sind die Anzahl der verwendeten Fälle, die Anzahl der Events sowie die Häufigkeitsverteilung innerhalb der gebildeten Kategorien. Diese sind in den Tabellen 41 und 42 aufgelistet.

Die Auswahl der unabhängigen Variablen erfolgte zum einen aufgrund ihrer klinischen Relevanz, zum anderen um zu prüfen, ob das Prostatakarzinomvolumen und der Zonentyp des Karzinoms wichtige Co-Varianten für die PSA-Rezidiv-Fallzeit, also für die postoperativ bis zum PSA-Rezidiv vergehende Zeit sind. In oben aufgeführten Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen sowie dem Zonentyp und speziellen prognostischen Faktoren. Zudem zeigte sich eine tendenziell bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit geringerem Tumolvolumen. Daher stellt sich die Frage, ob das Tumolvolumen bzw. der Zonentyp den gängigen bewiesenen

Prognosefaktoren hinsichtlich ihrer Aussagekraft ebenbürtig sind und somit zukünftig als eigenständige unabhängige Prognosefaktoren gewertet werden müssen.

Das Cox-Modell erlaubt zudem die Untersuchung derjenigen Prognosefaktoren, mit welchen man in der Lage ist, das prognostische Potential aller Co-Varianten auszuschöpfen. Welche dieser Variablen sind dabei lediglich abhängig von anderen Variablen und damit eventuell als Prognoseparameter zu vernachlässigen? Zur Beantwortung dieser Fragestellung wird die multivariate Analyse schrittweise durchgeführt, um mit jedem Schritt weitere Faktoren herauszufiltern und ein exakteres Ergebnis zu erhalten. Die Anzahl der Schritte wird dabei auf vier begrenzt.

Im ersten Schritt der Cox-Analyse wird mittels eines „Score-Tests“ für jede Co-Variante geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss ausübt. Diejenige Variable mit dem größten Wert im Chi-Quadrat-Test, bzw. dem kleinsten p-Wert, wird bei Signifikanz in das Modell aufgenommen. Dieses Procedere wird für vier Variable wiederholt. Die Anordnung der Co-Varianten in der endgültigen Cox-Tabelle (siehe Tab. 43) richtet sich dabei nicht nach der schrittweisen Aufnahme, sondern nach der Stärke ihrer prognostischen Aussagekraft.

Das Ergebnis der multivariaten Analyse zeigt die vier Variablen, welche auf die PSA-Rezidiv-Fallzeit den größten Einfluss haben. In das Cox-Modell wurde das pT-Stadium, das Alter, der Gleason-Score und der R-Status aufgenommen. In nachfolgender Tabelle 33 ist jeweils der für jeden Schritt der Cox-Regression neu aufgenommene Parameter fett gedruckt. Unter Schritt 4 lässt sich die Reihenfolge dieser unabhängigen Prognosefaktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Potenz auf die PSA-Rezidiv-Fallzeit ablesen. Die Co-Variante mit dem größten prognostischen Wert ist demnach das Alter, gefolgt vom pT-Stadium und dem Gleason-Score. Neben den genannten zeigt auch der R-Status einen signifikanten, wenn auch geringen prognostischen Aussagewert.

Die hier aufgeführten Parameter reichen aus, um das prognostische Potential der in Tabelle 42 aufgeführten Variablen auszuschöpfen. Da das Karzinomvolumen sowie der Zonentyp nicht in das Cox-Modell eingegangen sind, zeigt die Analyse eindeutig, dass das Tumolvolumen sowie die zonale Tumorverteilung in der Prostata für sich gesehen nicht als eigenständige unabhängige Prognosefaktoren gewertet werden können.

Tab. 44: Cox-Regression: Häufigkeitsverteilung innerhalb der Co-Varianten-Kategorien

Variable	Kategorie	absolute Anzahl
Alter	1	92
	2	284
PSA präoperativ	1	37
	2	182
	3	157
DRE	1	52
	2	324
PC-Vol.	1	275
	2	101
pN-Stadium	0	354
	1	22
pT-Stadium	1	262
	2	62
	3	52
Gleason-Score	1	186
	2	119
	3	71
R-Status	0	300
	1	76

Tab. 45: Multivariate Analyse: Cox-Regression

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	exp(B)	95% Konfidenzintervall für exp (B)		
							Untere	Obere	
Schritt 1	pT ≤ 2b		32,321	2	0,000				
	pT = 3a	1,187	0,379	9,820	1	0,002	3,277	1,560	6,884
	pT ≥ 3b	1,949	0,346	31,829	1	0,000	7,025	3,569	13,828
Schritt 2	Alter > 60	1,288	0,48	7,193	1	0,007	3,625	1,414	9,292
	pT ≤ 2b			34,582	2	0,000			
	pT = 3a	1,368	0,382	12,848	1	0,000	3,926	1,859	8,294
	pT ≥ 3b	2,009	0,347	33,495	1	0,000	7,454	3,775	14,718
Schritt 3	Alter > 60	1,206	0,483	6,248	1	0,012	3,341	1,279	8,603
	pT ≤ 2b			12,063	2	0,002			
	pT = 3a	0,994	0,401	6,162	1	0,013	2,703	1,233	5,926
	pT ≥ 3b	1,347	0,399	11,400	1	0,001	3,845	1,759	8,403
	Gleason Sc ≤6			8,648	2	0,013			
	GleasonSc=7	0,874	0,449	3,784	1	0,052	2,395	0,993	5,776
	GleasonSc≥8	1,395	0,476	8,579	1	0,003	4,035	1,587	10,264
Schritt 4	Alter > 60	1,214	0,485	6,265	1	0,012	3,365	1,301	8,703
	pT ≤ 2b			8,250	2	0,016			
	pT = 3a	0,84	0,406	4,270	1	0,039	2,315	1,044	5,134
	pT ≥ 3b	1,144	0,409	7,840	1	0,005	3,14	1,410	6,996
	Gleason Sc ≤6			8,347	2	0,015			
	Gleason Sc =7	0,907	0,449	4,076	1	0,043	2,467	1,027	5,971
	Gleason Sc ≥8	1,367	0,474	8,338	1	0,004	3,925	1,551	9,928
	R1-Status	0,687	0,316	4,733	1	0,030	1,987	1,070	3,690

D. Diskussion

1. Tumorzvolumen als Prognosefaktor

Die bereits vor einer therapeutischen Intervention abgeschätzte Prognose der Erkrankung per se ist für Patienten ebenso wichtig wie für den behandelnden Arzt. Schließlich dient sie der Therapiewahl und der Steuerung selbiger. Eine exakte Analyse präoperativer Tumorparameter ist hierfür erforderlich. Nach erfolgter radikaler Prostatektomie lassen sich anhand der Aufarbeitung des Präparates weitere Tumorcharakteristika und Prognosefaktoren ermitteln. Im Wesentlichen verlieren die prätherapeutisch abgeschätzten Parameter nach einer Operation an Bedeutung, da nun der Tumor direkt beurteilt werden kann.

