

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

Stadienshift bei der Detektion des Prostatakarzinoms seit der
PSA-Einführung

Julia Schmidt

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. Neumaier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. Breul
2. Univ.-Prof. Dr. R. Hartung

Die Dissertation wurde am 05.05.2003 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 09.07.2003 angenommen.

*Meiner lieben Familie
in Dankbarkeit gewidmet*

1. EINLEITUNG.....6

Das prostataspezifische Antigen

1.1. Geschichte.....	6
1.2. Biochemische Eigenschaften	7
1.3. Schwankungen und Normwert	8
1.4. Spezifität und Sensitivität	9
1.5. PSA als Prognoseparameter.....	11
1.6. PSA und Inzidenz.....	12
1.7. Konzepte zur Verbesserung der Diskriminierung	
BPH / Karzinom	14
1.7.1. Alters-spezifische Normalwerte	14
1.7.2. PSA-Dichte (PSA-Density, PSAD).....	15
1.7.3. PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity, PSAV)	15
1.7.4. Quotient freies PSA und gebundenes PSA (f PSA/t PSA) 16	

2. PROBLEMSTELLUNG 18

3. PATIENTEN UND METHODIK 20

3.1. Patientenkollektiv	20
3.2. Untersuchungsmethodik.....	21
3.3. Operationstechnik und pathologische Klassifikationen .	22
3.4. Statistische Auswertung	23

<u>4. ERGEBNISSE</u>	25
4.1. Alter	25
4.2. PSA-Werte	26
4.2.1. PSA bei Diagnose.....	26
4.2.2. PSA präoperativ.....	29
4.3. Digital rektale Untersuchung (DRE)	32
4.4. TRUS-Gewicht	33
4.5. Operationsgewicht	34
4.6. TRUS-Bewertung	36
4.7. Präoperatives Grading	37
4.8. Pathologisches T-Stadium (pT)	38
4.9. Lymphknotenstatus (pN)	43
4.10. Resektionsstatus (R)	44
4.11. Postoperative Tumordifferenzierung / Grading	45
4.12. Perineuralscheideninfiltration	46
4.13. Lymphangiosis carcinomatosa	48
4.14. Samenblaseninfiltration	49
<u>5. DISKUSSION</u>	52
<i>PSA als Screeningmethode geeignet?</i>	
5.1. Inzidenz	53
5.2. Tumorstadium	55
5.3. Lymphknotenstatus	59
5.4. Positive Absetzungsrän der.....	60
5.5. Grading	61
5.6. Mortalität	63
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	66

<u>7. TABELLENVERZEICHNIS</u>	68
<u>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	69
<u>9. LITERATURVERZEICHNIS</u>	71
<u>10. DANKSAGUNG</u>	83

1. EINLEITUNG

Das prostataspezifische Antigen

1.1. Geschichte

Das prostataspezifische Antigen (PSA) wurde erstmals von Wang et al. im Jahr 1979 isoliert (80). Aus einem gegen Prostatagewebe gerichteten Antiserum vom Hasen ließen sich mittels Immunpräzipitationsverfahren Antikörper gegen ein prostataspezifisches Antigen nachweisen (80). Dieses Antigen fanden Wang et al. sowohl in normalem, hypertrophen und bösartigem Prostatagewebe als auch in der Seminalflüssigkeit und im menschlichen Serum, aber nicht in anderen menschlichen Geweben (80). Es gelang also, ein für die Prostata spezifisches Antigen zu isolieren, was einen entscheidenden Schritt bezüglich der Tumordiagnostik bedeutete. So begann man, seit Mitte der achtziger Jahre die Serumbestimmung des PSA als Maßnahme zur Karzinomdiagnostik zu etablieren.

In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde die PSA-Bestimmung seit 1987 in die klinische Diagnostik aufgenommen (44), seit 1989 ist sie fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung jedes amerikanischen Mannes ab dem 50. Lebensjahr und hat sich als Screeningmethode weit verbreitet (28).

In Deutschland ist die PSA-Bestimmung als Früherkennungsmaßnahme ebenfalls weitverbreitete Praxis. Sie wurde aber als routinemäßige Screeningmethode im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung noch nicht in den Leistungskatalog der Krankenversicherungen aufgenommen.

Abrechnungsfähigkeit besteht lediglich bei Anwendung zur Bestätigung und Monitoring von Malignität (61).

Der kurz- und langfristige medizinische Nutzen, die Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die ökonomischen Auswirkungen des Einsatzes des PSA als Screeningmethode sind in Deutschland immer noch Diskussionsthema und nicht definitiv geklärt (61). Die Rolle des prostataspezifischen Antigens als Verlaufparameter nach erfolgter Therapie eines Prostatakarzinoms ist allerdings unumstritten. Auf Grund der absoluten Gewebsspezifität sollten nach kurativer Therapie die PSA-Werte unter die Nachweisgrenze fallen. Ein erneuter Anstieg spricht für ein Rezidiv, wobei die Höhe des PSA-Wertes den Grad der Progression widerspiegelt und als prognostischer Parameter gesehen werden kann (54).

Die bis Mitte der achtziger Jahre vornehmlich als Tumormarker bestimmte prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) erwies sich dem PSA unterlegen und wurde zunehmend aus der klinischen Diagnostik verdrängt.

In zahlreichen Studien (23;54;62;68;72) konnten die Vorteile wie größere Sensitivität, Organspezifität, geringe zirkadiane Variabilität des prostataspezifischen Antigens gezeigt werden und machten die Bestimmung der PAP überflüssig.

1.2. Biochemische Eigenschaften

Das prostataspezifische Antigen ist ein Glykoprotein ohne Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von 33 000 bis 34 000 Dalton (79). Es wird in den Drüsenepithelzellen der Prostata gebildet und in die Samenflüssigkeit sezerniert (54). Physiologisch dient das prostataspezifische Antigen als

eiweißspaltendes Enzym (Serinprotease), das durch seine proteolytischen Eigenschaften die Verflüssigung des seminalen Koagulums nach der Ejakulation fördert (54).

Im Serum ist das Antigen zu 60 bis 95% an proteaseinhibierende Proteine gebunden, zum überwiegenden Teil an α 1-Antichymotrypsin und zu einem geringen Teil an α 2-Makroglobulin (19).

Die Halbwertszeit des Serum-PSA liegt bei 2.2 bis 3.2 Tagen (54).

Zum Nachweis des PSA stehen in Deutschland etwa 60 verschiedene Assays (Radio- oder Enzymimmunoassays) zur Verfügung (46), die leider gering standardisiert sind. Grenzwerte und Veränderungen des PSA-Wertes sollten deshalb auch immer im Hinblick auf das jeweilige Testsystem betrachtet und beurteilt werden.

1.3. Schwankungen und Normwert

Das prostataspezifische Antigen ist zwar organspezifisch, jedoch nicht karzinomspezifisch. So finden sich erhöhte Werte auch bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) und entzündlichen Prozessen der Prostata. Allerdings produziert Prostatakarzinomgewebe deutlich mehr PSA als BPH-Gewebe (2). Ein Gramm Karzinomgewebe erhöht den Serum-PSA-Wert um etwa 3.5 ng/ml, während ein Gramm BPH-Gewebe das Serum-PSA nur um 0.3 ng/ml erhöht (2).

Neben BPH und Prostatitis gibt es zahlreiche andere "Störgrößen", die die PSA-Messung beeinflussen. So können Manipulationen wie Prostatamassage, transrektale Sonographie, transurethraler Katheterismus als auch transrektale Prostatabiopsie zur vorübergehenden Erhöhung des PSA-Wertes bis auf das fünfzigfache führen (85).

Auch hohe Glukose-, Bilirubin- und Neutralfettspiegel im Blut beeinflussen den PSA-Wert (2). Verschiedene Medikamente wie Eisenpräparate,

Calziumantagonisten, Nitropräparate, Vitamin C können ebenfalls falsch positive PSA-Werterhöhungen hervorrufen (39).

Die Normalwerte für die meisten PSA-Testsysteme liegen unter 4ng/ml (32). In großen asymptotischen Patientenkollektiven wurde ermittelt , daß 80 bis 85% der Männer einen PSA-Wert zwischen 0 und 4 ng/ml haben, 10 bis 15% zwischen 4 und 10 ng/ml und 2 bis 5% über 10 ng/ml (15;45;67).

Ein diagnostisches Problem stellt die Differenzierung zwischen BPH und Prostatakarzinom in der sogenannten Grauzone bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml dar (66). Es besteht einerseits ein Zusammenhang zwischen Alter und Prostatagröße und andererseits ein solcher zwischen Prostatavolumen und PSA-Wert (56). Im Alter nimmt sowohl die Karzinominzidenz als auch das Prostatavolumen und die BPH-Inzidenz zu, wodurch die Trennschärfe des PSA sinkt. 25 bis 50% der Patienten mit benigner Prostatahyperplasie bei einem Prostatavolumen von mehr als 50 Gramm haben PSA-Werte größer als 4 ng/ml (27), bei 24 bis 25% der Patienten ist im PSA-Bereich 4 bis 10 ng/ml ein Karzinom nachweisbar (46).

Bisher ließ sich kein Konzept zur sicheren Diskrimination zwischen BPH und Prostatakarzinom bei mittleren PSA-Werten finden, so daß der Befund bei Verdacht auf ein Karzinom durch eine Prostatastanzbiopsie abgeklärt werden sollte (46).

1.4. Spezifität und Sensitivität

Ideale Tests erfordern eine hohe Sicherheit, sowohl Erkrankte (Sensitivität) als auch Gesunde (Spezifität) zuverlässig zu klassifizieren.

Die Angaben zur Sensitivität und Spezifität für das prostataspezifische Antigen schwanken in verschiedenen Arbeiten beträchtlich.

	Patienten zahl	PSA-Level (ng/ml)	Spezifität (%)	Sensitivität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)
Brawer 1993 (9)	218	0-2	23	93	34
		2.1-4.0	44	68	34
		4.1-10.0	92	24	57
		10.1-20.0	99	15	91
Powell 1994 (63)	211	0-10.0	90	89.5	47
		10.1-30.0	100		
Catalona 1994 (15)	4962	>4	45.8	78.6	32.5
		>10	93.4	24	54.8
Bangma 1995 (4)	812	0-2.3	78	94	
		2.3-4	91	47	

Tab. 1: Sensitivität und Spezifität des PSA

Die Werte für die Sensitivität liegen zwischen 57 und 90%, die Angaben für die Spezifität zwischen 59 und 97% (61). Beide Parameter sind von der Höhe des PSA-Wertes abhängig. Die höchste Spezifität findet sich im PSA-Bereich größer 10 ng/ml (siehe Tabelle 1).

Neben der PSA-Bestimmung ist auch die digital-rektale Untersuchung fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung der Prostata. So entdeckt man allein durch die rektale Palpation altersabhängig bei 0.8 bis 2.4% der männlichen Bevölkerung ein Karzinom (17;31;49;77). Die digital-rektale Untersuchung hat, allerdings Untersucher-abhängig, eine sehr hohe Spezifität zwischen 89 bis 96% (83), während die Sensitivität niedriger bei 69 bis 86% liegt (83).

Die besten positiven Vorhersagewerte und damit die höchste Treffsicherheit zur Karzinomentdeckung lassen sich durch die Kombination aus PSA-Bestimmung und digital-rektaler Palpation erzielen (12;17;31;49).

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) ist sowohl der digital-rektalen Untersuchung als auch der PSA-Bestimmung als initiales Diagnostikum deutlich unterlegen (65). Die Bedeutung der transrektalen Sonographie liegt vor allem in der Volumenbestimmung der Prostata, Beurteilung der Samenblasen und der sonographisch gesteuerten Prostatastanzbiopsie, die heute als Goldstandard zur Diagnosesicherung gilt (61).

1.5. PSA als Prognoseparameter

Die Prävalenz des Prostatakarzinoms liegt bei den Männern älter 55 Jahre zwischen 30 und 50%, wobei 66 bis 80% dieser Tumore nicht zur Morbidität und Mortalität führen (36).

Um die für ein Karzinom optimale Behandlungsstrategie zu wählen, ist es wichtig, das Verhalten und prognostische Kriterien des Tumors einzuschätzen.

In zahlreichen Arbeiten konnte die wichtige Rolle des präoperativen PSA-Wertes als Prognosefaktor gezeigt werden (36;59;72). So sind hohe PSA-Werte eher mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Nach Kupelian et al. verschlechtert sich die 5-Jahresüberlebensrate von 89% bei einem präoperativen PSA-Wert von kleiner 4ng/ml auf 56% im PSA-Bereich 10 bis 20 ng/ml (40).

Soloway und Neulaender zeigten, daß die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit PSA-Werten >10 ng/ml deutlich kürzer ist, als bei solchen mit Werten <10 ng/ml (30).

Trotz guter Korrelation des prostata-spezifischen Antigens mit Tumolvolumen und klinischen Stadium (54), wird dennoch betont, daß im Einzelfall eine Vorhersage des klinischen Stadiums nicht zuverlässig getroffen werden kann (54). Der präoperative PSA-Wert kann als prognostischer Anhaltspunkt gesehen werden, sollte aber die Therapiestrategie nicht beeinflussen (54).

Nach Stamey et al. besitzt der Gleason-Grad des Biopsiematerials die größte prognostische Signifikanz (71). Mit jedem 10prozentigem Zuwachs an Gleason-Grad 4/5-Karzinomgewebe im Präparat wächst die Rezidivrate nach radikaler Prostatovesikulektomie linear. Das heißt, in einem Prostatektomiepräparat, das vollständig (zu 100%) aus Gleason-Grad 4/5-Gewebe bestünde, läge der Therapieerfolg bei 0% (71).

Auch das Tumolvolumen, der Lymphknotenstatus und die intraprostatiche Gefäßinvasion gelten als signifikante unabhängige Prognosefaktoren (29;71).

1.6. PSA und Inzidenz

Das Prostatakarzinom ist in den westlichen Industrieländern das am häufigsten vorkommende Malignom des Mannes und führt nach dem Bronchialkarzinom am zweithäufigsten zum Tode (81).

Durch die Einführung der PSA-Bestimmung Mitte der achtziger Jahre ergaben sich signifikante Änderungen bezüglich der Inzidenz des Prostatakarzinoms.

So stieg die Zahl der Neuerkrankungen seit Ende der achtziger Jahre signifikant an.

In Deutschland lag die Inzidenz in den Jahren 1972 bis 1982 bei etwa 43 pro 100000

Männern pro Jahr (61). Bis 1993 ist sie um 50% gestiegen (38;78).

Auch in den Vereinigten Staaten von Amerika sind ähnliche Entwicklungen zu finden.

Im Zeitraum 1986 bis 1992 ist die Zahl der Neuerkrankungsrate um 108% gestiegen, von 86 auf 179 pro 100 000 weißen US-Amerikanern pro Jahr, wobei der Inzidenzzuwachs am größten in der Gruppe der unter 65jährigen war (73).

Seit 1992 wird ein Absinken der Inzidenz beobachtet (73).

