

Urologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

**Definition von Risikogruppen nach radikaler Prostatektomie –
Einteilung nach Tumolvolumen oder multivariater Analyse?**

Christian Müller

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 19. 04. 2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14. 06. 2006 angenommen.

Meiner Familie
in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS	SEITE
A. EINLEITUNG	1
1. Die Prostata	2
1.1 Lage, Form und Größe	2
1.2 Aufbau und Feinstruktur	2
1.3 Funktion der Prostata	5
1.4 Hormonelle Regulation	5
2. Das Prostatakarzinom	6
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	6
2.2 Pathologie	8
2.2.1 Klassifikation des Prostatakarzinoms	8
2.2.2 Grading des Prostatakarzinoms	8
2.2.3 Stadieneinteilung	10
2.2.4 Formen des Prostatakarzinoms	12
2.3 Diagnostik	12
2.3.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)	14
2.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)	15
2.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS) und Prostatabiopsie	17
2.3.4 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)	18
2.3.5 Knochenszintigraphie	19

B.	MATERIAL UND METHODE	20
1.	Ziel der Arbeit	20
2.	Patientengut, Daten- und Untersuchungsmaterial	20
3.	Operationsindikation, Operationsweise und postoperative Kontrolle	21
4.	Postoperative standardmäßige Präparatbearbeitung und Herstellung von Großflächenschnitten	22
5.	Bestimmung und Messung der Karzinomherdfläche	23
6.	Berechnung des Karzinomvolumens	24
7.	Zusammenfassung erhobener Parameter	26
8.	Statistische Auswertung	27
C.	ERGEBNISTEIL	28
1.	Deskriptive Statistik	28
1.1	Präoperativ erfasste Daten	28
1.1.1	Alter der Patienten	28
1.1.2	Klinisches T-Stadium (cT-Stadium)	29
1.2	Histopathologische Daten	30
1.2.1	Karzinomvolumen	30
1.2.2	Pathologisches T-Stadium (pT-Stadium)	30
1.2.3	Tumorinfiltration der Samenblasen (pT3b)	32
1.2.4	Histologische Beurteilung der Schnittländer (R-Status)	33
1.2.5	Regionärer Lymphknotenbefall (pN-Stadium)	35
1.2.6	Histopathologisches Grading nach der WHO	36
1.2.7	Grading nach Gleason	37
1.3	Postoperativ erfasste Daten (Follow-Up)	38
1.3.1	Postoperativer Beobachtungszeitraum	39
1.3.2	PSA-Follow-Up	39
1.3.3	Lokalrezidiv-Follow-UP	40

1.3.4	Metastasierung	41
1.3.5	Tod des Patienten: Unbekannte Todesursache/Todesursache aufgrund des Prostatakarzinoms (PC)	41
2.	Analytische Statistik	43
2.1	ROC-Kurve, kritisches Tumervolumen (Cut-Off-Wert) und Vierfeldertafel mit Berechnung des „Relativen Risikos“	43
2.1.1	PC-Vol. vs. pT-Stadium ($\leq 2b / > 2b$)	47
2.1.2	PC-Vol. vs. Samenblasenbefall (pT3b)	49
2.1.3	PC-Vol. vs. Lymphknotenbefall (pN-Stadium)	51
2.1.4	PC-Vol. vs. R-Status	53
2.1.5	PC-Vol. vs. Postoperatives histopathologisches Grading (WHO)	55
2.1.6	PC-Vol. vs. Gleason Score	58
2.2	Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test	60
2.2.1	PC-Vol. vs. PSA-Rezidiv	61
2.2.2	PC-Vol. vs. Lokalrezidiv	62
2.2.3	PC-Vol. vs. Fernmetastasen	63
2.2.4	PC-Vol. vs. Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit	64
2.2.5	PC-Vol. vs. Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund des Prostatakarzinoms	65
2.3	Zusammenfassung der Cut-Off-Wert-Bestimmungen aus den ROC-Analysen und den Kaplan-Meier Kurven	67
2.4	Multivariate Analyse: Cox-Regression	68
2.5	Niedriges, intermediäres und hohes PSA-Progress-Risiko	71
D.	DISKUSSION	76
E.	ZUSAMMENFASSUNG	95

F.	BILDANHANG	96
G.	TABELLENVERZEICHNIS	100
H.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	102
I.	LITERATURVERZEICHNIS	104
J.	DANKSAGUNG	122

A. EINLEITUNG

Für das Prostatakarzinom gibt es eine Vielzahl von prognostischen Faktoren. Neben histopathologischen Parametern wie dem Grading, dem TNM-Stadium und dem Resektionsstatus, dem PSA-Wert, dem Patientenalter oder dem DNA-Histogramm, bis hin zu nukleären Faktoren wie Kernfläche, -umfang und -form, sowie molekularbiochemischen Markern wie p53, Ki-67 und bcl-2, besitzen alle eine mehr oder weniger stark ausgeprägte prognostische Potenz hinsichtlich eines PSA-Progresses, und geben daher immer wieder Anlass für Diskussionen.