Eine statistisch bewiesene Bedeutung für die Prognose des Prostatakarzinoms haben nach der Kategorisierung des „College of American Pathologists“ der PSA-Wert, das pathologische Stadium, das Malignitätsgrading sowie die Absetzungsrän der [16]. Weitere Faktoren, deren Bedeutung aufgrund gegensätzlicher Untersuchungsergebnisse unklar ist, sind der Volumenanteil an Tumorgewebe bei Nadelbiopsien, das Tumorzvolumen nach radikaler Prostatektomie sowie die Art des histologischen Tumor-Subtyps. Hinzu kommen aus pathologischer Sicht noch weitere bisher kaum erforschte Faktoren, wie die Infiltration der Perineuralscheiden, der Befall von Lymphknoten durch Mikrometastasen sowie unter anderem die neuroendokrine Differenzierung des Tumorgewebes.

Die Bedeutung des Karzinomvolumens als Prognoseindikator wird dabei kontrovers diskutiert. Stamey et al. [90] sowie McNeal et al. [61] konnten einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf die Prognose nachweisen, da enge Korrelationen zu prognostisch wichtigen TNM-Merkmalen sowie zu Rezidiv- und Überlebensrate der Patienten nachgewiesen wurden. Bestätigt wurde dies durch die Arbeit von Humphrey und Walther [41]. Das Konzept wurde jedoch in den folgenden Jahren verlassen, da keine Standardisierung der Volumenbestimmung erzielt wurde. Zudem benötigt die exakte Bestimmung einen relativ hohen Arbeitsaufwand. Darüber hinaus wurde durch weitere Studien [26, 72] nachgewiesen, dass das PC-Volumen doch keinen unabhängigen prädiktiven Wert darstellt, wenn der TNM-Status am Operationspräparat bekannt ist. Diese Studien stammen aus den Jahren 1993/1994, wobei Patientendaten aus den Jahren 1982-1992 herangezogen wurden. In den letzten Jahren hat sich jedoch eine Verschiebung des klinischen Stadiums für den Zeitpunkt der Diagnosestellung ergeben. Durch die Einführung der PSA-Messung werden Prostatakarzinome häufiger in einem nicht tastbaren Stadium erfasst, was zugleich ein

niedrigeres pathologisches Stadium und eine geringere Anzahl an organüberschreitenden Tumoren bedeutet [87]. Daher scheint eine erneute Überprüfung der Bedeutung des Tumolvolumens als unabhängigen Prognosefaktor nach radikaler Prostatektomie sinnvoll.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 515 Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum zwischen November 1996 bis Juli 2001 in der urologischen Klinik in Planegg bei München einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben. Mit 80% wies dabei ein Großteil der Patienten mit einem pT-Stadium < 3a einen organbegrenzten Tumor auf (siehe Tab. 16, S.57). Der postoperative Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis Juni 2002, wobei der durchschnittliche Beobachtungszeitraum aller Patienten ca. 36 Monate beträgt.

Unsere Daten zeigen eine gute Korrelation zwischen dem Tumolvolumen und pathologischem Stadium, wobei aber eine breite Streuung der Tumorumfänge in den unterschiedlichen Stadien besteht. Ebenso lässt sich ein Zusammenhang mit Gleason-Score und präoperativem PSA-Wert nachweisen. Dies unterstreicht die notwendige Re-Evaluation des Einflusses des Tumolvolumens auf die Prognose des Patienten.

In unserer univariaten Analyse der Daten zeigte das Tumolvolumen eine hohe Bedeutung für die Prognose des Patienten ($p= 0,001$). Dies bestätigt die Ergebnisse von Ohori et al [72]. Aufgrund des engen Zusammenhangs mit pathologischem Stadium und Gleason-Grad, reflektiert das Karzinomvolumen in hohem Maße die Rezidivrate. Bei insgesamt 54 Patienten (12,5%) konnte innerhalb dieses Zeitraums ein PSA-Progress nachgewiesen werden. Das durchschnittliche Tumolvolumen der Patienten mit PSA-Progress liegt mit $5,89 \text{ cm}^3$ höher, als das bei Patienten ohne Progress ($3,86 \text{ cm}^3$).

Um einen geeigneten cut-off-Wert für eine Einteilung des Progress-Risikos der Patienten entsprechend dem Tumolvolumen zu erhalten, wurden Volumenkategorien gebildet und nach ihrer Signifikanz untersucht. Dabei war ein cut-off-Wert von 5 cm^3 aussagekräftiger als die übrigen untersuchten Werte (1 cm^3 , 2 cm^3 , 3 cm^3 , $3,5 \text{ cm}^3$, 4 cm^3 , 6 cm^3). Patienten mit einem Tumolvolumen über 5 cm^3 haben eine Wahrscheinlichkeit von 21,5% ein Rezidiv zu entwickeln. Von den 23 Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums ein PSA-Rezidiv aufwiesen, wurde bei 6 Patienten ein Lokalrezidiv nachgewiesen, von welchen wiederum 4 Patienten Metastasen entwickelten. Ein Patient entwickelte Metastasen ohne ein Lokalrezidiv. Die geringen Fallzahlen für diese Ereignisse lassen sich durch das langsame Wachstum des Prostatakarzinoms erklären. Die durchschnittliche Zeit nach der Operation bis zum Anstieg des PSA-Werts beträgt nach Angaben der aktuellen Leitlinien der DGU ungefähr 5 Jahre. Im Durchschnitt treten Lokalrezidive nach ca. 8 Jahren auf. Daher ist der hier angesetzte postoperative Beobachtungszeitraum für eine definitive Aussage bezüglich des Auftretens von

Lokalrezidiven, Metastasen sowie dem Überleben als sehr knapp anzusehen und bedarf daher weiterer nachfolgender Untersuchungen.