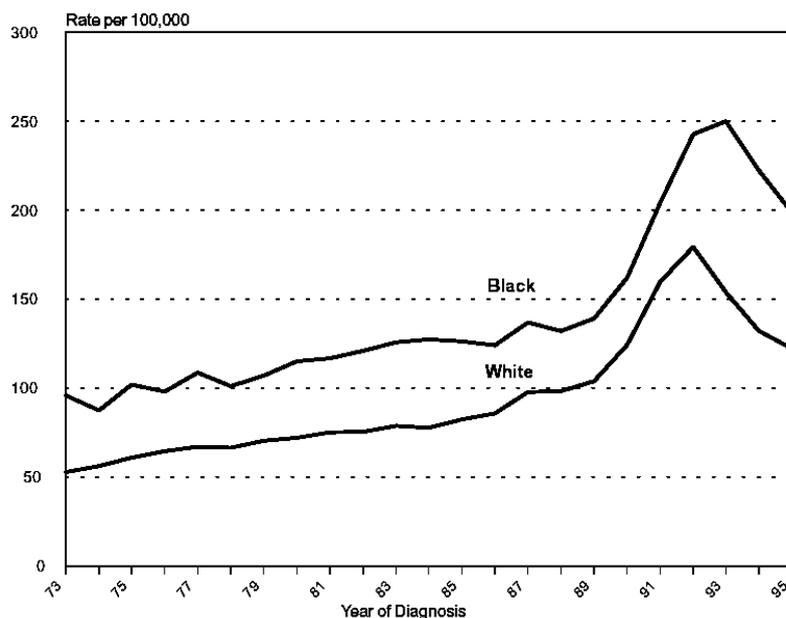


Abb. 1: Altersangepasste Inzidenz pro 100 000 Männern in den USA (73)

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung hat durch die Einführung des PSA-Screenings ebenfalls eine signifikante Änderung erfahren.

Vergleicht man die Diagnosealter vor PSA-Ära (1980 bis 1985) mit denen nach PSA-Einführung (1990 bis 1995), sind die Patienten in den USA bei Diagnosestellung im Mittel 1.7 Jahre jünger (73).

1.7. Konzepte zur Verbesserung der Diskriminierung BPH-Karzinom

1.7.1 Alters-spezifische Normalwerte

Mit zunehmendem Alter nimmt das Prostatavolumen und die Wahrscheinlichkeit für eine benigne Prostatahyperplasie zu. Oesterling et al. stellten einen direkten Zusammenhang zwischen dem Serum-PSA und dem Alter gesunder Männer sowie dem Prostatavolumen fest (55). Das bedeutet, daß mit zunehmenden Alter die Wahrscheinlichkeit für erhöhte PSA-Serumwerte steigt, ohne daß ein Karzinom vorliegt. Altersspezifische PSA-Grenzwerte (2.5 ng/ml bei 40 bis 49jährigen, 3.5 ng/ml bei 50 bis 59jährigen, 4.5 ng/ml bei 60 bis 69jährigen und 6.5 ng/ml bei 70 bis 79jährigen (55)) sollten deshalb die Sensitivität bei jüngeren Männern und die Spezifität bei älteren Männern erhöhen (55).

Dieses Konzept konnte sich allerdings nicht durchsetzen. In großen Patientenkollektiven konnte gezeigt werden, daß die PSA-Verteilung der gefundenen Karzinome keine altersabhängige Verteilung aufweist (33;53). Unnötige Biopsien bei jüngeren Männern und verpaßte Karzinome bei älteren Männern wären die Folge bei Anwendung alters-spezifischer PSA-Grenzwerte (66).

1.7.2 PSA-Dichte (PSA-Density, PSAD)

Die PSA-Dichte errechnet sich aus dem Quotient aus Serum-PSA-Wert und transrektal sonographisch bestimmten Volumen der Prostata. Hintergrund der PSA-Dichtebestimmung ist wiederum die Tatsache, daß mit steigendem Volumen der Prostata der PSA-Wert steigt (6). Da das Karzinom pro Gramm Gewebe etwa zwölfmal mehr PSA ins Serum abgibt, als die benigne Hyperplasie (BPH) (2), ist die PSA-Dichte bei Patienten mit Tumor höher.

Nach Benson et al. beträgt die mittlere PSA-Dichte beim Karzinom 0.581, während sie bei der BPH bei 0.044 liegt (7). Der Cut-Off Wert für die PSA-Dichte wurde bei 0.15 festgelegt. Das heißt, höhere Werte sind malignitätsverdächtig und sollten stanziobiotisch abgeklärt werden (7).

Auch dieses Konzept konnte sich im klinischen Alltag nicht durchsetzen. Die Volumenbestimmung der Prostata mittels transrektalem Ultraschall ist stark vom Untersucher abhängig und einer hohen Variabilität unterworfen. Nach Altwein werden über die PSA-Dichtebestimmung bis zu 50% der Karzinome übersehen (1).

Eine weitere Schwachstelle der Dichtebestimmung ist die Tatsache, daß es bei gleichzeitig vergrößerter Prostata und Karzinom zu einer Art "Verdünnungseffekt" kommt: je größer die Prostata bei gegebenem Tumolvolumen, desto weniger wird die PSA-Dichte erhöht (66).

1.7.3 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA velocity, PSAV)

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ist ein weiterer Ansatz, die Spezifität der PSA-Messung zu steigern. Hierbei betrachtet man die absolute jährliche Zunahme des Serum-PSA. Ein Anstieg von 0.75 ng/ml pro Jahr ist stark karzinomverdächtig (10;11). Die dynamische Verlaufsbeobachtung des PSA beruht auf dem langsameren Wachstum der benignen Prostatahyperplasie im Vergleich zum Karzinom (66).

Schwachpunkte dieses Konzeptes sind die starken Schwankungen des PSA-Wertes sowohl intraindividuell als auch auf Grund der Assayschwankungen, die bis zu 0.8 ng/ml betragen können (46). Um eine Aussage treffen zu können, sollte der PSA-Verlauf des untersuchten Patienten für mindestens 3 Jahre mit dem gleichen Testsystem betrachtet werden (69).

Für einige Patientengruppen (negative Biopsie und PSA-Anstieg) kann die PSA-Velocity allerdings ein aussagekräftiger Indikator für das Vorliegen eines Karzinoms sein (11).

1.7.4 Quotient freies PSA und gebundenes PSA (f PSA/t PSA)

Das prostataspezifische Antigen liegt im Serum als zum geringen Prozentsatz "freies" und zum Großteil an Proteaseinhibitoren "gebundenes" (komplexes) PSA vor (19).

Bei Prostatakarzinompatienten ist das PSA zu etwa 90% an α 1-Antichymotrypsin gebunden (43;74). BPH-Patienten haben demgegenüber einen höheren Anteil an freiem PSA (43;74). Die Verwendung des freien PSA (fPSA) in Korrelation zum Gesamt-PSA kann daher die Spezifität erhöhen (14). Voraussetzung hierfür ist die Bestimmung des freien und gebundenen PSA mit Assays desselben Herstellers, was derzeit nicht bei allen Herstellern möglich ist (46). Die Grenzwerte für das freie PSA variieren zwischen 10 und 25% vom Gesamt-PSA (14).

Vor allem im PSA-"Graubereich" zwischen 4 und 10 ng/ml konnte durch die Bestimmung des %f-PSA die Trennschärfe zwischen benignen und malignen Prostataerkrankungen verbessert werden (13;22;32;42;60;64;74).

Partin et al. stellten eine signifikante Relation zwischen %f-PSA und der Wahrscheinlichkeit einer positiven Stanzbiopsie fest (60). So hatten Patienten mit einem niedrigen freien PSA-Anteil ($\leq 10\%$) eine signifikant höhere (63% +/- 9%) Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom als Patienten

mit einem hohen freien PSA-Anteil ($\geq 26\%$) mit einer Karzinomwahrscheinlichkeit von $2\% \pm 3\%$ (60).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß durch die PSA-Modifikationen mit altersspezifischem PSA, PSA-Dichte und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit keine nennenswerte Verbesserung der Spezifität und Sensitivität der Gesamt-PSA-Bestimmung erreicht werden konnte (50).

Lediglich der Quotient aus freiem und gebundenem PSA konnte im PSA-Bereich 4 bis 10 ng/ml die diagnostische Aussagekraft erhöhen (32).

Zur endgültigen Diagnosesicherung bleibt die Prostatastanziobiopsie unabdingbar.

2. PROBLEMSTELLUNG

Das Prostatakarzinom stellt als häufigster maligner Tumor des Mannes ein Karzinom mit höchster klinischer Relevanz dar.

Je nach Tumorstadium und Alter des Patienten bei Diagnosestellung stehen unterschiedliche Therapiemodalitäten zur Verfügung.

Bei Patienten mit entsprechender Lebenserwartung (≥ 10 Jahre) ist die radikale Prostatavesikulektomie der "Goldstandard" eines kurativen Therapieansatzes. Voraussetzung dieser Therapiemodalität ist ein bei Diagnosestellung organbegrenzt Stadium ohne nachweisbare Lymphknoten- oder Fernmetastasierung.

Eine Ausnahme bildet das Stadium T1a, bei dem bei älteren Patienten (>70 Jahre) auch eine "watch and wait"-Strategie gerechtfertigt sein kann.

Eine androgenentziehende Therapie kann bei prognostisch ungünstigen Tumoren wie beim lokal fortgeschrittenen und metastasiertem Prostatakarzinom indiziert sein, da hier eine radikale Prostatovesikulektomie in aller Regel nicht sinnvoll ist.

Es ist also für die Therapie unter kurativer Intention äußerst wichtig, das Karzinom in einem frühen, organbegrenzten Stadium zu entdecken.

Als Diagnostika stehen dem Urologen die digital-rektale Untersuchung, der transrektale Ultraschall der Prostata und, seit Mitte der achtziger Jahre, die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens zur Verfügung. Ein suspekter Befund wird stanziobiologisch abgeklärt.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, in wie fern die Serumbestimmung des prostataspezifischen Antigens, die seit Ende der achtziger beziehungsweise seit Beginn der neunziger Jahre als Routineuntersuchung in den klinischen Alltag aufgenommen wurde, das Tumorstadium des Karzinoms beeinflusst hat.

2. Problemstellung

Ein Shift hin zu mehr organbegrenzten und damit kurativ behandelbaren Stadien durch frühe Diagnose mittels PSA-Bestimmung spricht für die Effektivität dieser Screeningmethode.

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1. Patientenkollektiv

In der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurde zwischen Juli 1984 und Mai 2002 bei 1427 Patienten eine radikale Prostatavesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie wegen eines Prostatakarzinoms durchgeführt.

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich der erhobenen klinischen, laborchemischen und histopathologischen Parameter verglichen. Dafür wurden die radikal Prostatektomierten nach Operationsdatum zwei Zeiträumen:

Zeitraum 1: 1984 bis 1995

Zeitraum 2: 1996 bis 2002,

beziehungsweise drei Zeiträumen zugeteilt:

Zeitraum 1: 1984 bis 1991

Zeitraum 2: 1992 bis 1996

Zeitraum 3: 1997 bis 2002.

3.2. Untersuchungsmethodik

Die meisten Patienten wurden zur Abklärung eines suspekten Befundes bei der rektalen Palpation, dem transrektalem Ultraschall oder dem PSA-Wert vom niedergelassenen Urologen überwiesen.

In der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar wurden die Patienten nocheinmal mittels digital-rektaler Untersuchung, transrektalem Ultraschall, PSA-Bestimmung und, wenn noch nicht veranlasst, mittels Prostatastanzbiopsie untersucht.

Die digital-rektale Palpation erfolgte in Knie-/Ellenbogenlage. Der Tastbefund wurde mit "nicht suspekt" oder "suspekt" klassifiziert.

Die laborchemische Bestimmung des prostataspezifischen Antigens, sogenannter "präoperativer" PSA-Wert, erfolgte in der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar mit dem Hybritech TandemE-Assay.

Die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata wurde entweder mit dem Ultraschallgerät "HDI 1000" der Firma ATL oder dem "Ultramark 9"-Ultraschallgerät der Firma ATL durchgeführt. Die transversalen und sagittalen Schnittebenen wurden als "nicht suspekt" oder "suspekt" klassifiziert. Ausserdem wurde das Prostatagewicht in Gramm bestimmt.

Erfolgte die Stanzbiopsie in der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar wurde diese in Linksseitenlage unter Ultraschallkontrolle (5-9 - Mhz - Schallkopf, Ultraschallgerät: "Ultramark 9") randomisiert durch Biopsien aus dem Apex, der Mitte und der Basis jedes Prostatalappens sowie fakultativ gezielt aus suspekten echoarmen Arealen durchgeführt. Die Biopsien wurden im sonographischen Longitudinalschnitt mit dem Stanzgerät "Microvasive Single Patient only automatic 18 GA Core Biopsy System with echogenic tip" mit einer 18-Gauge-Nadel (Stichkanallänge:17mm) entnommen und im Pathologischen Institut des Klinikums rechts der Isar histologisch aufgearbeitet und nach vier Gradinggruppen bewertet:

G1: hochdifferenziertes Prostatakarzinom

G2: mäßigdifferenziertes Prostatakarzinom

G3: schlecht differenziertes Prostatakarzinom

Gx: keine Definition möglich

3.3. Operationsmethode und pathologische Klassifikationen

Die radikale Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie wurde bei allen Patienten retropubisch nach der Technik von Walsh durchgeführt.

177 Patienten erhielten zum Downstaging vor der Operation eine antiandrogene Therapie.

Die Operationspräparate wurden vom Pathologischen Institut des Klinikums rechts der Isar histologisch aufgearbeitet.

Die Stadieneinteilung der Tumore erfolgte nach der TNM-Klassifikation der UICC von 1997. Die TNM-Stadien der vor 1997 radikal prostatektomierten Patienten wurde der Klassifikation von 1997 angepasst.

Der histologische Differenzierungsgrad wurde wie bei den Stanzbiopsien in die vier Gradinggruppen klassifiziert.

Der operative Absetzungsrand wurde klassifiziert in:

R0: vollständig im Gesunden reseziert und

R1: karzinompositive Resektionsränder

Desweiteren wurden die Samenblasen histopathologisch beurteilt und die Patienten drei Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1: kein Samenblasenbefall

Gruppe 2: einseitiger Samenblasenbefall

Gruppe 3: beidseitiger Samenblasenbefall

Bezüglich histologischer Perineuralscheideninfiltration durch das Karzinom und Lymphangiosis carcinomatosa wurden die Operierten in drei Gruppen graduiert:

Gruppe 1: keine Perineuralscheideninfiltration bzw. Lymphangiosis carcinomatosa

Gruppe 2: minimale Perineuralscheideninfiltration bzw. Lymphangiosis carcinomatosa

Gruppe 3: ausgeprägte Perineuralscheideninfiltration bzw. Lymphangiosis carcinomatosa

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Beratung von Frau Dipl.-Math. R. Busch vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München mit der Statistik Software SPSS, Version 11.0.

Je nach Fragestellung wurden die Daten mit verschiedenen, nichtparametrischen Testverfahren ausgewertet:

1. Chi-Quadrat-Test zum Vergleich von Häufigkeiten von kategorisierten Variablen (34)

2. Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich von zwei Gruppen von Fällen von einer Variablen (34)

3. Kruskal-Wallis-Test für mehrere unabhängige Stichproben zum Vergleich von zwei oder mehreren Fallgruppen einer Variablen (34).

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Testverfahren auf 0.05 festgesetzt.

Diagramme und Tabellen wurden mittels SPSS und Microsoft Excel erstellt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Alter

Vergleicht man die Altersverteilung zum Operationszeitpunkt, so ließ sich in den den drei Zeiträumen zugeordneten Patientengruppen kein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0.567$).

Zeitraum	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- fehler des Mittelwertes
1984-1991	164	65.00	47	77	65.04	6.21
1992-1996	494	65.00	33	77	64.77	6.19
1996-2002	768	65.00	42	79	64.44	6.33
Insgesamt	1426	65.00	33	79	64.62	6.26

Tab. 2: Altersverteilung der operierten Patienten (Jahre)

Das mediane Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 65.0 Jahre.

Der Älteste der 1426 konsekutiv radikal prostatektomierten Patienten war 79 Jahre alt, der Jüngste 33.