Ein Prognosefaktor, welcher seit langem heftig diskutiert wird, ist das Prostatakarzinomvolumen. Bereits 1969 postulierte McNeal, dass die Größe eines Karzinoms, mit dessen malignem Potential korreliert. Kleine Tumore seien gut differenziert, und deren Ausbreitung innerhalb der Prostata wird durch die natürlichen zonalen Gewebegrenzen eingeschränkt. Mit größer werdendem Tumolvolumen entdifferenzieren sie zunehmend, wachsen über die vorgegebenen Grenzen hinaus und penetrieren schließlich die Prostatakapsel [62]. 1990 und 1992 konnte McNeal [64, 70] einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumolvolumen und einer Lymphknotenmetastasierung nachweisen. Einige Jahre später deklarierten Stamey et al. das Tumolvolumen als unabhängigen prognostischen Parameter hinsichtlich eines PSA-Progresses nach radikaler Prostatektomie [105]. In Folge darauf reduzierten diverse Publikationen die Wertigkeit des Prostatakarzinomvolumens auf eine signifikante, jedoch in Anwesenheit anderer histopathologischer Parameter nicht unabhängige Vorhersagevariable für ein PSA-Rezidiv [53, 81, 96].

Die genannten diskrepanten Veröffentlichungen geben, nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass sich das Patientengut seit Einführung der PSA-Wertbestimmung stark verändert hat, in der vorliegenden Arbeit Anlass, das prognostische Potential des Prostatakarzinomvolumens neu zu untersuchen.

1. Die Prostata

Vorab soll aufgrund des besseren Verständnisses dieser Arbeit auf die Anatomie der Prostata, sowie auf ihre Feinstruktur, ihre Funktion innerhalb der männlichen Geschlechtsorgane und ihrer hormonellen Regulation eingegangen werden.

1.1 Lage, Form und Größe

Die gesunde Prostata [Glandula prostatica] (gr. Prostates = Vorsteher, Vordermann) hat in etwa die Form und Größe (ca. 3cm lang, 4cm breit, und 2cm dick) einer Kastanie, und erreicht bis zur Geschlechtsreife ein Gewicht in der Größenordnung von ca. 20-25g [58]. Dieses fibromuskuläre und drüsige Organ bildet zusammen mit den Hoden, Nebenhoden, Samenleiter, Bläschendrüsen und Bulbourethraldrüsen die funktionelle Einheit der männlichen Geschlechtsorgane.

Topographisch liegt sie hinter der Symphyse, an der ihre Facies anterior durch das Ligamentum puboprostaticum fixiert ist, und „steht vor“ der Harnblase, wenn man vom Damm in Richtung Harnblase vordringt. Dabei umgibt sie, mit ihrer Basis am Blasengrund anliegend, und der, dem Diaphragma urogenitale zugewandten Spitze, die ca. 2,5cm lange hintere Harnröhre, und füllt so den Raum zwischen Diaphragma urogenitale und der Harnblase. Nach dorsal ist die Prostata und die Samenblasen, welche direkt kranial zur Prostata am posterioren Teil der Blasenbasis liegen, durch die zweilagige Denonvilliersche Faszie vom Rektum getrennt. Hier zeigt sie ihre typische Eindellung, da sie sich den Rundungen des Mastdarms anpasst [58, 71].