McNeal et al. zeigten, dass kein Patient mit einem Tumolvolumen unter 3 cm³ Lymphknotenmetastasen entwickelte, wohingegen bei 18% der Patienten mit einem Karzinomvolumen über 3 cm³ eine Ausbreitung des Tumors in die regionalen Lymphknoten vorlag [54]. In unserem Patientengut zeigte sich bei 23 von 515 Patienten (4,5%) ein positiver Lymphknotenbefall, wobei lediglich bei einem Patienten mit einem Karzinomvolumen unter 3 cm³ Lymphknoten befallen waren. Patienten mit höheren Tumorumfängen (>3cm³) wiesen in 9,6% eine Lymphknotenmetastasierung auf. Auch diese Zahlen stellen nur eine momentane Bestandsaufnahme zum Zeitpunkt der Datenerhebung dar. So ist lediglich bei sieben dieser 23 Patienten aktuell bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 28 Monate ein PSA-Rezidiv nachweisbar, lediglich bei einem eine weitergehende Metastasierung, wobei alle zum Zeitpunkt der Erhebung noch am Leben waren.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumolvolumen mit einem cut-off-Wert von 5 cm³ und dem PSA-Rezidiv-freien Überleben, dem Lokalrezidiv-freien Überleben, dem Metastasen-freien Überleben sowie dem generelle Überleben der Patienten festgestellt werden. Allerdings gelten diese Zahlen nur für ein Patientengut, welches organüberschreitendes Tumorwachstum mit einbezieht. Die Gültigkeit dieser Aussagen lässt sich nicht auf organbegrenzt Tumoren bzw. Tumoren mit niedrigem Gleason-Grad übertragen, wie erst kürzlich nachgewiesen wurde [44].

Die multivariate Analyse der vorliegenden Daten zeigt, dass das Tumolvolumen kein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben des Patienten ist. Als wesentliche Faktoren stellten sich erwartungsgemäß das pathologische Stadium sowie der Gleason-Grad heraus. Auch das Alter des Patienten und der Status der Absetzungsränder liefern eine für die Prognose des Patienten wichtige Information, welche unabhängig voneinander sind. Ist nun der Gleason-Score sowie das pathologische Stadium des Tumors bekannt, liefert das Karzinomvolumen keine zusätzliche prognostische Information, obwohl es für sich genommen einen Prognosefaktor darstellt.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem von Stamey [90], der das Tumolvolumen als unabhängigen Prognoseparameter identifizierte. Mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist der mit im Schnitt 60 Monaten längere postoperative Beobachtungszeitraum (hier 36 Monate) und die unterschiedlich gehandhabte Nachsorge der Patienten. Die methodische Aufarbeitung der Präparate, die Volumenbestimmung sowie das verwendete Patientengut sind allerdings sehr ähnlich.

Unsere Ergebnisse bestätigt die Studie von Epstein et al [26]. Bereits 1993 wurde dabei gezeigt, dass durch Gleason-Score, pT-Stadium und Resektionsränder eine eventuelle Progression vorhersagbar wird. Allerdings wurden in diese Studie lediglich organbegrenzte Tumoren aufgenommen.

Die vorliegende Arbeit grenzt sich jedoch zum Verfahren der Prostatakarzinomvolumen-Bestimmung nach dem Stanford-Protokoll gravierend ab. McNeal betrachtet es dabei als ausreichend, für die Abschätzung der prognostischen Aussagekraft das sogenannte Index-Tumorvolumen zu verwenden. Hierfür wird lediglich der größte Karzinomherd in die Kalkulation aufgenommen, alle übrigen Tumor-Foci bleiben unberücksichtigt. Hintergrund dafür ist die Annahme, dass Zweitkarzinome höchst selten klinisch relevant werden. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Arbeit jeder einzelne Karzinomherd bestimmt und in die Berechnung des Prostatakarzinomvolumens aufgenommen. Ausschlaggebend für die Entscheidung zu diesem Vorgehen war zunächst die Tatsache, dass das Prostatakarzinom in der Mehrzahl der Fälle multifokal auftritt [27]. Außerdem konnte durch Noguchi nachgewiesen werden, dass sich lediglich 39% der Prostatakarzinome aus einem vorherrschenden Karzinomherd und Zweittumoren mit einer Größe unter $0,5 \text{ cm}^3$ zusammensetzen; dieser Grenzwert wird als Limitierung für potentiell insignifikante Karzinome angesehen. Darüber hinaus scheint eine eindeutige Identifizierung des größten Tumorherdes nicht immer möglich. Die Auswertung der Herde nach der Größe des Durchmessers in den Großflächenschnitten mag in der Mehrzahl der Fälle auch zum größten Tumorherd führen. Die eindeutige Identifizierung von Tumorfoci, welche in einer anderen Ebene als in der Waagrechten ihre größte Ausdehnung besitzen und das größte Volumen haben, ist durch eine einfache Abschätzung über den Herddurchmesser in den einzelnen Großflächenschnitten sicher nicht möglich. Unterstreichend ist dabei eine Arbeit von McNeal, in welcher das Wachstum der Karzinomherde als anfänglich transversal und später als vertikal beschrieben wird [59]. Dies bestätigt die hier angewandte Vorgehensweise.

Die akkurate Bestimmung des Tumorvolumens ist technisch anspruchsvoll und zeitintensiv. Hierzu ist eine Gesamtaufbereitung der Prostatektomie-Präparate notwendig, welche durch entsprechend erfahrene Pathologen durchgeführt werden sollte. Bildverarbeitung und morphometrische Analysen sind zudem kostspielig. Daher wurden einfachere Methoden beschrieben, die Präparate zu untersuchen und das Tumorvolumen abzuschätzen [86]. Nichtsdestotrotz wurde gezeigt, dass das Prostatakarzinom ein Mosaik aus unterschiedlichen multifokalen und unabhängigen Elementen darstellt. Daher kann die Analyse des Tumorvolumens keine biologische oder prognostische Information für den Untersucher

ergeben. Die Erkrankung kann trotz geringen Tumorumens und niedriger histologischer Differenzierung invasives Potential besitzen [62].

Während das Karzinomvolumen eine wichtige biologische Kenngröße des Prostatakarzinoms ist, ist seine klinische Relevanz, nicht zuletzt aufgrund der zeit- und arbeitsintensiven exakten Evaluation des Tumorumens, sehr begrenzt. Die in der vorliegenden Arbeit bestimmten Tumorumina lassen keinen Schluss auf die individuelle Prognose der Patienten sowie eine eventuelle adjuvante Therapie zu. Prognosefaktoren, welche lokale oder systemische Progression vorhersagen, sind lediglich unter der Voraussetzungen brauchbar, dass seine Sensitivität, Spezifität sowie negative und positive Vorhersagbarkeit hoch genug sind, um die Patienten in Risikogruppen einzuteilen und sie einer entsprechenden adjuvanten Therapie zuzuführen. Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erscheint damit eine exakte Bestimmung des Tumorumens zur alleinigen Prognosedeutung nicht notwendig.