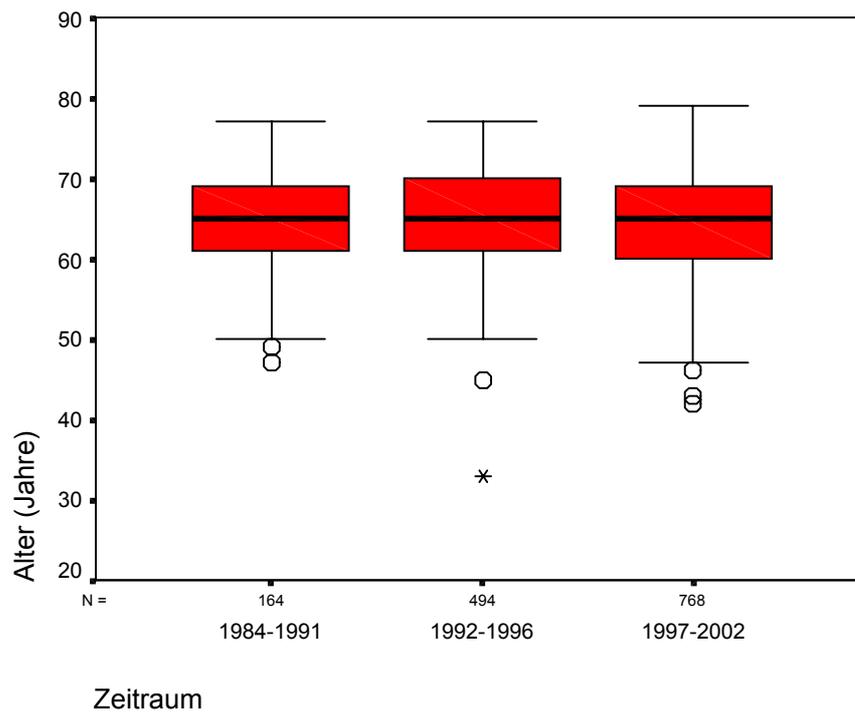


Abb. 2: Altersverteilung der operierten Patienten

4.2. Ergebnisse für das prostataspezifische Antigen

4.2.1. PSA bei Diagnosestellung

Bezüglich der Höhe des PSA-Wertes bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms ließen sich im Patientenkollektiv zwischen den verglichenen Zeiträumen signifikante Unterschiede erkennen ($p < 0.001$).

Zeitraum	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes
1984-1995	501	11.70	0.0	326.0	18.56	25.24
1996-2002	590	7.90	0.3	626.0	12.80	28.42
Insgesamt	1091	9.40	0.0	626.0	15.46	27.15

Tab. 3: PSA-Wert bei Diagnosestellung (ng/ml)

So lag der mediane Wert des PSA im Zeitraum 1984 bis 1995 bei 11.7 ng/ml, im Zeitraum 1996 bis 2002 um 32.5% niedriger bei 7.9 ng/ml. Der Median aller 1091 Patienten betrug bei Diagnosestellung 9.4 ng/ml.

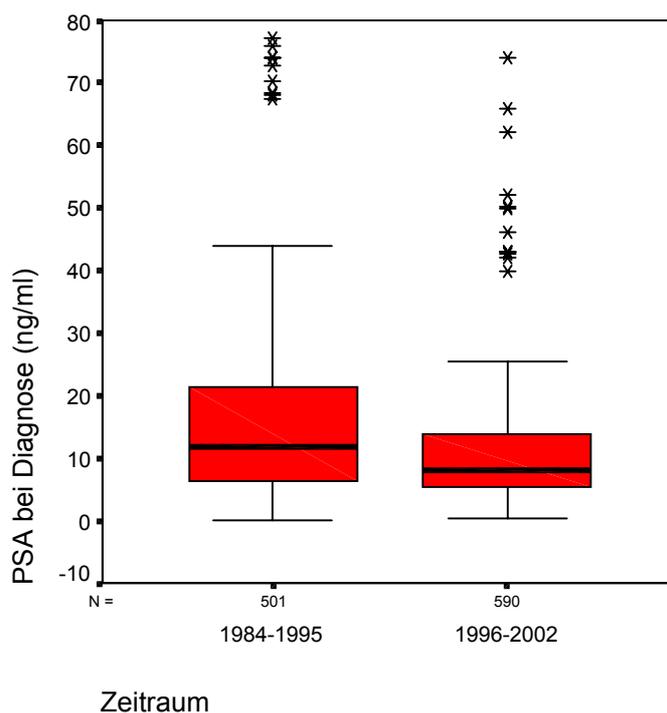


Abb. 3: PSA-Wert bei Diagnosestellung (Boxplot)

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend des PSA-Wertes in 6 Gruppen eingeteilt (siehe Balkendiagramm) und in zwei Zeiträumen verglichen.

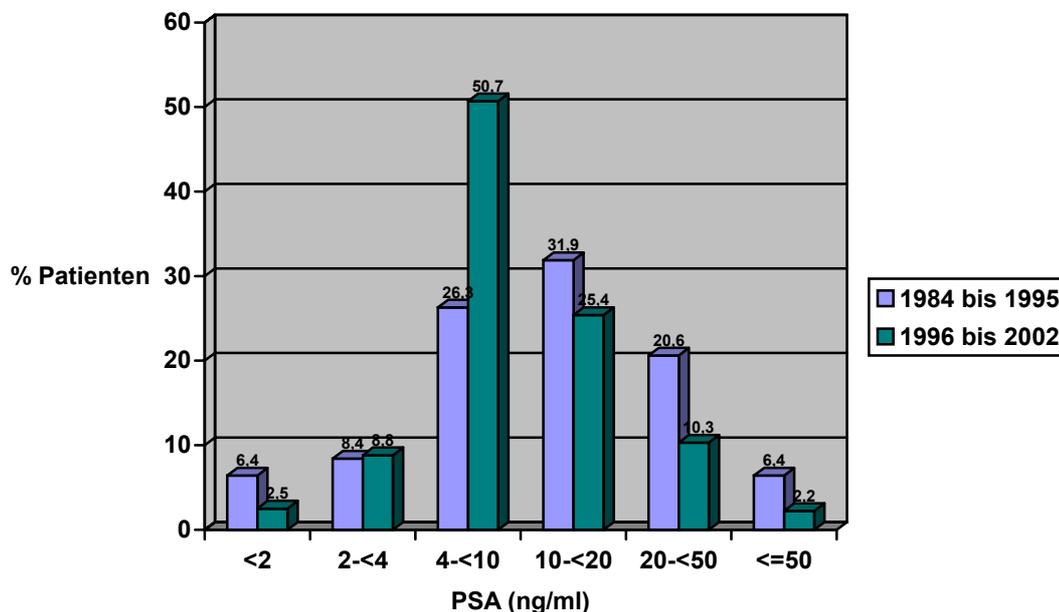


Abb. 4: PSA-Wert bei Diagnosestellung (Balkendiagramm)

Hierbei waren signifikante Unterschiede erkennbar ($p < 0.001$).

So hatte die Hälfte (50.7%) der erfassten Patienten (1091) im Zeitraum 1996 bis 2002 zum Zeitpunkt der Diagnose einen PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml. Von 1984 bis 1995 fielen nur etwa ein Viertel (26.3%) der radikal Prostatektomierten in diesen Bereich.

Dagegen fand man in diesem Zeitraum einen relativ hohen Anteil von Patienten mit höheren PSA-Werten. So lagen 31.9% der radikal Prostatektomierten im PSA-Bereich 10 bis 20 ng/ml, 20.6% im Bereich 20 bis 50 ng/ml und 6.4% im Bereich > 50 ng/ml.

Im Zeitraum 1996 bis 2002 ergaben sich im Vergleich niedrigere Patientenzahlen. So hatten 25% der Patienten PSA-Werte zwischen 10 und 20 ng/ml, 10.3% Werte zwischen 20 und 50 ng/ml und nur 2.2% einen PSA-Wert > 50 ng/ml.

Zusammenfassend hatten also im aktuellen Zeitraum (1996 bis 2002) die meisten Karzinompatienten bei Diagnosestellung mittlere PSA-Werte (4 bis 10 ng/ml), während die Zahl derer mit hohen (20 bis 50 ng/ml) und sehr hohen Werten (> 50 ng/ml) deutlich niedriger war als im Zeitraum vor 1996.

Im Zeitraum 1984 bis 1995 dagegen fanden sich deutlich mehr Patienten in den Bereichen mit höheren PSA-Werten (>10 ng/ml). Allerdings war auch die Zahl derer mit sehr niedrigen PSA-Werten (<2 ng/ml) höher als im aktuellen Zeitraum.

4.2.2 PSA präoperativ

Betrachtet man den präoperativen PSA-Wert der Patienten, ließen sich die gleichen, signifikanten Unterschiede ($p < 0.001$) in den verschiedenen Zeiträumen feststellen wie beim PSA-Wert bei Diagnosestellung.

Zeitraum	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes
1984-1995	543	10.30	0.0	172.0	15.99	0.81
1996-2002	757	7.40	0.3	110.0	10.06	0.38
Insgesamt	1300	8.60	0.0	172.0	12.54	0.41

Tab. 4: Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)

4. Ergebnisse

Der Median des präoperativen PSA-Wertes der konsekutiv radikal prostatektomierten Patienten lag im Zeitraum 1984 bis 1995 bei 10.3 ng/ml.

Im Zeitraum 1996 bis 2002 war der Wert um 28.2% niedriger bei 7.4 ng/ml.

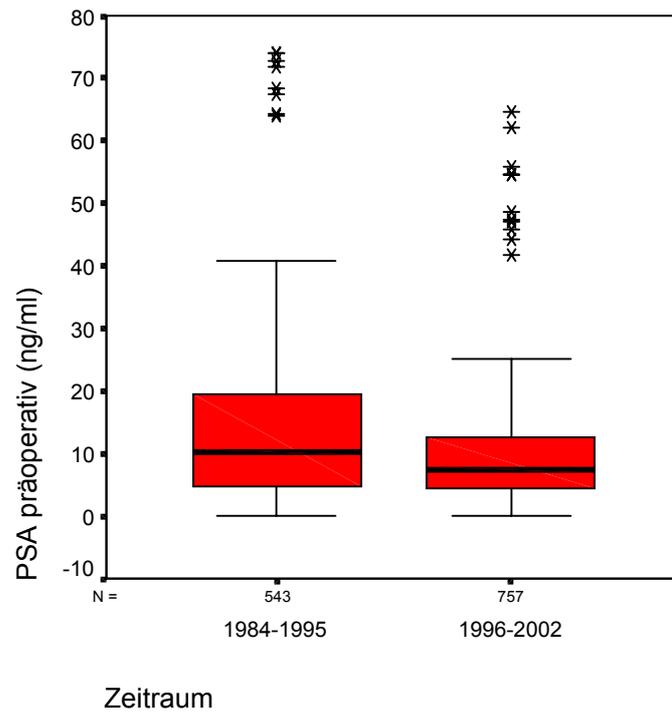


Abb. 5: Präoperativer PSA-Wert (Boxplot)

Teilt man die Karzinompatienten den verschiedenen PSA-Gruppen zu, lassen sich ebenfalls die oben erwähnten, statistisch signifikanten ($p < 0.001$) Unterschiede nachweisen.

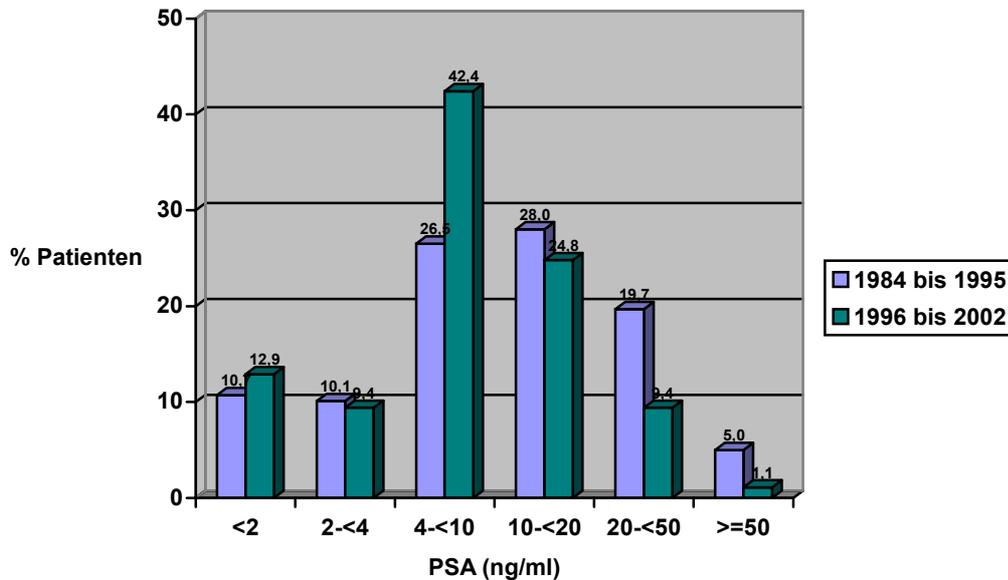


Abb. 6: Präoperative PSA-Werte (Balkendiagramm)

So überwogen im Zeitraum 1996 bis 2002 ebenfalls PSA-Werte im Bereich 4 bis 10 ng/ml (42.4% der Patienten) und 10 bis 20 ng/ml (24.8% der Patienten), während sehr hohe Werte (>50 ng/ml) selten waren.

Im Vergleich dazu fand man im Zeitraum 1984 bis 1995 auch in der Gruppe mit PSA-Werten zwischen 20 und 50 ng/ml und >50 ng/ml sichtbar höhere Patientenzahlen.

Bezüglich der niedrigen PSA - Werte (<4 ng/ml) waren, im Vergleich zum PSA bei Diagnosestellung, präoperativ in den zwei Zeiträumen nur geringe prozentuale Abweichungen festzustellen.

4.3. Digitale rektale Untersuchung (DRE)

Die Patienten wurden bezüglich des Tastbefundes bei der digital-rektalen Untersuchung in zwei Gruppen, nämlich "karzinomsuspekt" und "nicht suspekt" eingeteilt.

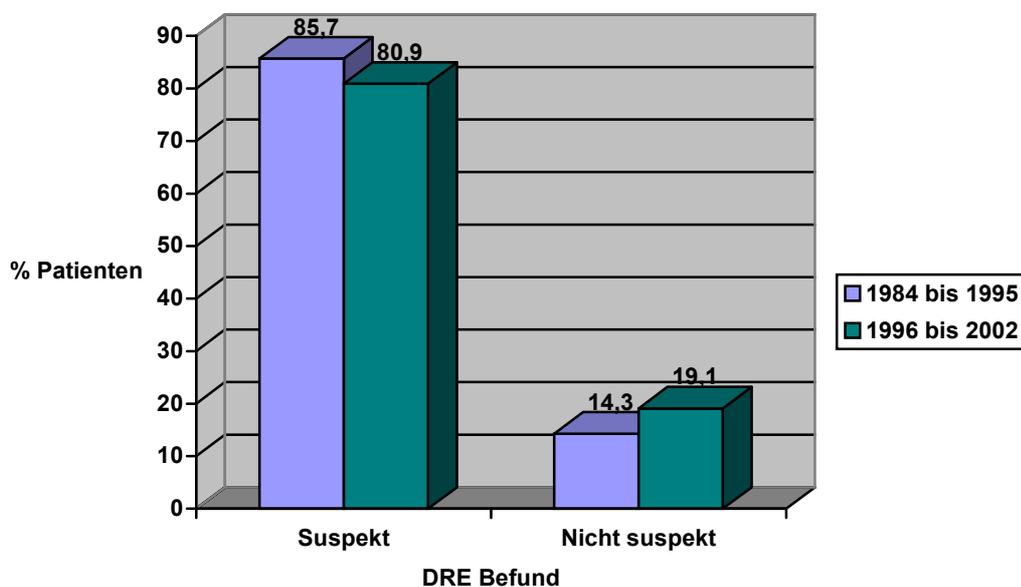


Abb. 7: Digitale rektale Untersuchung der Prostata

Von den 523 im Zeitraum 1984 bis 1995 radikal prostatektomierten Patienten hatten 81 (15.5%) den Tastbefund "nicht suspekt" und 442 (84.5%) den Befund "suspekt".