1.2 Aufbau und Feinstruktur

Die Vorsteherdrüse wird oberflächlich von einer, aus straffem Bindegewebe und glatter Muskulatur enthaltenden Kapsel umgeben, und besteht aus einem Bindegewebsgerüst, durchzogen von viel glatten Muskelzellen. In dieses fibromuskuläre Stroma sind 30-50 verzweigte tubulo-alveoläre Drüsen eingebettet, die mit 15-30 Ausführungsgängen auf dem Colliculus seminalis und dessen Umgebung in die Harnröhre münden [9]. Ebenfalls am Samenhügel (Colliculus seminalis) münden die Ausführungsgänge der beiden Ductus

ejaculatorii. Diese perforieren die Prostata, nachdem sie sich vorher mit den Ausführungsgängen der beiden Samenblasen vereinigt haben, am hinteren oberen Rand, und verlaufen schräg (in einem Winkel von etwa 40 Grad) nach vorne unten, um dann in die Urethra einzutreten. Die prostatistische Urethra verläuft nicht geradlinig von der Basis zur Spitze, sondern knickt etwa in der Mitte, in der Nähe des Samenhügels, um ca. 35 Grad nach vorne ab, so dass man von einem proximalen und distalen prostatistischen Harnröhrenanteil spricht [32].

Die prostatistische Urethra ist, neben den Ductus ejaculatorii, auch der Bezugspunkt für die zonale Untergliederung der Prostata nach Mc Neal. Sein Model teilt die Prostata in drei verschiedene Zonen, in die Transitionalzone, in die Peripherzone und in die Zentrale Zone. Jede dieser Zonen hat eine unterschiedliche Struktur, und ist Ausgangspunkt für verschiedene Erkrankungen der Vorsteherdrüse. Außerdem wird eine Periurethralzone beschrieben, bestehend aus kleinen verkümmerten Drüsen, die direkt um die proximale Urethra angeordnet sind, und innerhalb des, sich der Willkürmotorik entziehenden, Sphinkters internus liegen. Dieser Sphinkter schließt sich während des Samenergusses, und schützt so vor einer retrograden Ejakulation.

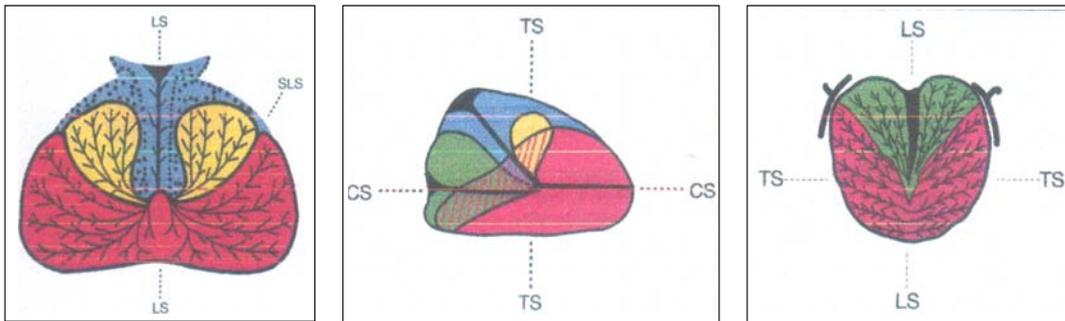
Die Transitionalzone, Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie, beansprucht ca. fünf Prozent des normalen Prostatavolumens. Sie besteht aus zwei kleinen Lappen, die normalerweise lateral der proximalen Urethra liegen, in welche die Ausführungsgänge ihrer Drüsen münden.

Das Volumen der Zentralzone beträgt ca. 25% des gesamten Volumens der Vorsteherdrüse. Diese Zone hat in etwa die Form eines Kegels, in welchem die beiden Ductus ejaculatorii liegen. Sie erstreckt sich von der Prostatabasis bis zum Samenhügel, an dem die Kegelspitze liegt. Die Ausführungsgänge der Zentralzonendrüsen münden direkt auf dem Colliculus seminalis.

Die periphere Zone repräsentiert mit ca. 70% den Hauptteil des Prostatavolumens. Sie umgibt in den basalen Anteilen der Vorsteherdrüse sowohl die Transitionalzone, als auch die zentrale Zone, und erstreckt sich bis zu der Spitze der Prostata. Die distale prostatistische Harnröhre wird praktisch ausschließlich von der Peripherzone umgeben, deren Drüsenausführungsgänge etwas distal des Samenhügels in die Urethra münden. Der größte Teil der Prostatakarzinome entsteht in dieser Zone, in welcher folglich auch die PIN („Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie“) zu finden ist.

Neben diesen drüsenenthaltenden Zonen gibt es auch noch das sogenannte anteriore fibromuskuläre Stroma, welches das Hauptvolumen anterior der Urethra darstellt [114].