2. Zonentyp als Prognosefaktor

Bereits 1968 wurde von McNeal die weiterhin aktuelle glanduläre Architektur der Prostata beschrieben [57]. Diese wird der Besonderheit der Prostata im Vergleich zu anderen Drüsen des menschlichen Körpers gerecht. Seitdem erfolgt die Einteilung der Vorsteherdrüse in drei unterschiedliche anatomische Zonen (siehe Kapitel 2.3.6). Die periphere Zone ist von diesen der häufigste Entstehungsort des Prostatakarzinoms. Dort gelegene Tumoren werden im Gegensatz zu Tumoren der Transitionalzone aufgrund ihrer Nähe zum Rektum häufig durch eine digital rektale Untersuchung und Prostatabiopsie entdeckt. In der Zeit vor der Entdeckung des PSA-Wertes wurden transitional gelegene Prostatakarzinome hauptsächlich inzidentell entdeckt, also zufällig durch eine transurethrale Resektion im Rahmen der Behandlung einer „benignen Prostatahyperplasie“. In der Zwischenzeit entwickelte sich die PSA-Testung zum wesentlichsten Indikator eines Karzinoms. Entsprechend kürzlich veröffentlichter Daten werden 70% aller Prostatakarzinome im Stadium T1c diagnostiziert [76]. Bemerkenswert ist dabei, dass dies zu 25% in der Transitionalzone gelegene Tumoren sind, welche trotz höheren präoperativen PSA-Werten eine bessere Prognose aufweisen als periphere Karzinome [91]. Nichtsdestotrotz wird in der überwiegenden Mehrheit der pathologischen Institute der Zonentyp des Prostatakarzinoms nicht ausgewertet. Es stellt sich also die Frage, ob die zonale Verteilung der Tumoren über die Informationen von Tumorstadium, Gleason-Score und Status der Resektionsränder hinaus eine wesentliche zusätzliche Information für die Prognose des Patienten liefert, und damit ein unabhängiger Prognosefaktor ist.

McNeal beschrieb die Tumorausbreitung in der Prostata als eine nicht zufällige Interaktion zwischen den Tumorzellen einerseits und den Stromazellen des Organs andererseits, welche vorhersagbaren Mustern folgt [60]. Ein Charakteristikum des Prostatakarzinoms ist z.B. die Ausbreitung entlang der Perineuralscheiden, also entlang den Nerven, welche vertikal in Richtung lateraler Prostatabasis verlaufen. Es wurde gezeigt, dass diese Nerven als Leitstrukturen für die Ausbreitung des Karzinoms dienen und ihnen den Weg durch die laterobasale Prostatakapsel bahnen. Ein weiteres Merkmal der Tumoren scheint die Ausbreitung entlang von Kapselstrukturen zu sein, ohne diese zunächst zu durchbrechen, wie z.B. die für Karzinome der peripheren Zone nachgewiesene Ausbreitung entlang der äußeren Prostatakapsel [59]. McNeal konnte im Rahmen dieser Studie außerdem bestimmte Muster beschreiben, nach welchen das Tumorwachstum entlang der intraprostatistischen Zonengrenzen

erfolgt. Erst bei fortgeschrittener Tumorgöße wird dabei ein Durchbrechen der Zonengrenzen beobachtet.

Aufgrund der Komplexität der Tumorausbreitung scheint eine Einteilung der zonalen Verteilung des Prostatakarzinoms in zwei Kategorien als zu wenig aussagekräftig. In der vorliegenden Arbeit wurden vier Zonentypen zugrunde gelegt (siehe Kapitel Ergebnisse 1.2.2). Mit dieser Einteilung kann die Frage geklärt werden, ob die Tumorausbreitung innerhalb der prostatistischen Zonengrenzen (Grenze der Transitionalzone) mit der Tumorausbreitung über die prostatistischen Organgrenzen (pT3-Tumoren) hinaus vergleichbar ist.

Im vorliegenden Patientengut weisen 230 der 515 Fälle ein Karzinom der peripheren Zone auf, 16 Fälle einen isolierten Befall der Transitionalzone. 127 Prostatae zeigen einen isolierten Befall von peripherer und transitionaler Zone, während 62 Prostatae einen übergreifenden, gleichzeitigen Befall der Peripheren- und Transitionalzone (PTZ) aufweisen (siehe Tab. 11, S. 52). Es wird ersichtlich, dass die Tumoren der Kategorie PTZ durchschnittlich die größten Volumina aufweisen. Zudem kann für diese Gruppe im Vergleich eine schlechtere Differenzierung und ein fortgeschritteneres T-Stadium festgestellt werden. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung sowie eines PSA-Rezidivs scheint bei diesem Zonentyp erhöht zu sein. Erstaunlich ist dabei die Unabhängigkeit dieser schlechten prognostischen Aussagekraft der PTZ-Tumoren vom Tumorzellen.

Die univariate Analyse in der vorliegenden Arbeit zeigt, dass der Zonentyp des Prostatakarzinoms ein signifikanter Parameter für die Tumorprogression nach radikaler Prostatektomie ist. Insbesondere der Typ PTZ stellt sich im Vergleich zu den übrigen Zonentypen hinsichtlich PSA-Rezidiv-freien Überlebens, Lokalrezidiv-freien Überlebens und Metastasen-freien Überlebens als signifikant ungünstiger heraus. Das Durchwachsen von Tumorzellen durch die innere Barriere zwischen P- und T-Zone verschlechtert die Prognose des Patienten. Vergleicht man das Überschreiten der intraprostatistischen Zonengrenzen mit dem Überschreiten der Prostatakapsel, so lassen sich Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Prognose feststellen. Sollte diese Tatsache eventuell dazu führen, adjuvante Behandlungsschemata für PTZ-Tumore denen organüberschreitender Tumore anzugleichen? Die Hintergründe für diese Auffälligkeit sowie die sich aufwerfenden Fragen bleiben in dieser Arbeit unbeantwortet und bedürfen weiterer Untersuchungen.

McNeal et al zeigten, dass das Durchbrechen der Prostatakapsel durch das Karzinom, also ein extraprostatistischer Tumorbefall, abhängig ist vom Tumorzellen. Ab einem Tumorzellen von 4 cm³ wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Kapseldurchbruchs ermittelt [59]. Die

vorliegenden Zonentypen wurden auf ihre Abhängigkeit vom Tumorzvolumen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass der Zonentyp PTZ bei einem vorliegenden Tumorzvolumen zwischen 1 cm³ und 5 cm³ eine höhere PSA-Rezidivrate aufweist als die anderen Zonentypen. Insbesondere waren die Tumorprogressraten im Falle eines intraprostatatischen Zonendurchbruchs (PTZ) signifikant höher als bei isolierten P- und T-Zonenbefall.