Im Zeitraum 1996 bis 2002 zeigte sich bei 251 von 756 Patienten (33.2%) bei der digital rektalen Untersuchung ein "nicht suspekter" Befund, während bei 505 Patienten (66.8%) die Palpation "suspekt" war.

Mit mehr als doppelt so vielen "nicht suspekten" Befunden im aktuellen Zeitraum ergab sich ein signifikanter Unterschied zum ersten Zeitraum ($p < 0.001$).

4.4. TRUS-Gewicht

Mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) wurde bei den Karzinompatienten das Prostatavolumen bestimmt.

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den zwei verglichenen Zeiträumen ($p = 0.485$).

Zeitraum	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts
1984-1995	427	45.00	15	200	47.27	0.98
1996-2002	135	45.00	10	170	48.49	0.80
Insgesamt	1162	45.00	10	200	48.03	0.62

Tab. 5: TRUS-Gewicht (Gramm)

Das mediane Gewicht lag in beiden Zeiträumen bei 45.0 Gramm.

Das maximale mittels TRUS ermittelte Prostatagewicht betrug 200 Gramm, das Minimale 15 Gramm.

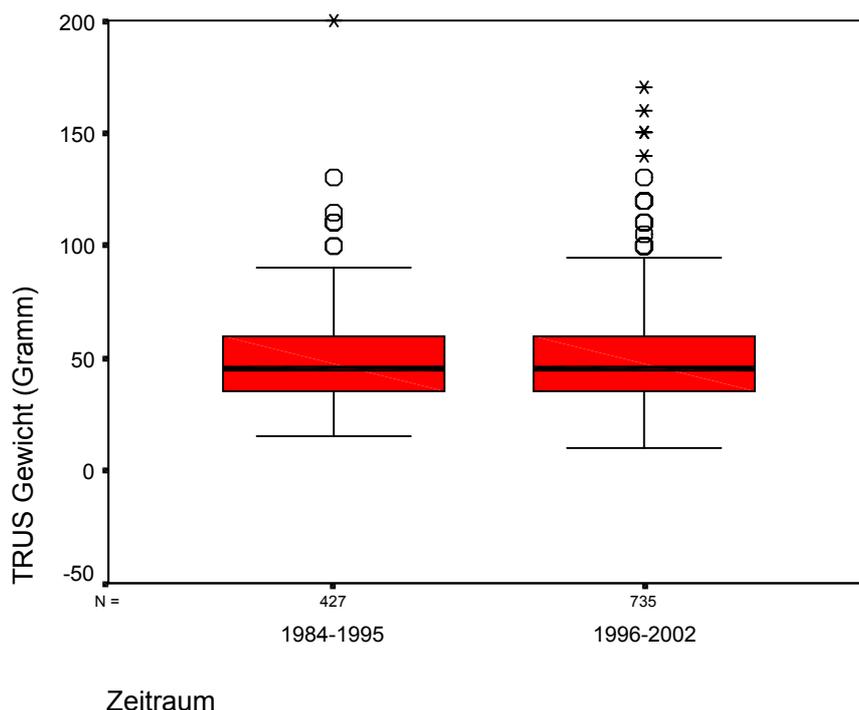


Abb. 8: TRUS-Gewicht (Boxplot)

4.5. Operationsgewicht

Vergleicht man das Gewicht der Operationspräparate in den zwei Zeiträumen, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.001$), die klinisch jedoch unbedeutend sind.

Zeitraum	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwerts
1984-1995	386	55.00	20	195	59.05	1.24
1996-2002	776	60.00	15	210	66.78	0.96
Insgesamt	1162	60.00	15	210	64.21	0.77

Tab. 6: Operationsgewicht (Gramm)

4. Ergebnisse

So betrug der Median des Operationsgewichtes von 386 radikal prostatektomierten Patienten im Zeitraum 1984 bis 1995 55.0 Gramm.

Im Zeitraum 1996 bis 2002 lag das mediane Gewicht um 9.1% höher bei 60.0 Gramm.

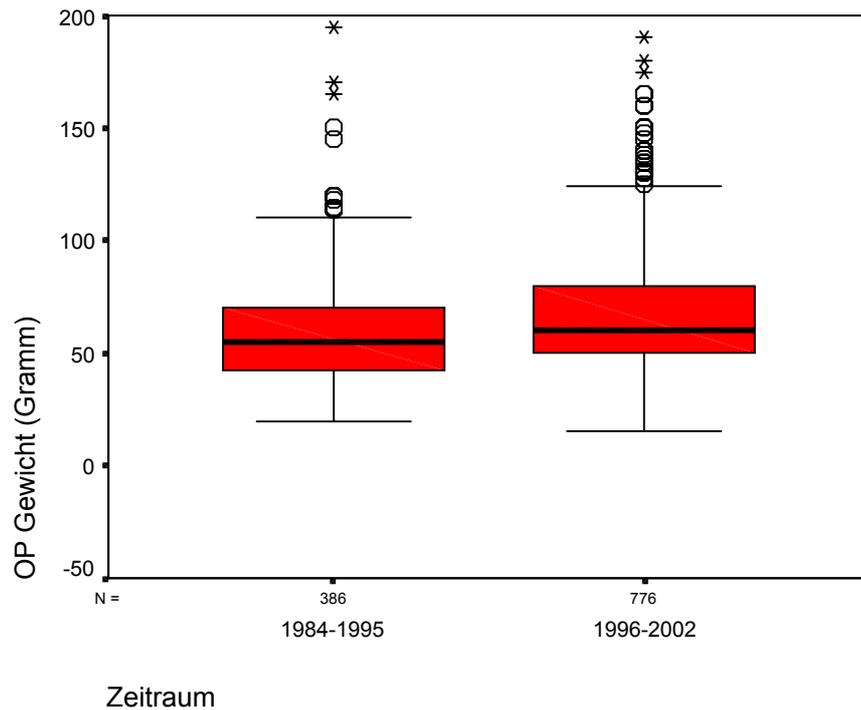


Abb. 9: Operationsgewicht (Boxplot)

4.6. TRUS-Bewertung

Mittels transrektalem Ultraschall wurde bei dem Patientenkollektiv ein "karzinomsuspekter" beziehungsweise "nicht suspekter" Befund erhoben.

So fielen im Zeitraum 1984 bis 1995 8.9% der Patienten in die Gruppe "nicht suspekt" und 91.1% in die Gruppe "suspekt".

Im Zeitraum 1996 bis 2002 zeigten signifikant mehr ($p < 0.001$) Patienten (24.4%) einen "nicht suspekten" Ultraschallbefund, während die Zahl der "suspekten" Befunde bei 75.6% der Patienten signifikant niedriger ($p < 0.001$) lag.

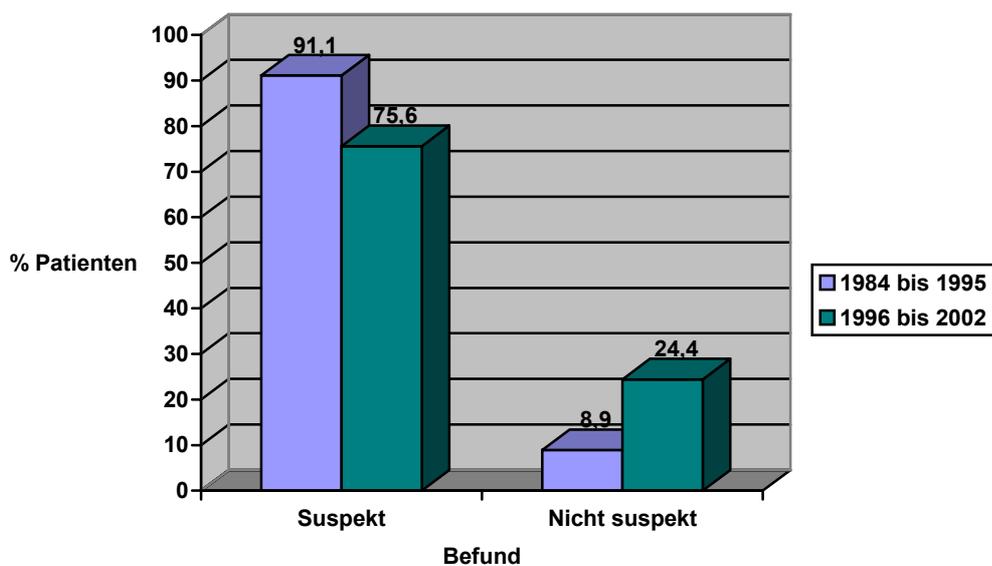


Abb. 10: TRUS-Bewertung

4.7. Präoperatives Grading

Das vor der radikalen Prostatovesikulektomie stanziobiologisch gewonnene Prostatagewebe wurde histologisch aufgearbeitet und entsprechend der Tumordifferenzierung nach vier "Gradinggruppen" bewertet:

G1: hochdifferenziertes Prostatakarzinom

G2: mäßigdifferenziertes Prostatakarzinom

G3: schlecht differenziertes Prostatakarzinom

Gx: Definition nicht möglich

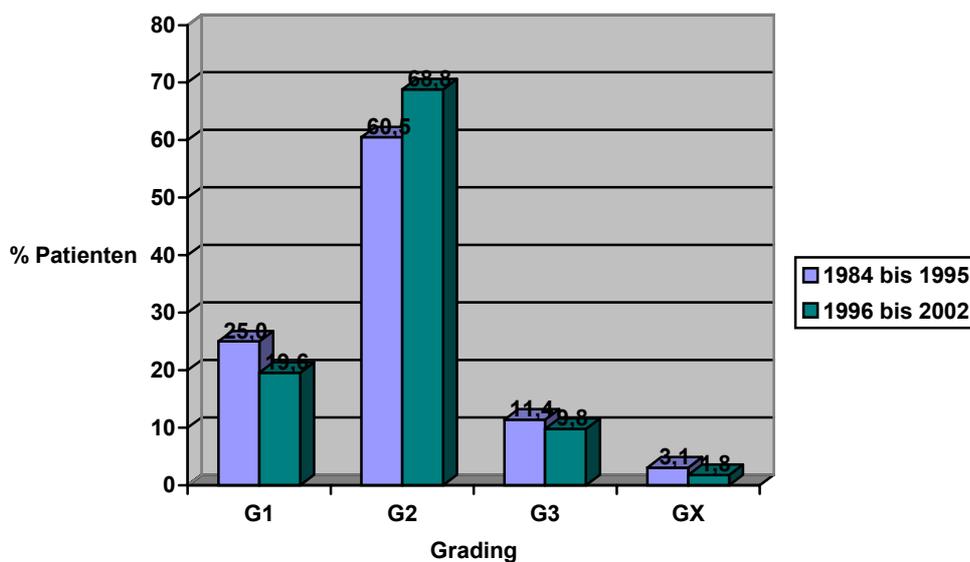


Abb. 11: Präoperatives Grading

Das präoperative Grading unterschied sich in den zwei Zeiträumen signifikant ($p=0.017$).

Bei 25% der radikal Prostatektomierten lag im Zeitraum 1984 bis 1995 ein hochdifferenziertes Karzinom (G1) vor. Im Zeitraum 1996 bis 2002 ergab sich bei 19.6% der Patienten histologisch ein G1-Tumor.

Die Mehrzahl der Patienten (60.5%) zeigte im ersten Zeitraum histologisch ein mäßigdifferenziertes Karzinom (G2).

Dies spiegelte sich auch im aktuellen Zeitraum (1996 bis 2002) wieder, wobei hier die Zahl der G2-Karzinome mit 68.8% der Patienten höher lag.

In die Gruppe der entdifferenzierten Karzinome (G3) wurden 1984 bis 1995 11.4% der Patienten eingeteilt. 1996 bis 2002 waren es 9.8% der Karzinompatienten.

Bei 3.1% (1984 bis 1995) beziehungsweise 1.8% (1996 bis 2002) der Patienten war eine Definition der Tumordifferenzierung nicht möglich.

Vergleicht man nun die beiden Zeiträume, überwogen in beiden Gruppen G2-Tumore, wobei der Anteil der entdifferenzierten Prostatakarzinome als auch der hochdifferenzierten G1-Tumore im Zeitraum 1996 bis 2002 niedriger war.

4.8. Pathologisches T-Stadium (pT)

Die Tumorausdehnung des Prostatakarzinoms wurde am Operationspräparat durch die TNM-Klassifikation der UICC von 1997 definiert.

Die T-Stadien der vor 1997 radikal prostatektomierten Patienten, wurden entsprechend der neuen Einteilung der UICC abgeändert.

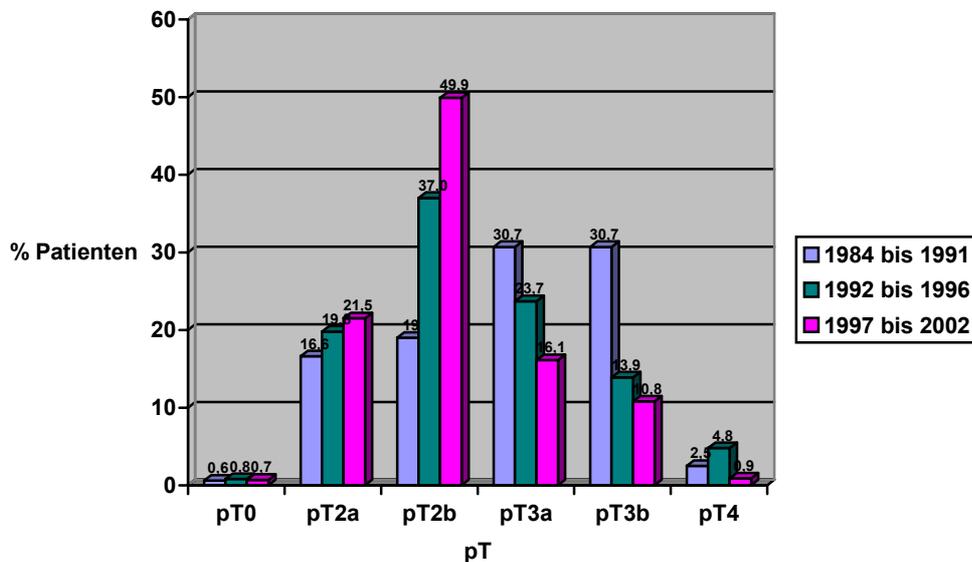


Abb. 12: Pathologisches T-Stadium

Im Zeitraum 1984 bis 1991 hatten 16.6% der Patienten einen **pT2a**-Tumor. In den nächsten fünf Jahren (1992 bis 1996) lag bei 19.8% der Prostatektomierten dieses Tumorstadium vor. Im aktuellen Zeitraum (1997 bis 2002) zeigte sich bei 21.5% der Patienten ein pT2a Tumor.

Das Tumorstadium **pT2b** fand man im Zeitraum 1984 bis 1991 bei 19.0% der Prostatektomiepräparate, im Zeitraum 1992 bis 1996 bei 37.0% und im aktuellen Zeitraum (1997 bis 2002) bei 49.9% der Patienten.

Ein **pT3a**-Tumor lag 1984 bis 1991 bei 30.7% , von 1992 bis 1996 bei 23.7% und von 1996 bis 2002 bei 16.1% der radikal Prostatektomierten vor.

30.7% der Operationspräparate wiesen im Zeitraum 1984 bis 1991 ein Stadium **pT3b** auf. Im Zeitraum 1992 bis 1996 waren es 13.9% und im Zeitraum 1997 bis 2002 10.8% der Prostatektomiepräparate.

Im Zeitraum 1984 bis 1991 fanden sich bei 2.5% der Patienten ein **pT4**-Tumor, von 1992 bis 1996 zeigte sich dieses Stadium bei 4.8% der Patienten und im aktuellen Zeitraum (1996 bis 2002) bei 0.9% der Operationspräparate.