Abb. 1: Zonaler Aufbau der Prostata nach Mc Neal [69]



Rot: Periphere Zone

Blau: Urethra und periurethrales Stroma

Gelb: Transitionalzone

Grün: Zentrale Zone

TS: Transversalschnitt

LS: Longitudinalschnitt

CS: Coronarschnitt

Obwohl in den einzelnen Zonen histologische Unterschiede vorherrschen, sind sie nicht streng voneinander getrennt.

Die tubuloalveolären Drüsenschläuche besitzen ein einschichtiges oder mehrreihiges Zylinderepithel, wobei dessen Zellen je nach Funktionszustand hochzylindrisch (Sekretionsphase) oder abgeflacht (Ruhephase) erscheinen. Die zelluläre Differenzierung des Drüsenepithels ist vielfältig, so kommen neben den Protein synthetisierenden Hauptzellen, welche einen apokrinen oder merokrinen Sekretionsmechanismus zeigen, auch kleine granulierten Zellen, enterochromafine und Sialomuzine-produzierende Zellen sowie serotoninhaltige, neuroendokrine Zellen vor. Das Prostatasekret ist daher außerordentlich differenziert, was offenbar für die Spermien von großer Bedeutung ist. Das unter dem Einfluss der Geschlechtshormone gebildete Sekret sammelt sich in den Drüsenlichtungen, und wird bei der Ejakulation durch die Kontraktion der prostatistischen glatten Muskelzellen über die Drüsenausführungsgänge ausgepresst [94].

Die Blutversorgung der Prostata erfolgt über Äste der Aa. Iliacae internae (Aa. Vesicalis inferiores, Aa. Pudendae internae, Aa. Rectales mediae). Die Arterien erreichen die Drüse über die Neurovaskulären Bündel, die beidseits der Prostata verlaufen. Diese Arterienäste verzweigen sich innerhalb der Kapsel, um schließlich in Richtung Harnröhre zu ziehen. Der venöse Abfluss erfolgt über einen venösen periprostatistischen Plexus („Santorini“) in die Venae iliacae internae.

Gewebeflüssigkeit wird über ein ausgedehntes Netzwerk von Lymphgefäßen in die regionären Beckenlymphknoten abgeleitet, wobei der größte Teil über die internen iliakalen Lymphknoten fließt.

In dem oben genannten Gefäßnervenbündel verlaufen auch die meisten der, die Prostata innervierenden, sympathischen und parasympathischen Nervenfasern. Diese Fasern entstammen aus dem gemischten Plexus pelvicus und dem Plexus vesicales [71, 114].

1.3 Funktion der Prostata

Die Prostata produziert ein flüssiges leicht milchiges Sekret, welches ca. 30-40% des Ejakulatvolumens ausmacht. Der pH-Wert des Sekretes liegt im sauren Bereich (pH 6,4-6,8). Es enthält eine Reihe verschiedener Substanzen, mit unterschiedlichen Aufgaben im Fortpflanzungsprozess, wobei die genauen Mechanismen größtenteils ungeklärt sind. Spermin und Spermidin zum Beispiel erhöhen die Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen, Prostaglandine wiederum stimulieren den Uterus. Bestandteile wie Zitrat und Zink sind für die Pufferwirkung mit dem Seminalplasma verantwortlich, und beeinflussen den Testosteronmetabolismus. Proteasen führen zur Verflüssigung des Sekretes. Einige Bestandteile wie Zink und Proteinase schützen wahrscheinlich Harn- und Samenwege vor Schadstoffen, welche durch die Harnröhre eindringen [41, 110].

1.4 Hormonelle Regulation

Die Prostata ist ein hormonsensitives Organ, wobei die Androgene, allen voran das Testosteron, die größte Bedeutung für die Vorsteherdrüse besitzen. Die Bildung der Androgene wird über die Hypothalamus (LH-RH)- Hypophysenschiene (LH) gesteuert. Der größte Teil (ca. 94%) dieser Hormone wird in den Leydigzellen des Hodens aus Cholesterin gebildet, ein kleiner Teil in den Nebennieren. Zu den in den Testes gebildeten Androgenen gehören vornehmlich Testosteron, Androstenoide, und in geringen Mengen auch Dihydrotestosteron. Testosteron wird im Blut überwiegend an SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin) gebunden, und zu den Zielzellen (Fettzellen, Prostatazellen) transportiert. Das durch Diffusion in die Prostatazelle aufgenommene Testosteron, wird durch die 5-Alpha-Reduktase in seine aktive Form, dem DHT (Dihydrotestosteron) umgewandelt.