Die multivariate Analyse der vorliegenden Daten zeigt allerdings, dass der Zonentyp kein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben des Patienten ist. Als wesentliche Faktoren stellten sich das pathologische Tumorstadium sowie der Gleason-Score heraus. Auch das Alter des Patienten und der Status der Absetzungsränder liefern eine für die Prognose des Patienten wichtige Information, welche unabhängig voneinander sind. Ist der Gleason-Score sowie das pathologische Stadium des Tumors bekannt, liefert der Zonentyp, ebenso wie das Karzinomvolumen keine zusätzliche prognostische Information, obwohl es für sich genommen einen signifikanten Prognosefaktor darstellt.

E. Zusammenfassung

Viele Autoren haben das zonale Wachstumsmuster und das Tumolvolumen des Prostatakarzinoms als signifikante Prognosefaktoren für den Tumorprogress nach radikaler Prostatektomie definiert. Das in der peripheren Zone gelegene Karzinom ist, wegen seiner erhöhten Aggressivität und Bereitschaft äußere Organgrenzen zu überschreiten, mit einer ungünstigen Prognose behaftet. Inwieweit sich auch ein Überschreiten innerer Organbarrieren auf das progressionsfreie Überleben auswirkt wurde in dieser Studie anhand eines großen Patientenkollektives untersucht. Zudem prüften wir die Wertigkeit des Gesamttumolvolumens als Prognoseparameter für einen Tumorprogreß nach radikaler Prostatektomie.

515 Prostatektomiepräparate aus den Jahren 1996 – 2001 wurden entsprechend dem Stanford Protokoll in Großflächenschnitten aufgearbeitet um die zonale Verteilung und Ausbreitung des Prostatakarzinoms sowie dessen Volumen zu bestimmen. Mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Analyse untersuchten wir die PSA- und Lokalrezidivraten, sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen für den jeweiligen Zonentyp sowie für verschiedene Tumorumfänge. Mit Hilfe des Log-Rank Tests, sowie der Cox-Regressions-Analyse erstellten wir eine uni- und multivariate Analyse. Unsere Ergebnisse belegen, dass die periphere Zone der Prostata insgesamt am häufigsten tumorbefallen ist. Isolierte Karzinome der Transitionalzone kommen am seltensten vor, haben jedoch die beste Prognose.

Der gleichzeitig übergreifende Tumorbefall der peripheren- und transitionalen Zone zeigt in der deskriptiven Analyse die häufigsten PSA-Rezidive und in der Kaplan-Meier-Analyse die signifikant höchste PSA-Rezidivrate. Dieser signifikante Unterschied besteht unabhängig vom Prostatakarzinomvolumen (bis 5 cm³). Ähnliche Tendenzen lassen sich für die Ausbildung eines Lokalrezidivs und von Fernmetastasen nachweisen. Zusätzlich zeigen Karzinome dieses Zonentyps einen signifikant schlechteren Differenzierungsgrad sowie höhere pT-Stadien als die Vergleichstypen. Vergleicht man das Patientenkollektiv mit einem nachgewiesenem zonenüberschreitenden intraprostatistischem Tumorwachstum mit denjenigen die ein extraprostatistisches Tumorausbreitung (pT>3a) aufweisen, zeigt sich eine ähnlich ungünstige Prognose.

In der uni- und multivariaten Analyse stellt der Zonentyp eine signifikante, wenn auch nicht unabhängige Variable zur Vorhersage eines Tumorprogresses dar.

Dieses Ergebnis wurde auch für das Tumolvolumen als Prognoseparameter erzielt. Es stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Karzinomvolumen und der Entwicklung

von PSA- und Lokalrezidiven, sowie der Entstehung von Metastasen heraus. Ist allerdings der TNM-Status sowie der Differenzierungsgrad des Karzinoms bekannt, so liefert das Tumolvolumen keine zusätzliche Information hinsichtlich der Überlebensprognose des Patienten. Darüber hinaus stellt die akkurate Tumor-Volumetrie, wie sie in dieser Arbeit angewandt wurde, einen sehr zeit- und arbeitsaufwendigen Vorgang dar, der im klinischen Alltag wohl keine routinemäßige Anwendung finden wird. In wie weit das ähnliche Progressionsverhalten von PTZ und pT3-Tumoren eine Angleichung adjuvanter Behandlungsschemata fordert sollte noch in weiteren Studien geprüft werden.

Zusammenfassend kann man aus der vorliegenden Arbeit folgende Erkenntnisse gewinnen:

1. Der Zonentyp PTZ ist für sich genommen ein ungünstiger Prognosefaktor für den Patienten. Dies gilt unabhängig vom Prostatakarzinomvolumen. Insbesondere im Vergleich mit Karzinomen des Zonentyps PZ+TZ konnte dies nachgewiesen werden. Damit ist nicht nur die Lokalisation des Tumors in der Prostata von entscheidender Bedeutung, sondern auch der eventuelle Zonendurchbruch des Karzinoms.
2. Tumoren des Zonentyps PTZ erreichen ein ähnlich schlechtes Ergebnis hinsichtlich der Prognose wie Karzinome mit pathologischem Stadium pT3. Die Frage, ob dafür der Gleason-Score oder das hohe pT-Stadium dieser Tumoren ausschlaggebend ist, sollte in weiteren Studien geprüft werden.
3. Zonentyp und Prostatakarzinomvolumen sind statistisch nicht unabhängige Faktoren für die Prognose der Erkrankung.

F. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Klassifikation der Prostatakarzinome nach Helpap

Tab.2: Altersspezifische "Normwerte" für Serum-PSA

Tab.3: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 2003)

Tab.4: Reihenfolge der einzelnen Dehydrierungsschritte

Tab.5: Zusammenfassung alle erhobener Parameter

Tab.6: Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt in Jahren

Tab.7: Häufigkeit der PSA-Werte nach Kategorien

Tab.8: Häufigkeitsverteilung der DRU-Befunde

Tab.9: Häufigkeitsverteilung des klinischen T-Stadiums

Tab.10: Gesamt-Karzinomvolumen, intra- und extraprost. gelegener Anteil

Tab.11: Zonentypen

Tab.12: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums

Tab.13: Häufigkeitsverteilung der Infiltration von Samenblasen bzw. Nachbarorganen