Aus dieser Fallzahlverteilung lassen sich signifikante ($p < 0.001$) Unterschiede in der T-Stadienverteilung erkennen.

So hatten nahezu die Hälfte der Patienten im aktuellen Zeitraum (1997 bis 2002) ein Stadium pT2b, während dies von 1984 bis 1991 gerade 19% der Patienten waren.

Dagegen überwogen in diesem Zeitraum pT3a und pT3b-Tumore, deren Anzahl über die Jahre bis zum aktuellen Zeitraum deutlich abnahm.

Das fortgeschrittene Stadium pT4 zeigte sich lediglich bei 0.9% der Prostatektomiepräparate von 1997 bis 2002. Von 1984 bis 1991 dagegen lag dieses Stadium bei 2.5% der Patienten vor.

Das Patientenkollektiv lässt sich an Hand des T-Stadiums in zwei Gruppen einteilen.

Gruppe 1: Patienten mit pT-Stadium \leq 2b (lokalisiertes Prostatakarzinom)

Gruppe 2: Patienten mit T-Stadium \geq 3a (fortgeschrittenes Prostatakarzinom)

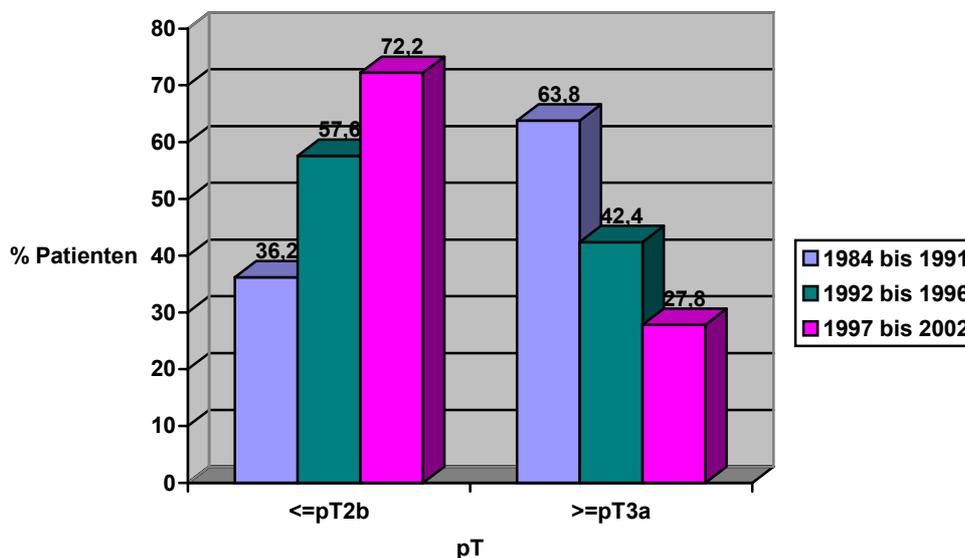


Abb. 13: Pathologisches T-Stadium, 2 Kategorien

Vergleicht man die drei Zeiträume, lassen sich folgende Verteilungen ableiten.

Im Zeitraum 1984 bis 1991 hatte circa ein Drittel (36.2%) der Patienten ein lokalisiertes Prostatakarzinom. In den nächsten fünf Jahren nahm der Anteil dieser Patienten auf 57.6% zu. Im aktuellen Zeitraum von 1997 bis 2002 wiesen bereits nahezu dreiviertel der radikal prostatektomierten (72.2%) ein lokalisiertes Karzinom auf.

Entgegengesetzt verhielt es sich für das fortgeschrittene, organüberschreitende Prostatakarzinom.

Die Mehrzahl der Patienten (63.8%), die von 1984 bis 1991 radikal prostatektomiert wurden, hatten ein histologisches Stadium \geq pT3a. In den Jahren 1992 bis 1996 fielen noch 42.2% in diese Stadiengruppe. Im

aktuellen Zeitraum (1996 bis 2002) wiesen weniger als ein Drittel der Patienten (27.8%) ein fortgeschrittenes Karzinom auf.

Insgesamt lässt sich also ein signifikanter Shift ($p < 0.001$) zu niedrigeren pT-Stadien über die Jahre erkennen.

Hierbei fällt vor allem eine Verschiebung zu Gunsten der organbegrenzten Stadien pT2a und pT2b auf, wobei die Zunahme der pT2b-Tumore am höchsten ist.

Umgekehrt verhält es sich mit den fortgeschrittenen Stadien. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme ($p < 0.001$) der Stadien \geq pT3a über die Jahre. Hierbei reduzierte sich vor allem der Anteil der weit fortgeschrittenen Karzinome (pT3b: Abnahme um 64.8%, pT4: Abnahme um 64%).

4.9. Lymphknotenstatus (pN)

Betrachtet man den Lymphknotenstatus in den verschiedenen Zeiträumen zeigt sich eine ähnliche Entwicklung wie beim pT-Stadium.

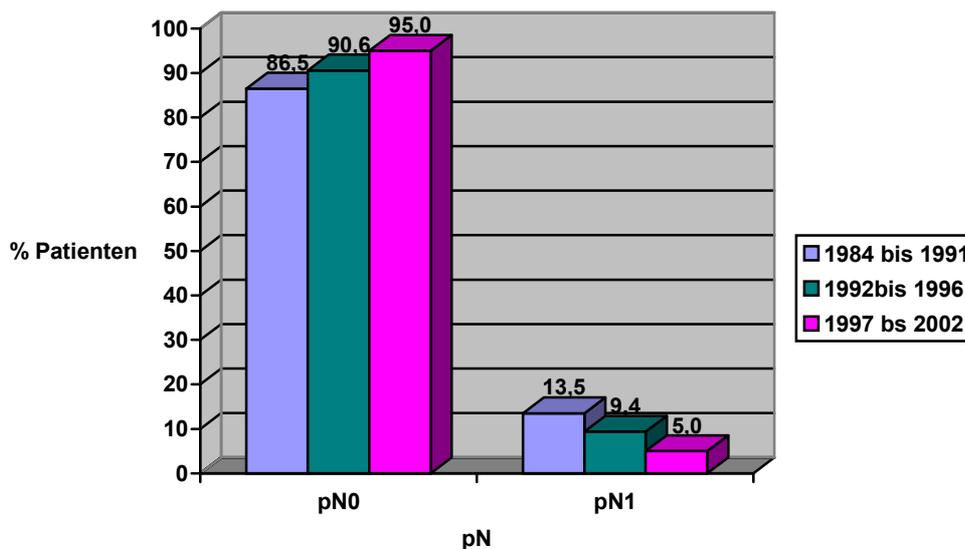


Abb. 14: Lymphknotenstatus pN

Im Zeitraum 1984 bis 1991 hatten 86.5% der Patienten keine Lymphknotenmetastasen (pN0). In den nächsten fünf Jahren (1992 bis 1996) waren 90.6% der Patienten lymphatisch nicht metastasiert. Im aktuellen Zeitraum (1997 bis 2002) betrug der Anteil der pN0-Präparate bereits 95.0%.

Umgekehrt verhielt es sich mit Lymphknotenmetastasen positiven Patienten.

1984 bis 1991 fand man bei 13.5% der Operierten Lymphknotenmetastasen. Im Zeitraum 1992 bis 1996 reduzierte sich die

Zahl auf 9.4% der Patienten. Von 1997 bis 2002 zeigt sich bei 5.0% der Prostatektomierten ein metastasenpositiver Lymphknotenstatus.

Ebenso wie bei der Tumorausdehnung (pT-Stadium) lässt sich also beim Lymphknotenstatus eine signifikante Änderung ($p < 0.001$) über die Jahre feststellen.

So nahm die Anzahl der lymphknotenmetastasenfreien Patienten deutlich zu, während sich die Zahl der metastasenpositiven Lymphknoten verringerte.

4.10. Resektionsstatus (R)

Auch bezüglich der Rate an positiven Absetzungsrändern zeigt sich eine Änderung in den verschiedenen Zeiträumen.

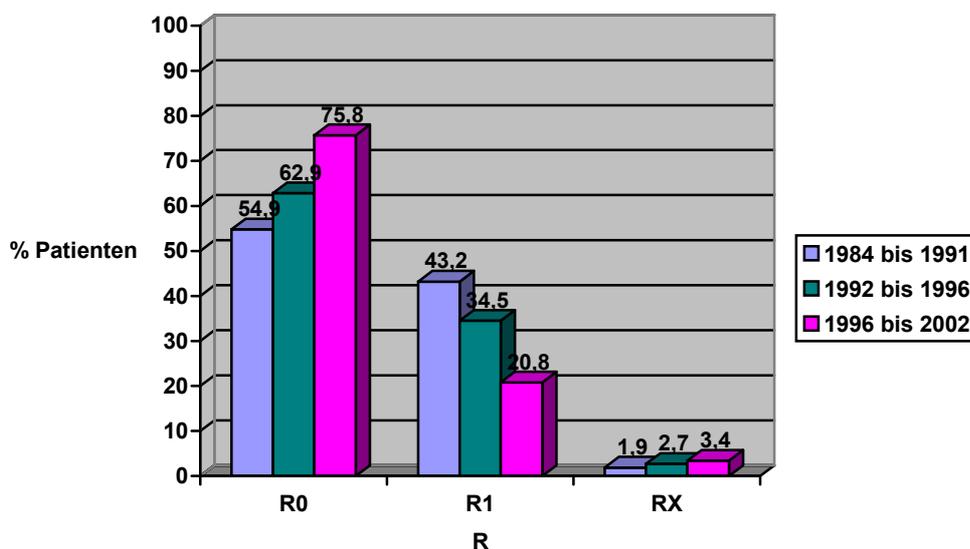


Abb. 15: Resektionsstatus R

Wie aus obigem Balkendiagramm sichtbar, nahm die Zahl der vollständig im Gesunden resezierten (R0) Prostatektomiepräparate von 54.8% (1984 bis 1991) auf 75.7% (1997 bis 2002) stetig zu.

Die Anteil der radikal Prostatektomierten mit positiven Resektionsrändern (R1) verringerte sich dagegen um mehr als die Hälfte, von 43.2% im ersten Zeitraum auf 20.8% der Patienten im aktuellen Zeitraum.

Die Unterschiede in den einzelnen Zeiträumen sind wie beim pT- und pN-Status signifikant ($p < 0.001$).

4.11. Postoperative Tumordifferenzierung /Grading

Hinsichtlich des histopathologischen, postoperativen Gratings, ergab sich folgende Verteilung:

von 1984 bis 1991 wiesen 65.4% der radikal Prostatektomierten ein hoch- bis mäßigdifferenziertes Karzinom (G1/2) auf. Dieser Anteil stieg in den nächsten fünf Jahren auf 74.1%. Im Zeitraum 1997 bis 2002 zeigten bereits 81.8% der Patienten eine Tumordifferenzierung G0 bis G2.

Es ergab sich also eine signifikante ($p < 0.001$) Zunahme der hoch- bis mäßigdifferenzierten Karzinome, während die Zahl der schlecht differenzierten Tumore über die Jahre abnahm.

So fand sich 1984 bis 1991 bei 34.6% der Patienten ein G3-Tumor. 1992 bis 1996 hatten 25.9% der Operierten ein schlecht differenziertes Karzinom. Im aktuellen Zeitraum (1997 bis 2002) war nur noch bei 18.2% der Patienten ein G3-Stadium nachweisbar.

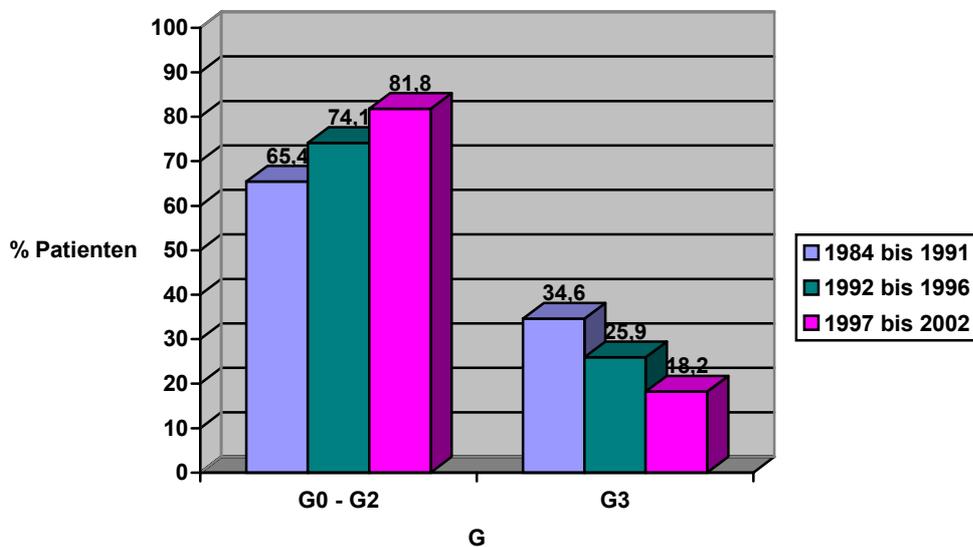


Abb. 16: Tumorgrading, 2 Kategorien

4.12. Perineuralscheideninfiltration

Die Patienten wurden bezüglich des Grades der histologischen Perineuralscheideninfiltration durch das Karzinom in drei Gruppen, nämlich "keine", "minimale" und "ausgeprägte" Perineuralscheideninfiltration, eingeteilt.

Zwischen den Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede ($p < 0.001$).

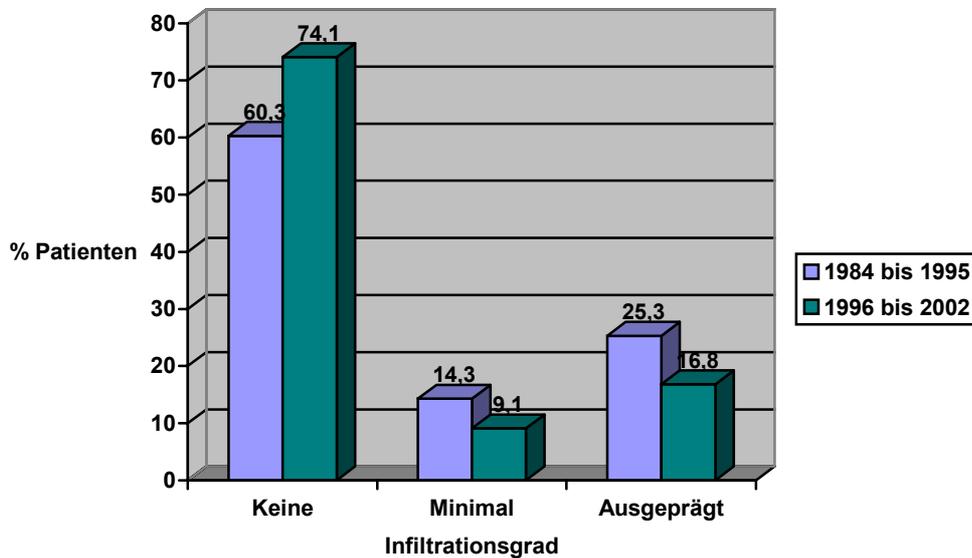


Abb. 17: Perineuralscheideninfiltration

Im Zeitraum 1984 bis 1995 wiesen 60.3% der Operationspräparate keine Karzinominfiltration der Perineuralscheiden auf. Im Zeitraum 1996 bis 2002 waren es 74.1 % der Patienten.

In die Gruppe der minimalen Perineuralscheideninfiltration fielen 1984 bis 1995 14.3% der Operierten. Der Anteil im Zeitraum 1996 bis 2002 betrug 9.1%.

Eine ausgeprägte Perineuralscheideninfiltration fand sich bei 25.3% der in den Jahren 1984 bis 1995 radikal Prostatektomierten. Im Zeitraum 1996 bis 2002 zeigte sich dieser Befund bei 16.8% der Patienten.