Nach der Bindung des DHT an den Androgenrezeptor, bindet dieser Komplex an androgensensible DNA-Abschnitte (Androgen responsive elements) und stimuliert die Expression bestimmter Gene, und damit die Synthese spezifischer Proteine.

Der Testosteronspiegel liegt bei Männern zwischen 300-800 ng/dl, und fällt mit dem Alter allmählich ab. Der Östrogenspiegel hingegen nimmt mit dem Alter zu, so dass der Östradiol-Testosteron-Quotient ansteigt. Der Serumspiegel der Östrogene ist sehr niedrig (15-40pg/ml). Sie entstammen zum einen aus der testikulären Sekretion, zum anderen aus der peripheren Testosteronaromatisierung im Fettgewebe. Als Wirkungsmechanismus wird ein synergistischer Effekt zu den Androgenen der Prostata vermutet.

Prolaktin, das in der Hypophyse gebildet wird, steigert die Androgensynthese in Hoden und Nebenniere, die Testosteronaufnahme in das Prostatagewebe und dessen Wirkung [26, 41, 110].

2. Das Prostatakarzinom

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom stellt heutzutage den häufigsten malignen Tumor des Mannes dar, gefolgt von malignen Tumoren der Lunge und dem Kolonkarzinom. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms hat mit Einführung des PSA Screenings 1986 im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung stark zugenommen, und erreichte 1992 aufgrund der neuen Früherkennungsmethode den Gipfel der Inzidenzrate, welche sich mittlerweile wieder normalisiert hat.

Unter der tumorbedingten Mortalität der Männer liegt dieses Karzinom auf Platz zwei nach dem Bronchialkarzinom, obwohl es in der Regel erst im höheren Lebensalter auftritt. Bei den urologischen Tumoren stellt diese Tumorentität die häufigste Todesursache dar. Ab dem 80. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom die am häufigsten zum Tode führende Tumorerkrankung überhaupt.

Das mittlere Diagnosealter des Prostatakarzinoms liegt bei 71,4 Jahren, das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren [43, 50, 107].

Eine Besonderheit stellt das latente Karzinom dar, d. h. ein vorhandenes Prostatakarzinom tritt im Laufe des Lebens klinisch nicht relevant in Erscheinung. Autopsiebefunde zeigen mit zunehmendem Alter eine deutliche Zunahme gut differenzierte Adenokarzinome; so haben

29% der Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren bereits ein Karzinom, im Alter zwischen 60 und 70 Jahren steigt die Rate auf 64% an [97].

Die Ursache des Prostatakarzinoms ist nicht abschließend geklärt, wobei ein multifaktorielles Geschehen vermutet wird. Neben dem hereditären Prostatakarzinom werden ethnographische, diätetische, umweltbedingte und bestimmte medizinische / iatrogene Faktoren als mögliche Risikofaktoren diskutiert.

Es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, wenn diese Tumorentität bei Verwandten ersten Grades vorkommt [11,113]. Mittlerweile sind verschiedene Genloki auf bestimmten Chromosomen bekannt, welche für die vererbaren Prostatakarzinome verantwortlich gemacht werden [8].

Ethnographisch gesehen zeigen sowohl die Inzidenz-, als auch Mortalitätsraten einen deutlichen Unterschied zwischen westlichen und östlichen Ländern. Am häufigsten erkranken schwarze Amerikaner, gefolgt von der weißen Bevölkerung und den Asiaten, welche mit Abstand das geringste Risiko haben ein Prostatakarzinom zu bekommen [55, 82].

Erwähnenswert ist ein deutlicher Inzidenzanstieg bei, in die USA ausgewanderten Japanern, was auf Umwelt- und diätetische Faktoren hinweist. Epidemiologische Studien zur Ernährung zeigten den Einfluss von fettreicher, faserarmer Ernährung auf die Karzinomentstehung. Nahrungsbestandteilen wie Soja oder Gemüse wird eine protektive Wirkung zugeschrieben, was die niedrigen Inzidenzraten in ostasiatischen Ländern erklärt [110].