Tab.14: Häufigkeitsverteilung R-Status

Tab.15: Häufigkeitsverteilung pN-Stadium

Tab.16: Aufschlüsselung des Tumolvolumens nach WHO-Grading

Tab.17: Häufigkeitsverteilung kategorisierter Malignitätsgrade nach Gleason

Tab.18: Darstellung des Tumolvolumens bezüglich der Metastasierung

Tab.19: Durchschnittliches Tumolvolumen je Operationsjahr

Tab.20: Karzinomvolumen und präoperativer PSA-Wert

Tab.21: Tumolvolumen und pT-Stadium

Tab.22: Karzinomvolumen aufgeschlüsselt nach pT-Stadium

Tab.23: Tumolvolumen/ Samenblaseninfiltration bzw. Infiltration von Nachbarorganen

Tab.24: Tumolvolumen und Gleason-Score

Tab.25: Karzinomvolumen aufgeschlüsselt nach postop. Gleason-Score

Tab.26: Aufschlüsselung des Tumolvolumens nach R-Status

Tab.27: Darstellung des Tumolvolumens nach PSA-Rezidiven

Tab.28: Zonentypen nach Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt

Tab.29: Zonentyp nach Gleason-Score aufgeschlüsselt

Tab.30: Kategorisierter Zonentyp nach Gleason-Score aufgeschlüsselt

Tab.31: Zonentyp nach Grading aufgeschlüsselt

Tab.32: Kategorisierter Zonentyp nach Gleason-Score aufgeschlüsselt

Tab.33: Zonentyp nach pT-Stadium aufgeschlüsselt

Tab.34: Kategorisierter Zonentyp nach pT-Stadium aufgeschlüsselt

Tab.35: Kategorisierter Zonentyp nach N-Status aufgeschlüsselt

Tab.36: Kategorisierter Zonentyp nach PSA-Rezidiven aufgeschlüsselt

Tab.37: Zonentyp nach Lokalrezidiven aufgeschlüsselt

Tab.38: Zonentypen stratifiziert nach dem Tumolvolumen

Tab.39: Vergleich von Zonentyp PTZ mit pT-Stadium $\geq 3a$

Tab.40: Univariate Analyse (Log-Rank Test) aller Parameter/ progressfreies Überleben

Tab.41: Cox-Regression: Auswertung der Fallverarbeitung

Tab.42: Cox-Regression: Häufigkeitsverteilung innerhalb der Co-Varianten-Kategorien

Tab.43: Multivariate Analyse: Cox-Regression

G. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zonale Gliederung der Prostata nach McNeal

Abb. 2: Markierter Großflächenschnitt der Prostata

Abb. 3: Altersverteilung der Patienten

Abb. 4: Großflächenschnitte der vier Zonentypen

Abb. 5: Prostatakarzinomvolumen nach Jahr der Operation

Abb. 6: Prostatakarzinomvolumen und präoperativer PSA-Wert

Abb. 7: Prostatakarzinomvolumen nach DRU-Befund aufgeschlüsselt

Abb. 8: Prostatakarzinomvolumen nach TRUS aufgeschlüsselt

Abb. 9: Prostatakarzinomvolumen nach pT-Stadien aufgeschlüsselt

Abb. 10: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach postoperativem Gleason-Score

Abb. 11: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach R-Status

Abb. 12: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach PSA-Rezidiv

Abb. 13: Prostatakarzinomvolumen aufgeschlüsselt nach Zonentyp

Abb. 14: Zonentyp und Gleason-Score

Abb. 15: PSA-Rezidiv-freies Überleben

Abb. 16: Lokalrezidiv-freies Überleben

Abb. 17: Fernmetastasen-freies Überleben

Abb. 18: Allgemeines Überleben

Abb. 19: Speziell PC-bedingtes Versterben/ Überleben

Abb. 20: PSA-Rezidiv-freies Überleben

Abb. 21: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 1cm³

Abb. 22: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 2cm³

Abb. 23: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 3cm³

Abb. 24: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 3,5 cm³

Abb. 25: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 4cm³

Abb. 26: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 5cm³

Abb. 27: PSA-Rezidiv-freies Überleben / Zonentyp / PC-Volumen 6cm³

Abb. 28: Lokalrezidiv-freies Überleben

Abb. 29: Metastasen-freies Überleben

Abb. 30: Allgemeines Überleben

H. Literaturverzeichnis

1. **Adolphs HD** (1991)
Screening-Diagnostik und Ausschlussdiagnostik urologischer Tumoren
Prostatakarzinom - rektale Palpation mit hoher Sensitivität
Therapiewoche 41, 12: 735-740
2. **Altwein JE, Rübber H** (2001)
Prostatakarzinom
In Rübber H: Uroonkologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 3: 169-360
3. **Ayala AG, Ro YG, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ** (1989)
The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment
of the prostatic carcinoma
Am J Surg Pathol 13: 21- 27
4. **Bartels H, Brüggeboes B, Glaser F** (1992)
Prostatakarzinom. Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie
Dtsch Arztebl 89, 11: 906-912
5. **Beduschi M, Oesterling J** (1997)
Prostate-specific antigen density
Urol Clin North Am 24(2): 323-332
6. **Bichler KH**
Prostatakarzinom
In: Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung
Programmed Verlag Frankfurt; Jahrgang 18, Supplement 1/93; 9-19
7. **Boring CC, Squires TS, Tong T** (1992)
Cancer statistics, 1992
Cancer 42: 19-39

8. **Burke HB, Henson DE (1993)**
Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system
Cancer 72: 3131-3135
9. **Cardinez CJ, Wingo PA, Landis SH, Greenlee RT, Ries LA, Anderson RN, Thun MJ (2003)**
Long-Term Trends in Cancer Mortality in the United States 1930-1998
Cancer 97(12 Suppl): 3240-41
10. **Carter H, Pearson J (1997)**
Prostate-specific-antigen velocity and repeated measures of PSA
Urol Clin North Am 24: 333-338
11. **Catalona WJ (1994)**
Screening for prostate cancer
Lancet 343(8910): 1437
12. **Catalona WJ (1997)**
Screening for prostate cancer - early screening is important despite lack of data from trials
BMJ 315(7101): 187
13. **Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK (1997)**
Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements
JAMA 277(18): 1452-1455
14. **Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI (2001)**
Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect higher number of potentially insignificant tumors?
J Urol 166(6): 2181-2184