Im Laufe der Zeit nahm also der Anteil der Patienten ohne Karzinominfiltration der Perineuralscheiden signifikant ($p < 0.001$) zu.

Der Befund einer minimalen oder ausgeprägten Perineuralscheideninfiltration dagegen nahm signifikant ($p < 0.001$) ab, wobei dieser Trend vor allem bei der ausgeprägten Infiltration (Abnahme um 33.6%) zu verzeichnen war.

4.13. Lymphangiosis carcinomatosa

An Hand der Infiltration der Lymphgefäße durch das Proststakarzinom wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: keine Lymphangiosis carcinomatosa

Gruppe 2: minimale Lymphangiosis carcinomatosa

Gruppe 3: ausgeprägte Lymphangiosis carcinomatosa.

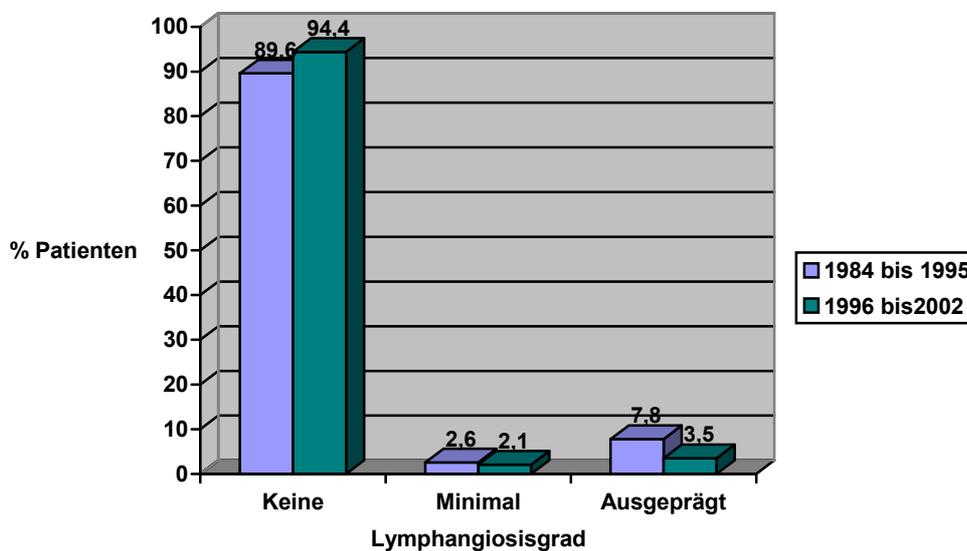


Abb. 18: Lymphangiosis carcinomatosa

Im Zeitraum 1984 bis 1995 zeigten 89.6% der Prostatektomiepräparate keine Karzinominfiltration der Lymphgefäße. Von 1996 bis 2002 stieg der Anteil auf 94.4%.

Bei 2.6% der Operierten fand sich 1984 bis 1995 eine minimale Lymphangiosis carcinomatosa. In diese Gruppe fielen 1996 bis 2002 2.1% der Patienten.

Eine ausgeprägte Lymphgefäßinfiltration wiesen 7.8% der in den Jahren 1984 bis 1995 radikal Prostatektomierten auf. In den darauffolgenden sieben Jahren nahm dieser Anteil um mehr als die Hälfte auf 3.5% der Patienten ab.

Es zeigte sich also insgesamt eine signifikante ($p < 0.001$) Zunahme der radikal Prostatektomierten ohne Lymphangiosis carcinomatosa, während sich die Patienten mit ausgeprägter Lymphgefäßinfiltration in den zwei Zeiträumen mehr als halbierten.

4.14. Samenblaseninfiltration

An Hand der Prostatektomiepräparate wurde der Samenblasenbefall durch das Prostatakarzinom beurteilt. Hierbei wurden die Patienten drei Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1: kein Samenblasenbefall

Gruppe 2: einseitiger Samenblasenbefall

Gruppe 3: beidseitiger Samenblasenbefall.

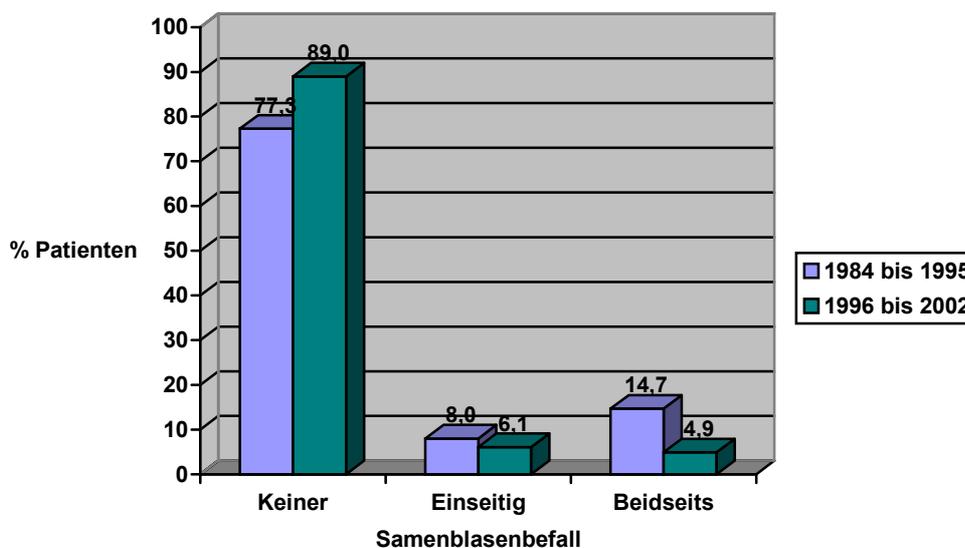


Abb. 19: Samenblasenbefall

So zeigten im Zeitraum 1984 bis 1995 77.3% der Patienten keinen Samenblasenbefall. Von 1996 bis 2002 erhöhte sich deren Anteil um 15% auf 89.0% der Operierten.

Eine einseitige Karzinominfiltration der Samenblasen wiesen 8% der in den Jahren 1984 bis 1995 radikal Prostatektomierten auf. Im Zeitraum 1996 bis 2002 hatten 6.1% der Patienten eine einseitige Karzinominfiltration der Samenblasen.

Eine beidseitige Tumorerinfiltration der Samenblasen fand man bei 14.7% der Operierten in den Jahren 1984 bis 1995. Von 1996 bis 2002 nahm dieser Anteil um 67% ab auf 4.9% der Patienten.

Zusammenfassend stieg mit den Jahren der für die Prognose wichtige Anteil der Patienten ohne Samenblasenbefall signifikant ($p < 0.001$) an. Umgekehrt nahm die Zahl der radikal Prostatektomierten mit beidseitig karzinombefallenen Samenblasen und damit einer grossen

4. Ergebnisse

Tumorausdehnung um mehr als zwei Drittel im Zeitraum 1996 bis 2002 ab.

5. DISKUSSION

Das Prostatakarzinom stellt die am häufigsten diagnostizierte Malignomerkrankung des Mannes dar.

Etwa 40 000 Männer erkranken in der Bundesrepublik Deutschland jährlich neu an einem Prostatakarzinom (37).

Was die Mortalität betrifft, versterben in Deutschland circa 12 000 Patienten jährlich an einem Prostatakarzinom (37).

Somit stellt das Malignom der Prostata, nach dem Bronchialkarzinom, die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache beim Mann dar.

Mitte der achtziger Jahre wurde die PSA-Serumbestimmung als Screeningmethode zur Entdeckung des Prostatakarzinoms eingeführt.

In den USA gehört die PSA-Untersuchung seit 1989 zur Routinevorsorge der Prostata (28).

In den darauffolgenden Jahren hat die Inzidenz des Prostatakarzinoms rapide zugenommen. So entdeckt man in den USA bei jedem sechsten Amerikaner ein Malignom der Prostata (44).

Für die Kurabilität ist die Tumorausdehnung der wichtigste Faktor. So können nur organbegrenzte Tumore geheilt werden. Da in diesen frühen Stadien im Normalfall noch keine Symptomatik auftritt, kommen Screeningmethoden - wie der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens - zur Früherkennung eine hohe Bedeutung zu.

Ziel eines solchen Prostata-Screenings soll es sein, den Tumor in einem möglichst frühen, kurativ behandelbaren Stadium zu entdecken und damit Morbidität und Mortalität zu senken.

In meiner Arbeit wurden die Daten von 1425 konsekutiv radikal prostatektomierten Patienten statistisch ausgewertet. Der Zeitraum der Operationen erstreckte sich von Januar 1987 bis Mai 2002. Mitte der achtziger Jahre hat man begonnen, das prostataspezifische Antigen als Screeningmethode für das Prostatakarzinom einzuführen.

An Hand der vorhandenen Datenbank wurde nun untersucht, in wie weit sich das PSA-Screening auf die Tumorstadien bei der Detektion des Prostatakarzinoms auswirkt.

Dabei wurde das Patientenkollektiv zwei (1984-1995 und 1996-2002) beziehungsweise drei (1984-1991, 1992-1996 und 1996-2002) Zeiträumen zugeordnet und bezüglich verschiedener, für die Tumorausdehnung entscheidender, Parameter verglichen.

In der anschließenden Diskussion soll der Frage nachgegangen werden, ob die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens als Screeningmethode geeignet ist.

Die Effektivität des PSA-Screenings lässt sich an verschiedenen Parametern überprüfen.

5.1. Inzidenz

Durch ein suffizientes Screeningprogramm müsste es zunächst zu einer Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms kommen. Diese ist das

Ergebniss der Detektion zusätzlicher, klinisch inapperenter Malignome (26).

Ist diese klinisch okkulte Gruppe durch das Screening aufgedeckt, wird es in den darauffolgenden Jahren zu einer Inzidenzabnahme kommen, hin zur tatsächlichen Inzidenz der Krankheit (26).

In den USA werden seit 1973 zahlreiche Prostatakarzinomfälle vom "National Cancer Institute" registriert und statistisch in dem Programm "Surveillance Epidemiology and End Results = SEER" ausgewertet.

Hierbei lässt sich seit Ende der achtziger Jahre mit der routinemäßigen Einführung der PSA-Untersuchung eine deutliche Inzidenzzunahme (etwa 4.8% pro Jahr (21)) feststellen, die ihr Maximum mit 5.9 pro 100 000 Neuerkrankungen im Jahr 1993 erreicht. In den darauffolgenden Jahren kommt es zu einer beständigen Inzidenzabnahme (73).

In Deutschland ist eine ähnliche Veränderung des Inzidenzmusters nachzuweisen. So hat die Zahl der Neuerkrankungen seit 1978 um 16% zugenommen (35).

Die signifikanten Änderungen der Inzidenzraten über die Jahre spricht demnach für die Effektivität des PSA-Screenings. Die Zahl der neuentdeckten Prostatakarzinome hat durch die Einführung der PSA-Bestimmung massiv zugenommen.

Das biologische Verhalten des Prostatakarzinoms darf aber hierbei nicht ausser Acht gelassen werden. So sind die zunehmenden Inzidenzraten keinesfalls gleich zu setzen mit einer abnehmenden Mortalität. Das PSA-Screening birgt auch die Gefahr, mehr klinisch irrelevante Tumore zu entdecken, die sich möglicherweise zu Lebzeiten des Patienten nicht zum fortgeschrittenen Karzinom entwickeln. Ein "Overtreatment" wird von Gegnern der Vorsorgeuntersuchung durch die PSA-Bestimmung befürchtet (5).

Es ist daher wichtig, in Zusammenhang mit der Inzidenz auch die Veränderungen bezüglich Tumor-"Staging", -"Grading" als auch Mortalität zu betrachten, die in den darauffolgenden Punkten abgehandelt werden.

5.2. Tumorstadium

Für die Kurabilität des Prostatakarzinoms spielt das Tumorstadium eine entscheidende Rolle. So sinkt mit zunehmendem pT-Stadium die Chance, das Prostatakarzinom mit der radikalen Prostatektomie kurativ zu behandeln.

Die progressionsfreien Überlebensraten nach 10 Jahren liegen für ein lokal, organbegrenzt Malignom (pT1/2 pN0 M0) zwischen 70 und 85% (84).

Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom (pT3 pN0 M0) sinkt die progressionsfreie 10-Jahres-Überlebensrate auf 29 bis 60% (84).

Ein disseminiert metastasiertes Prostatakarzinom hat eine Mortalität von über 50% innerhalb von drei Jahren (37)

Seit Einführung der PSA-Bestimmung ist es zu einem substantiellen Zuwachs der lokalisierten Karzinomstadien gekommen.

Im untersuchten Patientenkollektiv des Klinikum rechts der Isar stieg die Rate der T2-Stadien von 36.2% vor und zu Beginn des PSA-Screenings (Zeitraum 1984 bis 1991) auf 72.2% im aktuellen Zeitraum 1997 bis 2002.

Bei mehr als zwei Drittel der Patienten wurde also im aktuellen Zeitraum das Karzinom in einem organbegrenzten, potentiell kurativem Stadium entdeckt.

Ähnliche Daten zeigten sich bei Robert F. Hoedemaker et al. von der Univeritätsklinik Rotterdam (36). In einer Studie verglichen sie die

Prostatektomiepräparate von 121 Patienten aus der "European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer" (ERSPC) mit 72 vor Einführung des PSA-Screenings gewonnenen Prostatektomiepräparaten (36).

Das Stadium pT2 war in der nicht PSA-gescreenten Gruppe in 36% nachweisbar.

In der gescreenten ERSPC-Gruppe lag der Anteil der organbegrenzten Prostatakarzinome bei 61% (36).

Auch in den Vereinigten Staaten stieg seit Einführung des PSA-Screenings die Rate der lokalbegrenzten Karzinome signifikant an. So betrug die Rate der lokalisierten Malignome 1985 etwa 50/100 000 US-Amerikanern (73). Der Anteil stieg Ende der achtziger Jahre konsequent an, mit einem maximalen Zuwachs von etwa 57% (117/100 000 US-Amerikanern) bis zum Jahr 1992 (73).

An der Wayne State University wurden die Stadien von 1042 radikal Prostatektomierten vor und nach 1996 registriert (8). So betrug unter den weißen Patienten der Anteil der organbegrenzten Prostatakarzinome vor 1996 48% (8). Nach 1996 hatten 62% der operierten Patienten ein auf die Prostata begrenztes Malignom (8).

Für die fortgeschrittenen Stadien (\geq pT3a) ließen sich am Patientenkollektiv der Urologischen Klinik des Klinikum rechts der Isar ebenfalls signifikante Änderungen seit PSA-Einführung nachweisen.

So halbierte sich die Zahl der pT3a-Tumore seit 1984 bis 2002 nahezu (30.7% auf 16.1%). Der Anteil der Karzinome mit pT-Stadium 3b oder höher sank sogar von 33.1% (1984 bis 1991) auf 11.7% (1997 bis 2002).

Als Prognosefaktor spielt die Samenblaseninfiltration eine wichtige Rolle (29). In unserem Patientenkollektiv stieg der Anteil der Prostatektomiepräparate ohne Samenblasenbefall konsequent von 67.7% (1984 bis 1991) auf 88.9% (1997 bis 2002).

Nach den Daten des National Cancer Institutes blieb der Anteil der fortgeschrittenen Karzinome (T4, TX NX M1) bei US-Amerikanern bis zum Jahr 1991 konstant (73). Im Zeitraum 1992 bis 1996 sank die Inzidenz der fortgeschrittenen Prostatamalignome um 63.6% (21).

Hoedemaker et al. fanden bei 3% der Patienten aus der ERSPC-Studie, die nach PSA-Einführung radikal prostatektomiert wurden (1994 bis 1997) das pathologische Stadium T3b (36). Dagegen wurde dieses Tumorstadium bei 37% der vor PSA-Bestimmung (1980 bis 1989) radikal prostatektomierten gefunden (36).

Die abnehmende Zahl der fortgeschrittenen Karzinome kann verschiedene Ursachen haben.