15. **Clegg EJ (1956)**
The vascular arrangement within the prostate gland
Br J Urol 28: 428- 435
16. **College of American Pathologists (2000)**
Consensus Statement 1999: Prognostic factors in Prostate Cancer
Arch Pathol Lab Med 124: 995-1000
17. **Deger S, Stolzenburg JU, Wolfgang D, Loening S (2004)**
Laparoskopische radikale Prostatektomie
Dtsch Arztebl 101(30): A 2123-2124
18. **DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI (2003)**
Pathological and molecular aspects of prostate cancer
Lancet 361: 955-964
19. **Demers RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY (1994)**
Increasing incidence of cancer of the prostate
Arch Intern Med 154: 1211-1216
20. **Dhom G, Bonkhoff H (1992)**
Epidemiologische und morphologische Aspekte des Prostatakarzinoms.
In: Endokrine Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms
Jakse G, Wolff JM (Hrsg.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 3-16
21. **Dhom G (1981)**
Pathologie des Prostatakarzinoms.
Verh Dtsch Ges Urol 32: 9-16

22. **Djavan B**, Moul JW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V (2003)
PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millenium.
Eur Urol 43: 12-27
23. **Egevad L**, Norberg M, Mattson S et al (1998)
Estimation of prostate cancer volume by multiple core biopsies before radical prostatectomy
Urology 52: 653-658
24. **Ellis WJ**, Brawer MK (1995)
Repeat prostate needle biopsy: who needs it?
J Urol 153: 1496-1498
25. **Ellis WJ**, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK (1994)
Diagnosis of prostatic carcinoma the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography
J Urol 152: 1520-25
26. **pstein JI**, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC (1993)
Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinoma of the prostate with 5 years of follow-up
J Urol 149: 1487-1481
27. **Evans CP** (2002)
Follow-up surveillance strategies for genitourinary malignancies
Cancer 94: 2892-2905
28. **Faul P** (1991)
Die klinische Bedeutung der transrektalen Feinnadelbiopsie und zytologischen Diagnostik des Prostatakarzinoms
In: Ackermann R, Altwein Je, Faul P (Hrsg.) Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

29. **Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ (1995)**
A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer
JAMA 273: 289-294

30. **Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Group (1974)**
Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma and combined histological grading and clinical staging
J Urol 11: 58-64

31. **Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, et al (1991)**
A comparison of the morphologic features of cancers arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate
J Urol 146: 1069-1076

32. **Haese A, Graefen M, Palisaar J, Huland E, Huland H (2003)**
Serummarker in der Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms
Urologe [A] 9: 1172-1178

33. **Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS (1999)**
Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer - part I
J Natl Cancer Inst 91(12): 1017-24

34. **Harada M, Mostofi FK, Corle FK, Byar DP Trump BF (1977)**
Preliminary studies of histological prognosis in cancer of the prostate
Cancer Treat Rep 61: 223-225

35. **Hautmann R, Huland H (1997)**
Urologische Diagnostik
In: Urologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 65-66

36. **Helpap B** (1991)
Histopathologie
In: Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms
Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hrsg.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 11-42
37. **Heuck A, Scheidler J, Graser A, Müller-Lisse UG, Maßmann J** (2003)
MR-Tomographie des Prostatakarzinoms
Radiologe 43: 464-473
38. **Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA** (1989)
Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies
or the prostate
J Urol 142: 71-75
39. **Holstein AF** (1985)
Die männlichen Geschlechtsorgane
In Fleischhauer K, Staubesand J, Zencker W (Hrsg):
Benninghoff Anatomie
Urban & Fischer Verlag, München, Wien, Baltimore; 14: 493-497
40. **Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT** (2002)
Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients
J Urol 167: 528-534
41. **Humphrey PA, Walther PJ** (1993)
Adenocarcinoma of the prostate. Part II: Tissue prognosticators
Am J Clin Pathol 100(3): 256-269
42. **Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ**
Cancer statistics, 2003
CA Cancer J Clin 53: 5-26

43. **Jurincic-Winkler** CD, Klippel KF (1991)
Das Prostatakarzinom - eine Übersicht
Uroscop 7(1): 5-12
44. **Kikuchi** E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawn KM, Ohori M (2004)
Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer?
J Urol 172: 508-511
45. **Klein** EA (1991)
Die Genetik urologischer Tumore. Teil 2: Klassische und zytogenetische Konzepte der Karzinogenese und chromosomalen Abberationen bei speziellen urologischen Tumoren.
Aktuelle Urol 22,1: 1-9
46. **Kurth** KH, Rübgen H
Prostata
In Altwein JE, Rübgen H: Urologie
Enke Verlag 1991: 218-243
47. **Lippert** H
Vorsteherdrüse (Prostata)
In: Lehrbuch Anatomie
München, Wien, Baltimore: Urban& Schwarzenberg 1996 (4): 422-425
48. **Loboldt** HJ, Rübgen H (2000)
PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms
Urologe (A) 39: 22-26
49. **Lowsley** OS (1912)
The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder
Am J Anat 13: 229-346

50. **Lowsley OS** (1942)
The prostate gland
In Lowsley OS, Hinman F, Smith DR, Gutierrez R (Hrsg.):
The sexual glands of the male
New York: Oxford University Press
51. **Lujan M, Paez A, Sanchez E et al** (1999)
Prostate specific antigen variations in patients without clinically evident prostate cancer
J Urol 162: 1311-1313
52. **Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS et al** (2000)
Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-/3 adenocarcinoma of the prostate
Urology 55: 85-90
53. **Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Ketin L, Vicini FA** (2003)
Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate carcinoma and poor prognostic factors
J Urol 169: 974-980
54. **McNeal JE** (1992)
Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread
Hum Pathol 23: 258
55. **McNeal JE** (1988)
Normal histology of the prostate
Am J Surg Pathol 12: 619-633
56. **McNeal JE, Kindrachuk RA, Freiha FS, et al** (1986)
Patterns of progression in prostate cancer
Lancet I: 60-63

57. **McNeal JE** (1968)
Regional morphology and pathology of the prostate
Am J Clin Pathol 49: 347-357
58. **McNeal JE** (1981)
The zonal anatomy of the prostate
Prostate 2: 35-49
59. **McNeal JE, Haillot O** (2001)
Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume
Prostate 49: 48-57
60. **McNeal JE, Redwine EA, Stamey TA, Freiha FS** (1988)
Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with Histologic pattern and direction of spread
Am J Surg Pathol 12: 897-906
61. **McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA** (1990)
Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate
Cancer 66: 1225-1233
62. **Miller GJ, Cygan JM** (1994)
Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade
J Urol 152: 1709-1713
63. **Millin T** (1947)
Retropubic urinary surgery
Livingstone, London