So ist es möglich, daß Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen überhaupt nicht in der Datenbank des Klinikum rechts der Isar erfasst wurden, da eine radikale Prostatektomie für diese Patienten nicht mehr in Frage kommt.

Ein für die Effektivität des PSA-Screening sprechender Grund ist die Frühentdeckung der Tumore in niedrigen Stadien. Das bedeutet, die Therapie setzt - durch die PSA-Bestimmung - ein, bevor ein fortgeschrittenes Tumorstadium erreicht wird. Somit kommt es zu der beobachteten massiven Zunahme der frühen Tumorstadien, während - zeitversetzt: siehe SEER Daten- die Inzidenz der fortgeschrittenen Stadien abnimmt.

Ein früheres Entdecken des Karzinoms könnte auch auf eine Altersverschiebung bei Diagnosestellung hin zu jüngeren Jahren zurückzuführen sein. In unserem Patientenkollektiv konnte dies nicht bestätigt werden. Die Altersverteilung der radikal prostatektomierten Patienten hat sich von 1984 bis 2002 nicht signifikant verändert. Das mittlere Alter bei Diagnose lag bei etwa 65 Jahren.

Der mittlere PSA-Wert der radikal prostatektomierten Patienten des Klinikum rechts der Isar betrug in den Anfangsjahren der PSA-Bestimmung (1984 bis 1991) 16.7 ng/ml. Dieser Wert sank in den darauffolgenden Jahren konsekutiv ab und beträgt in den Jahren 1992 bis 2002 im Mittel 10.2 ng/ml.

Dies korreliert mit dem Shift zu organbegrenzten Tumorstadien seit PSA-Bestimmung und spielt auch für die postoperative Prognose eine Rolle. Hohe präoperative PSA-Werte signalisieren mehrheitlich einen schlechteren postoperativen Verlauf. Nach Cookson et al. sinkt die PSA-Rezidiv-freie Überlebensrate von 93% bei präoperativen Werten < 10 ng/ml auf 71% bei Werten >10 ng/ml (20). Kupelian et al. konnte eine signifikante Korrelation zwischen der postoperativen Überlebensrate und dem präoperativen PSA-Wert nachweisen (40). So betrug die Wahrscheinlichkeit einer Nonprogression nach fünf Jahren 71% für PSA-Werte <10 ng/ml, im Vergleich zu 42% bei präoperativen PSA-Werten >10 ng/ml (40).

Die wichtige Rolle des PSA-Screenings für die frühe Karzinomentdeckung lässt sich auch an der gesteigerten Rate der durch alleinige PSA-Bestimmung entdeckten Karzinome nachweisen.

So verdoppelte sich der Anteil der "nicht suspekten" digital-rektalen Tastbefunde unseres Patientenkollektives von 1984 bis 2002.

Nach Soh et al. betrug der Anteil der 1995 am Baylor College of Medicine in Texas nur durch den PSA-Wert entdeckten, nichtpalpablen Prostatakarzinome 52% (70).

In einer bundesweiten Früherkennungsstudie sind im PSA-Bereich 4 bis 10 ng/ml 47 von 61 Patienten allein auf Grund eines erhöhten PSA-Wertes entdeckt worden (46).

Der massive Zuwachs der organbegrenzten Karzinome seit Einführung der PSA-Bestimmung spiegelt sich auch in der Prostatektomierate wieder.

Die Zahl der bei lokal begrenztem Karzinom durchgeführten radikalen Prostatektomien hat am Klinikum rechts der Isar von 557 im Zeitraum 1987 bis 1995 auf 802 im Zeitraum 1996 bis 2001 zugenommen.

Newcomer et al. berichten, daß der Anteil der durch radikale Prostatektomie behandelten Männer von 15% 1983 bis 1984 auf 43% in den Jahren 1991 bis 1992 stieg (52).

Farkas et al. berechneten aus den Daten des National Cancer Institutes für die Jahre 1990 bis 1994 in den USA einen Zuwachs von 22 000 bis 29 000 organbegrenzten Prostatakarzinomfällen jährlich, die einer radikalen Prostatektomie zugeführt wurden (26).

Zusammenfassend ist es also seit Beginn der PSA-Bestimmung sowohl an unserem Patientenkollektiv als auch international zu einem massiven Zuwachs der organbegrenzten Prostatakarzinome gekommen. Dies führen wir auf den Einsatz des PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms zurück. Gleichzeitig fällt im selben Zeitraum eine deutlich angestiegene Prostatektomierate auf.

5.3. Lymphknotenstatus

Die Zahl der lymphknotenmetastasierten Patienten der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar ist im Laufe der Jahre signifikant gesunken. So fanden sich im Zeitraum 1984 bis 1991 noch bei 13.5% der Patienten positive Lymphknoten. Dies war von 1997 bis 2002 lediglich bei 5% der Prostatakarzinompatienten der Fall.

Ähnliche Veränderungen konnten auch Soh et al. nachweisen. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen sank von 23% (n=107) im Jahr 1984 auf lediglich 2% (n=302) im Jahr 1995 (70).

Laut Daten vom "Utah Cancer Registry" zeigten 1988 35 von 205 Patienten (17%) einen N1 Befund gegenüber 30 von 389 (7%) Patienten im Jahr 1994 (47).

In den signifikant sinkenden Raten der Stadien mit positiven Lymphknoten spiegelt sich abermals der Effekt der PSA-Bestimmung wieder. Lymphknotenmetastasen entsprechen einem fortgeschrittenem, potentiell nicht mehr kurativ behandelbarem Krankheitsstadium, dessen Inzidenz durch die Früherkennung durch PSA-Bestimmung abgenommen hat.

5.4. Positive Absetzungsränder

Neben dem Lymphknotenstatus spielt auch der chirurgische Absetzungsrand des Prostatektomiepräparates für die Prognose eine Rolle. Nach Kupelian et al. verschlechtert sich die Langzeitprognose signifikant bei einem positiven Absetzungsrand (40). Negative Ränder sind dagegen mit einem guten lokalen Langzeitverlauf verknüpft (40).

Auch Epstein et al. fanden eine unabhängige prognostische Bedeutung des Absetzungsrandes (24;25).

Im untersuchten Patientenkollektiv stieg die Anzahl der R0-Resektionen nach Einführung der PSA-Bestimmung von 54.8% (1984 bis 1991) auf 75.7% (1997 bis 2002), der Anteil der R1-Resektionen halbierte sich.

Dies ist mit dem berichteten Stadienshift hin zu früheren Tumorstadien vereinbar.

Da sich die Operationstechnik über die Jahre nicht wesentlich verändert hat, ist die wachsende Zahl negativer Absetzungsränder am ehesten auf eine kleinere Tumorausdehnung zurückzuführen. Voraussetzung hierfür ist das durch die PSA-Bestimmung ermöglichte frühe Entdecken des Karzinoms, möglichst in einem organbegrenzten Stadium.

5.5. Grading

Die Differenzierung (G1-3) ist der entscheidende Parameter, um die Aggressivität des Prostatakarzinoms einzuschätzen (71). Der prozentuale Anteil niedrigdifferenzierter Tumors im Prostataktomiepräparat wurde von Stamey et al. als der Prädiktor mit der höchsten prognostischen Bedeutung identifiziert (71). So steigt mit dem Anteil an niedrigdifferenziertem Tumor die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen, wodurch sich die Prognose verschlechtert (71). Im untersuchten Patientenkollektiv des Klinikums rechts der Isar fällt vor allem eine - seit PSA-Einführung - signifikante Zunahme der mäßig differenzierten Karzinome auf (53% im Zeitraum 1984 bis 1991, 70.4% im Zeitraum 1997 bis 2002). Der Anteil der gut differenzierten Malignome hat sich nur unwesentlich verändert.

Hingegen hat sich die Zahl der schlecht differenzierten Prostatakarzinome nahezu halbiert. (34.6% im Zeitraum 1984 bis 1991, 18.2% im Zeitraum 1997 bis 2002).

Auch in den Vereinigten Staaten konnten diese Trends nachgewiesen werden. Die Inzidenzzunahme des Prostatakarzinoms seit PSA-Bestimmung spiegelt sich vor allem in der Gruppe der mäßig differenzierten Karzinome wieder (26).

Die höchste Zahl der G2-Karzinome findet sich in den Jahren 1992 bis 1993 mit einer Inzidenz von 122/100 000 US-Amerikanern, verglichen mit 68/100 000 in den Jahren 1983 bis 1984 (28).

Die hohe Zuwachsrate der G2-Karzinome kann verschiedene Ursachen haben.

Auch vor PSA-Bestimmung hatten die mäßig differenzierten Karzinome den größten prozentualen Anteil. Das bedeutet, daß G2-Malignome den häufigsten Tumor im prävalenten Pool darstellen (75). Durch die PSA-Bestimmung stieg die Entdeckungsrate des Prostatakarzinoms und damit

auch die Inzidenz des am häufigsten prävalenten mäßig differenzierten Karzinoms.

Auch die Art der Detektion des Karzinoms spielt für die Festlegung des G-Stadiums eine Rolle.

Gleason et al. haben die Histologien von Stanzbiopsien und aus einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) gewonnenen Präparaten von 1983 bis 1984 mit denen nach PSA-Einführung von 1992 bis 1993 verglichen (28).

Es zeigten sich wesentliche Unterschiede in der Detektionsart der Karzinome. So wurden im ersten Zeitraum noch 59.7% der Malignome inzidentell durch TURP entdeckt. 16.8% der Patienten hatten einen suspekten digital-rektalen Tastbefund (28).

Im Zeitraum 1992 bis 1993 wurden nur noch 11.5% der Prostatakarzinome durch transurethrale Resektion entdeckt, während 80% durch PSA-Bestimmung und/oder digital-rektale Palpation gefunden wurden (28).

Durch transurethrale Resektion gewonnenes Gewebe entstammt hauptsächlich der Transitionalzone der Prostata, einer Region, in der sich vor allem klinisch indolente, hochdifferenzierte Karzinome befinden (48;75).

Dagegen entstammen größere Tumore mit erhöhten PSA-Werten meist der peripheren Zone der Prostata (48), die durch Stanzbiopsien erfasst wird.

Die effektive medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie einerseits als auch die Tatsache, daß höhergradige Karzinome durch erhöhte PSA-Werte entdeckt werden, bevor eine transurethrale Resektion durchgeführt wird, hat zu einer Reduktion der transurethralen Resektionen geführt (28).

Die Zahl der durch PSA-Bestimmung und Stanzbiopsie entdeckten Tumore hat dagegen radikal zugenommen, so daß auch die Zahl der für die periphere Zone wahrscheinlichsten höhergradigen Karzinome zugenommen hat (28).

Ein weiterer Grund für die zunehmende Inzidenz der mäßig differenzierten Karzinome könnte auch die wachsende Zahl der präoperativen Vorbehandlungen sein. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Vorbehandlung wuchs im Klinikum rechts der Isar von 11.6% im Zeitraum 1984 bis 1995 auf 21.7% im Zeitraum 1996 bis 2002.

Präoperative Androgenentzugstherapie als auch Radiotherapie führen zum Downgrading des Karzinoms (76;82).

Trotz verschiedener Ursachen ist die Tatsache, daß vor allem die Inzidenz der mäßig differenzierten Karzinome zugenommen hat, ein Argument für ein Screening mittels prostataspezifischen Antigens. Nicht etwa klinisch insignifikante, latente Karzinome werden durch das prostataspezifische Antigen entdeckt, sondern überwiegend mäßig differenzierte, organbegrenzte Karzinome. Diese eignen sich idealerweise für den kurativen Ansatz durch radikale Prostatektomie, während ohne Therapie mit einem Fortschreiten der Erkrankung gerechnet werden müßte (3;16;41;57;58).

5.6. Mortalität

Um die Effektivität des PSA-Screenings vollständig beurteilen zu können, ist es nötig, die Mortalitätsraten zu betrachten.

Eine erfolgreiche Screeningmethode müsste neben einer Inzidenzerhöhung zeitversetzt zu einer Mortalitätssenkung führen.

In den Vereinigten Staaten von Amerika wird seit Ende der achtziger beziehungsweise Beginn der neunziger Jahre die Bestimmung des PSA als weitverbreitete Früherkennungsmethode eingesetzt. Von 1990 bis 1995 ist eine deutliche Abnahme der Mortalität beobachtet worden (23.7 pro 100 000 auf 17.6 pro 100 000 Männer), nachdem sie in den Jahren

1973 bis 1990 um etwa 1% pro Jahr gestiegen war (51). Auf Grund des langen natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms (10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87% bei Grad 1/2-Karzinomen (18)) ist es allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich, den Einfluß einer früheren Therapie auf die Mortalität PSA-entdeckter Karzinome vollständig zu erfassen.

In Deutschland stieg gegensätzlich zu den USA die Mortalität in den Jahren 1980 bis 1996 von 25.6 auf 31.4 pro 100 000 Männern (46).

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens als routinemäßige Screeningmethode ist in Deutschland noch nicht in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen. De Facto ist die Früherkennung mittels PSA-Bestimmung aber auch in Deutschland bereits weit verbreitete Praxis.

Kritiker befürchten allerdings, daß durch die PSA-Bestimmung vor allem klinisch insignifikante Karzinome (Tumolvolumen $<0.5 \text{ cm}^3$ /Gleason-Score <4) mit geringem Mortalitätsrisiko entdeckt und unnötigerweise therapiert werden, was die Morbidität der Patienten erhöht, allerdings die Mortalität nicht senkt (21).

Trotz der hohen Prävalenz dieser Karzinome konnte aber in zahlreichen Studien (3;16;41;57;58;70) gezeigt werden, daß die Mehrheit der PSA -entdeckten Karzinome klinisch signifikant sind. Auch bei unserem Patientenkollektiv war die Mehrzahl der Karzinome mäßig differenziert und organbegrenzt. Solche Karzinome würden ohne Therapie sicherlich fortschreiten bis zu einem nicht mehr kurativ angehbaren Spätstadium.

In zwei großangelegten Studien in Europa (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer - ERSPC) und den USA (PLCO), deren Ergebnisse frühestens 2005 erwartet werden, soll der Stellenwert des

prostata-spezifischen Antigens als routinemäßige Screeningmethode geklärt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der Urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar wurde zwischen Juli 1984 und Mai 2002 bei 1427 Patienten eine radikale Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie wegen eines Prostatakarzinoms durchgeführt.

Mitte der achtziger Jahre hat man begonnen, die Serumbestimmung des prostataspezifischen Antigens als Methode zur Detektion des Prostatakarzinoms einzuführen.

Anhand der Daten der radikal prostatektomierten Patienten wurde untersucht, welche Veränderungen bezüglich der Tumorstadien sich seit Einführung der PSA - Bestimmung ergaben.

Hierbei ließen sich statistisch signifikante Entwicklungen nachweisen:

1. Zunahme organbegrenzter Karzinome

Bezüglich der Tumorausdehnung (pathologisches T-Stadium nach UICC-Klassifikation von 1997) zeigte sich seit Anfang der neunziger Jahre eine signifikante ($p < 0.001$) Verschiebung zu Gunsten organbegrenzter Karzinome (pT - Stadium $\leq 2b$). Hingegen reduzierte sich der Anteil der vor PSA-Einführung überwiegender fortgeschrittenen, organüberschreitenden Tumore (pT-Stadium $\geq 3a$) signifikant ($p < 0.001$).

2. Abnahme von Lymphknotenmetastasen und positiven Resektionsrändern

Ähnliche, prognostisch positiv zu wertende Trends, ergaben die Auswertung des Lymphknotenstatus und der Absetzungsränder der Operationspräparate.

Sowohl die Anzahl der radikal prostatektomierten mit Lymphknotenmetastasen als auch derer mit karzinompositivem

Absetzungsrand reduzierte sich signifikant ($p < 0.001$) seit Einführung der PSA-Bestimmung.

3. Zunahme der hoch- bis mäßigdifferenzierten Karzinome

Hinsichtlich des histopathologischen, postoperativen Gradings zeigte sich seit Beginn der neunziger Jahre eine deutliche, signifikante ($p < 0.001$) Zunahme der hoch- bis mäßigdifferenzierten Karzinome. Der Anteil der schlechtdifferenzierten dagegen nahm signifikant ab. ($p < 0.001$)

4. Abnahme der Perineuralscheideninfiltration, Lymphangiosis carcinomatosa und des Samenblasenbefalls

Der Grad der Perineuralscheideninfiltration, Lymphangiosis carcinomatosa und des Samenblasenbefalls waren weitere Parameter, die vor und nach PSA-Einführung verglichen wurden.

So sank sowohl bezüglich Perineuralscheideninfiltration als auch Lymphangiosis carcinomatosa der Anteil eines "ausgeprägten" zu Gunsten eines "negativen" Befundes seit Beginn der neunziger Jahre signifikant ($p < 0.001$) ab.

Bezüglich des Samenblasenbefalls stieg die Anzahl der Patienten ohne Samenblasenbefall signifikant an ($p < 0.001$), während sich der Befund eines beidseitigen Samenblasenbefalls signifikant ($p < 0.001$) reduzierte.

Die Einführung der PSA-Bestimmung resultierte im untersuchten Patientenkollektiv in einer statistisch signifikanten ($p < 0.001$) Zunahme organbegrenzter, hoch- bis mäßigdifferenzierter Karzinome, die durch die radikale Prostatovesikulektomie potentiell kurabel sind. Auch die anderen histopathologisch ausgewerteten Parameter zeigten eine prognostisch günstig zu wertende Entwicklung. Durch die Einführung des PSA in die Diagnostik des Prostatakarzinoms ist am untersuchten Patientengut ein deutlicher Stadienshift zu Tumoren in früheren Stadien mit besserer Prognose zu erkennen.

7. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Sensitivität und Spezifität des PSA

Tab. 2: Altersverteilung der operierten Patienten (Jahre)

Tab. 3: PSA-Wert bei Diagnosestellung (ng/ml)

Tab. 4: Präoperativer PSA-Wert (ng/ml)

Tab. 5: TRUS-Gewicht (Gramm)

Tab. 6: Operationsgewicht (Gramm)

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Altersangepasste Inzidenz pro 100000 Männern in den USA (48)
- Abb. 2:** Altersverteilung der operierten Patienten
- Abb. 3:** PSA-Wert bei Diagnosestellung (Boxplot)
- Abb. 4:** PSA-Wert bei Diagnosestellung (Balkendiagramm)
- Abb. 5:** Präoperativer PSA-Wert (Boxplot)
- Abb. 6:** Präoperativer PSA-Wert (Balkendiagramm)
- Abb. 7:** Digitale rektale Untersuchung der Prostata
- Abb. 8:** TRUS-Gewicht (Boxplot)
- Abb. 9:** Operationsgewicht (Boxplot)
- Abb. 10:** TRUS-Bewertung
- Abb. 11:** Präoperatives Grading
- Abb. 12:** Pathologisches T-Stadium
- Abb. 13:** Pathologisches T-Stadium, 2 Kategorien
- Abb. 14:** Lymphknotenstatus pN

Abb. 15: Resektionsstatus R

Abb. 16: Tumorgrading, 2 Kategorien

Abb. 17: Perineuralscheideninfiltration

Abb. 18: Lymphangiosis carcinomatosa

Abb. 19: Samenblasenbefall

9. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) **Altwein** JE: Diagnostik und Stadieneinteilung. In: "Uroonkologie" , Herausgeber: Rübben H. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York: 1998: 67-94.
- (2) **Armbruster** DA. Prostate specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993; 39(2):181-195.
- (3) **Auvinen** A, Tammela T, Stenman UH, Uusi-Erkkila I, Leinonen J, Schroeder FH, Hakama M. Screening for prostate cancer using serum prostate-specific antigen: a randomised, population-based pilot study in Finland. *Br J Cancer* 1996; 74(4):568-572.
- (4) **Bangma** CH, Grobbee DE, Schroeder FH. Volume adjustment for intermediate prostate-specific antigen values in a screening population. *Eur J Cancer* 1995; 31A(1):12-14.
- (5) **Barry** MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1373-1377.
- (6) **Beduschi** M, Oesterling JE. Prostate specific antigen density. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):323-332.
- (7) **Benson** MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 143(3):815-816.
- (8) **Bianco** FJJr, Wood DPJr, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Powell IJ. Prostate cancer stage shift has eliminated the gap in

disease free survival in black and white American men after radical prostatectomy. *J Urol* 2002; 168(2):479-482.

- (9) **Brawer** MK, Beatie J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 1993; 150(1):106-109.
- (10) **Carter** HB, Pearson J. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993; 20(4):665-670.
- (11) **Carter** HB, Pearson J. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):333-338.
- (12) **Carter** SS, Talley D, Egawa S. Accurate preoperative determination of prostate cancer volume in clinically localized disease. *J Urol* 1989; 141:276A.
- (13) **Catalona** WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997; 158(6):2162-2167.
- (14) **Catalona** WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA* 1998; 279(19):1542-1547.

- (15) **Catalona** WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson M, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151(5):1283-1290.
- (16) **Catalona** WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270(8):948-954.
- (17) **Chodak** GW, Keller P, Schoenberg H. Assessment of screening for prostate cancer using digital rectal examination. *J Urol* 1989; 141(5):1136-1138.
- (18) **Chodak** GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330(4):242-248.
- (19) **Christensson** A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194:755-763.
- (20) **Cookson** MS, Fleshner NE, Soloway MS, Fair WR. Prognostic significance of prostate specific antigen in stage T1c prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49(6), 887-893.
- (21) **Dennis** LK, Resnick MI. Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality. *Prostate* 2000; 42:247-252.

- (22) **Djavan** B, Zlotta AR, Bytтеbier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, Marberger M. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160(2):418-419.
- (23) **Drago** JR, Badalament RA, Wientjes MG, Smith JJ, Nesbitt JA, York JP, Ashton JJ, Neff JC. Relative value of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in diagnosis and management of adenocarcinoma of prostate. Ohio State University experience. *Urology* 1989; 34(4):187-192.
- (24) **Epstein** JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(3), 286-293.
- (25) **Epstein** JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71(11), 3582-3593.
- (26) **Farkas** A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, Ward WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology* 1998; 52(3):444-449.
- (27) **Filella** X, Alcover J, Molina R, Rodriguez A, Carretero P, Ballesta AM. Free and total PSA in the diagnosis of prostate cancer. *Tumor Biology* 1997; 18:332-340.
- (28) **Gilliland** FD, Gleason DF, Hunt WC, Stone N, Harlan LC, Key CR. Trends in gleason score for prostate cancer diagnosed between 1983 and 1993. *J Urol* 2001; 165(3):846-850.

- (29) **Graefen** M, Hammerer PG, Noldus J, Haese A, Pichelmeier U, Erbersdobler A, Henke H, Conrad S, Fernandez S, Huland H. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Urologe [A]* 2000; 39(1):14-21.
- (30) **Graefen** M, Noldus J, Pichelmeier U, Haese A, Hammerer PG, Fernandez S, Conrad S, Henke R, Huland E, Huland H. Early prostatic-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. *Eur Urol* 1999; 36(1), 21-30.
- (31) **Gustafsson** O, Norming U, Almgard LE, Frederiksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of randomly selected population of 2.400 men. *J Urol* 1992; 148(6):1827-1827.
- (32) **Hamm** M, Maassen C, Weckermann D, Wawroschek F. PSA-Diagnostik beim Prostatakarzinom, Unterscheidung von malignen und benignen Erkrankungen. *Kliniker* 1999; 12(28):352-355.
- (33) **Hammerer** PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol* 1995; 153(1):111-114.
- (34) **Harms** V. Schätzen und Testen. In: "Biomathematik, Statistik und Dokumentation", Herausgeber: Harms V. Harms-Verlag, Kiel 1992: 186-235.
- (35) **Hauri** D. Onkologie, Maligne Tumoren der Prostata. In: "Checkliste Urologie", Herausgeber: Hauri D, Jaeger P, und Mitarbeiter. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart New York, 2000: 158-165.

- (36) **Hoedemaker** RF, Rietbergen JBW, Kranse R, Schroeder FH, van der Kwast TH. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol* 2000; 164(2):411-415.
- (37) **Huland** H. Tumoren, Prostatakarzinom. In: "Urologie", Herausgeber: Hautmann RE, Huland H. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2001: 237-254.
- (38) **Jensen** OM, Esteve J, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26(11-12):1167-1256.
- (39) **Kramer** W, Oremek G, Schuldes H, Boeckmann W, Jonas D. Medikamente interferieren mit der PSA-Bestimmung. *Urologe [A]* (Suppl) 1990; 29:A11.
- (40) **Kupelian** P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathological factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48(2):249-260.
- (41) **Labrie** F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M. Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 47(2):212-217.
- (42) **Lein** M, Stephan C, Jung K, Schnorr D, Loening S. Relation of free PSA/total PSA in serum for differentiating between patients with prostatic cancer and benign hyperplasia of the prostate: which cutoff should be used? *Cancer Invest* 1998; 16:45-49.

- (43) **Lilja** H, Christensson A, Dahlen U. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37:1618-1625.
- (44) **Lindner** M. Fragwürdige Vorsorge. *Süddeutsche Zeitung* 2001; 203:V2-8-V2/8.
- (45) **Luboldt** H-J, Altwein JE, Bichler K-H, Czaja D, Hüsing J, Fornara P, Jöckel K-H, Lübben G, Schalkhäuser G, Weißbach L, Wirth H, Rübben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms - Erste Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie in Deutschland. *Urologe [A]* 1999; 38(2):114-123.
- (46) **Luboldt** H-J, Rübben H. PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe [A]* 2000; 39:22-26.
- (47) **Mansfield** JT, Soper TH, James BC. Grade and stage migration in prostate cancer - pathological findings in biopsy and radical prostatectomy specimens: population-based analysis from the Utah cancer registry. *J Urol* 1996; 155:418A
- (48) **McNeal** JE, Redwine E, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(12):897-906.
- (49) **Mettlin** C, Lee F, Drago JR, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991; 67(12):2949-2958.
- (50) **Mettlin** C, Littrup PJ, Murphy GP, Lee F, Chesley A, Badalament RA, Mostofi FK. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-

referenced PSA, PSA density, and PSA change. *Cancer* 1994; 74(5):1615-1620.

- (51) **Mettlin** C, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 1998; 82(2):249-251.
- (52) **Newcomer** LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974-1994. *J Urol* 1997; 158(4):1427-1430.
- (53) **Nixon** RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br J Urol [Suppl 1]* 1997; 79:61-67.
- (54) **Oesterling** JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145(5):907-923.
- (55) **Oesterling** JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20(4):671-680.
- (56) **Oesterling** JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7):860-864.
- (57) **Oesterling** JE, Suman VJ, Zincke H, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer: pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20(4):687-693.

- (58) **Ohori M**, Scardino PT. Early detection for prostate cancer: the nature of cancers detected with current diagnostic tests. *Semin Oncol* 1994; 21(5):522-526.
- (59) **Partin AW**, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer. Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143(4):747-752.
- (60) **Partin AW**, Catalona WJ, Southwick PC, Subong ENP, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996; 48(6A Suppl):55-61.
- (61) **Pientka L**. PSA-Screening beim Prostatakarzinom. Augusta-Kranken-Anstalt Bochum Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie Universität Witten/ Herdecke, 1998.
- (62) **Powell CS**, Fielding AM, Rosser K, Ames AC, Vaughton KC. Prostate specific antigen-a screening test for prostatic cancer? *Br J Urol* 1989; 64(5):504-506.
- (63) **Powell IJ**. Early detection issues of prostate cancer in African American men. *In vivo* 1994; 8(3):451-452.
- (64) **Prestigiacomo AF**, Lilja H, Petterson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1):350-354.
- (65) **Rifkin MD**, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Panshter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of

magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323(10), 621-626.

- (66) **Schmid** H-P, Altwein JE, Faul P, Wirth M. Screening und Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(12):592-597.
- (67) **Schroeder** FH, Bangma CH. The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Br J Urol [Suppl 1]* 1997; 79:68-71.
- (68) **Seamonds** B, Yang N, Anderson K, Whitaker B, Shaw LM, Bollinger JR. Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. *Urology* 1986; 28(6):472-479.
- (69) **Semjonow** A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des prostataspezifischen Antigens. *Urologe [A]* 1995; 34:303-315.
- (70) **Soh** S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol* 1997; 157(6):2212-2218.
- (71) **Stamey** TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281(15):1395-1400.

- (72) **Stamey** TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317(15):909-917.
- (73) **Stanford** JL, Stephenson RA, Coyle LM, Correa R, Eley JW, Gilliland FD. Prostate cancer trends 1973 - 1995, SEER Program, National Cancer Institute. NIH Pub No.99 - 4543. 1999.
- (74) **Stenman** UH, Leinonen H, Alfthan H. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1 antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in the serum of patients with prostate cancer. Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51:222-226.
- (75) **Stephenson** RA, Stanford JL. Population-based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate specific antigen. *World J Urol* 1997; 15:331-335.
- (76) **Tetu** B, Srigley JR, Boivin JC, Dupont A, Monfette G, Pinault S, Labrie F. Effect of combination endocrine therapy (LHRH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma. A histopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(2):111-120.
- (77) **Thompson** IM, Maj MD, Fair WR. Screening for carcinoma of the prostate: efficacy of available screening tests. *World J Surg* 1989; 13:65-70.
- (78) **Valerianova** Z, Gill C, Duffy SW. Trends in the incidence of various cancers in Bulgaria,1981-1990. *Int J Epidemiol* 1994; 23(6):1117-1126.

- (79) **Wang** MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valencuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate specific antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2(1):89-96.
- (80) **Wang** MC, Valencuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17(2):159-163.
- (81) **Weckermann** D, Wawroschek F, Hamm M. Lokoregionäres Prostatakarzinom, Prognosefaktoren für den Verlauf nach radikaler Prostatektomie. *Klinikarzt* 1999; 12(28):356-359.
- (82) **Wheeler** JA, Zagars GK, Ayala AG. Dedifferentiation of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. Evidence for tumor progression. *Cancer* 1993; 71(11):3783-3787.
- (83) **Wilbert** DM. Die digitale rektale Untersuchung (DRE) als Screeninguntersuchung für das Prostatakarzinom. In: "Prostatakarzinom", Herausgeber: Bichler K-H, Wechsel HW, Mattauch W. pmi-Verlagsgruppe, Frankfurt am Main, 1996: 18-22.
- (84) **Wirth** M. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. In: "Uroonkologie", Herausgeber: Rübber H. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2001, 3., vollständig überarbeitete Auflage: 243-246.
- (85) **Yuan** JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; 147(3 Pt 2):810-810

10. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hartung, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar in München, für die Ermöglichung, diese Promotion unter vorbildlicher Betreuung an seiner Klinik durchführen zu können.

Herzlich danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Breul für die Überlassung des Themas, für die kompetente Beratung und hilfreichen Anregungen, durch die er mir unterstützend zur Seite stand.

Außerdem möchte ich Herrn PD Dr. med Paul Roger für die freundliche und engagierte Mithilfe danken. Vor allem alle "computertechnischen" Probleme wurden schnell und tatkräftig gelöst. Vielen Dank hierfür!

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Heiner van Randenborgh für die geduldige und kompetente Betreuung. Durch seine stets präsente Unterstützung und Hilfestellung wurde die Planung und Erstellung meiner Dissertationsarbeit wesentlich erleichtert. Ein großes Dankeschön!

Frau Raymonde Busch danke ich für ihre Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie für die Anleitung bei der Software SPSS.