64. **Mostofi** FK, Davis CJ, Sesterhenn IA (1992)
Pathology of carcinoma of the prostate
Cancer 70: 235-253
65. **Müller** HA, Ackermann R, Frohmüller HGW (1980)
The value of perineal punch biopsy in estimating the histological grade of carcinoma of the prostate
Prostate 1: 303-309
66. **Nelson** WG, DeMarzo AM, Isaacs WB (2003)
Prostate cancer
N Engl J Med 349: 366-381
67. **Noguchi** M, Stamey TA, McNeal JE, et al (2000)
An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics
J Urol 163: 1751-1755
68. **Noguchi** M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R (2003)
Prognostic factors for multifocal cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary cancers
J Urol 170(2): 459-463
69. **Oesterling** JE (1996)
Age-specific reference ranges for serum PSA
N Engl J Med 335: 345-346
70. **Ohori** M, Egawa S, Wheeler TM (1994)
Nodules resembling nodular hyperplasia in the peripheral zone of the prostate gland
J Urol Pathol 2: 223-234

71. **Ohori M**, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT (1994)
The pathological features and prognosis of prostate cancers detectable with current diagnostic tests
J Urol 152: 1714-1720
72. **Ostrander EA**, Stanford JL (2000)
Genetics of Prostate Cancer: Too Many Loci, Too Few Genes
Am J Hum Genet 67(6): 1367-75
73. **Oyen R**, Baert AL, Bokisch A (1994)
Prostata, Samenblasen und Samenwege
In Lüning M, Felix R (Hrsg.):
Komplexe bildgebenden Diagnostik – Becken
Thieme, Stuttgart, New York
74. **Paiss T**, Bock B, Gschwend J, Heinz H, Kron M, Hautmann R (2003)
Familiäres versus sporadisches Prostatakarzinom in der deutschen Population -
Klinische und pathologische Charakteristika bei Patienten nach radikaler
Prostatektomie
Urologe [A], 42: 946-953
75. **Palisaar J**, Eggert T, Graefen M, Haese A, Huland J (2003)
Ultraschallgesteuerte transrektale Prostatabiopsien
Urologe [A] 42:1188-1195
76. **Partin AW**, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Person JD (2000)
Contemporary update of prostate cancer staging nomogramms (Partin Tables)
for the new millennium
Urology 58: 843-848
77. **Paul R**, Alschibaja M, van Randenborgh H, Hartung R, Breul J (2001)
Improvement of disease outcome after neoadjuvant hormonal therapy before
radical prostatectomy – fact or fiction?
J Urol 165: 333

78. **Paul R, Breul J, Hartung R (1995)**
Sensitivität und positiver Vorhersagewert von PSA, PSA-Dichte, digitaler rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall zur Früherkennung des Prostatakarzinoms
Aktuelle Urol, 26: 164-169
79. **Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, Marsh WL, Badalament RA (1995)**
Sextant prostate biopsies: a histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens
Cancer 75: 530-538
80. **Reissigl A, Pointner J, Horniger W, Strasser H, Klocker H, Bartsch G (1995)**
Comparison of different prostate-specific antigen cut points for early detection of prostate cancer: Results of a larger screening study
Urology 46: 662
81. **Reiter RE, deKernion JB (2002)**
Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer
In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein (eds); Campbell`s urology, 8th ed. Saunders, Philadelphia
82. **Sataar AA, Noel JC, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E (1995)**
Prostate capsule: computerized morphometric analysis of its components
Urology 46: 178- 181
83. **Schmid HP, McNeal JE (1992)**
An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer
Am J Surg Pathol 16(2):184- 191
84. **Schned AR, Wheeler KJ, Hodorowski CA, Heaney JA, Ernstoff MS, Amdur RJ, Harris RD (1997)**
Tissue-shrinkage correction factor in the calculation of prostate cancer volume
Am J Surg Pathol 20(12):1501- 1506

85. **Schroder** FH, Kranse R, Rietbergen J (1999)
The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC):
an update
Members of the ERSPC, Section Rotterdam
Eur Urol 35: 539-543
86. **Smith Sehdev** AE, Pan CC, Epstein JI (2001)
Comparative sampling for grossing radical prostatectomy specimens performed
for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma
Hum Pathol 32: 494-499
87. **Soh** S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT (1997)
Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of
patients treated with radical prostatectomy?
J Urol 157: 2212-2218
88. **Sommerkamp** H, Altwein JE (1989)
Lokale Tumorkontrolle – Effizienz kurativer Verfahren
In: Sommerkamp H, Altwein JE (Hrsg.) Prostatakarzinom – Spektrum der
kurativen Therapie. Karger, Basel, S. 322
89. **Spigelmann** SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA (1986)
Rectal examination in volume detection of carcinoma of the prostate: clinical
and anatomical correlations
J Urol 136 (6): 1228-1230
90. **Stamey** TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM (1999)
Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer
JAMA 281: 1385-1400
91. **Stamey** TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM (2000)
Prostate cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all
morphologic variables in radical prostatectomy specimens
J Urol 163: 1155-1160

92. **Terris MK** (1999)
Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report
Urology 54: 486-489
93. **Walsh PC, Donker PJ** (1982)
Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention
J Urol 128: 492-497
94. **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM** (1979)
Purification of a human prostate specific antigen
Investig Urol 17: 159-163
95. **Wenert N** (1991)
Immunohistochemie der Prostata und des Prostatakarzinoms: neue Aspekte der Histogenese
Fischer Verlag, Stuttgart, New York
96. **Whittemore AS, Lele C, Stamey T, Vogelman JH, Orentreich N** (1995)
PSA as predictor of prostate cancer in black men and white men
J Natl Cancer Inst 87: 354-360
97. **Wirth MP, Hermann T, Alhen P, Kovacs G, Schalkhäuser K et al** (2002)
Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen permanenten interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
Strahlenther Onkol; 178: 115-119
98. **Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists` Group** (2004)
Bicalutamid 150mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years
J Urol 172: 1865-1870

99. **Wise A, Stamey T, McNeal J, Clayton J (2002)**
Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens
Urology 60: 264-269
100. **Young R, Srigley J, Amin M, Ulbright T, Cubilla A (2000)**
Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis
In Rosai J, Sobin L (Hrsg): Atlas of tumor pathology
Armed forces institute of pathology, Washington D.C., 1-334

I. DANKSAGUNG

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

Herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Roger Paul für die Überlassung des interessanten Themas, für seine zuwendende Hilfe, sowie sein in mich gesetztes Vertrauen bei der Bearbeitung bedanken.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Michael Alschibaja bedanken, der mir mit ständiger Präsenz bei Planung und Durchführung dieser Dissertationsarbeit unentbehrlich zur Seite stand.

Des Weiteren geht mein Dank an PD. Dr. med. Massmann für die Ausarbeitung und Überlassung der Patientendaten sowie die freundliche Zusammenarbeit.