Der vermutete Zusammenhang zwischen Vasektomie und der Entstehung eines Prostatakarzinoms konnte widerlegt werden [38, 51]. Auch scheint zwischen der BPH und dem Prostatakarzinom kein Zusammenhang zu bestehen, obwohl beide im höheren Alter häufig gleichzeitig angetroffen werden. Eine Assoziation zwischen diesen beiden Entitäten kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Ein anderes viel diskutiertes Thema sind die sog. Präkanzerosen des Prostatakarzinoms. Hier werden vor allem die beiden Veränderungen des Prostataepithels, die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) und die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) mit der Entstehung eines Karzinoms in Verbindung gebracht. Letztere wird in Low-grade-PIN (LGPIN) und High-grade-PIN (HGPN) unterteilt, wobei als mögliche Präkanzerose wohl nur die HGPN angesehen werden kann. Die AAH wird als Präkanzerose für Transitionalzellkarzinome diskutiert [88].

2.2 Pathologie

2.2.1 Klassifikation des Prostatakarzinoms

Ca. 95% aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, selten werden Transitionalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome beschrieben. Neben diesen epithelialen Tumoren gibt es sehr selten auch nicht-epitheliale Tumore, wie Fibrome oder Sarkome.

Die Klassifizierung des Prostatakarzinoms aus histologischer Sicht erfolgt anhand der Tumorarchitektur. Zytologische Veränderungen, wie zum Beispiel der Grad der Kernaplasie, bleiben dabei unberücksichtigt. Anhand dieser Einteilung kann die Malignität des Tumors abgeschätzt werden.

In Deutschland erfolgt die Klassifizierung des adenomatösen Prostatakarzinoms in der Regel nach den Kriterien von Dhom, international wird das Karzinom häufig nach den Vorschlägen der WHO klassifiziert [8, 24].

Tab. 1: Klassifizierung des Adenokarzinoms der Prostata nach Dhom (1981)

Uniformes Prostatakarzinom	Pluriformes Prostatakarzinom
Hoch differenziertes Adenokarzinom	Hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom
Wenig differenziertes Adenokarzinom	Kribiformes und solides Karzinom
Kribiformes Karzinom	Kribiformes Muster in anderen Typen
Solides, undifferenziertes Karzinom	Andere Kombinationen

2.2.2 Grading des Prostatakarzinoms

Zur Malignitätsgradbestimmung des Prostatakarzinoms wurden international viele verschiedene Gradingssysteme veröffentlicht. Ziel solcher Systeme ist, einen prognostischen Faktor zu erhalten, welcher mit dem klinischen Verlauf korreliert, und somit als Entscheidungshilfe für verschiedene Therapieoptionen dient.

Drei wichtige Gradingklassifikationssysteme haben sich durchgesetzt:

WHO-Grading

Dieses Gradingssystem basiert auf der von Mostofi bereits 1975 beschriebenen Einteilung in drei Tumorgrade. Dabei berücksichtigt die Einteilung zum einen die Differenzierung, zum anderen die Kernaplasie.

Tab. 2: WHO-Differenzierungsgrade nach der UICC

Tumorgrad	Beschreibung
G X	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G 1	Gut differenziert, leichte Anaplasie
G 2	Mäßig differenziert, mäßige Anaplasie
G 3-4	Schlecht differenziert / undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie

Gleason – Grading

Die Gleasoneinteilung basiert auf der reinen Bewertung des strukturellen Karzinomaufbaus unter Berücksichtigung der unterschiedlich differenzierten drüsigen Tumorarchitektur, ohne Berücksichtigung zytologischer Malignitätskriterien. Bei unterschiedlichem Baumuster wird die vorherrschende Form und gesondert der evtl. zweite vorkommende Strukturtyp mit abweichendem Baumuster bzw. struktureller Differenzierung getrennt mit Punkten entsprechend dem Entdifferenzierungsgrad in einer Skala von 1 bis 5 bewertet. Die Summe der beiden Einzelwerte ergibt den sog. Gleason-Score.

Tab. 3: Grading nach Gleason

Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf begrenzter Tumorrand
2	Unregelmäßig große und gestaltete Einzeldrüsen, Trennung durch wenig Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	a Pluriforme Einzeldrüsen, Trennung durch reichlich Stroma, unscharfe und unregelmäßiger Tumorrand
	b Papilläre oder kribriforme Strukturen
4	a Große unregelmäßige Drüsenformationen, Drüsenverzweigungen mit unregelmäßiger Infiltration der Umgebung
	b Adenokarzinom mit klarem Zytoplasma
5	a Runde scharf begrenzte Drüsenformationen, meist solides und kribriformes Muster, meist mit zentraler Nekrose
	b Undifferenziertes Karzinom mit unregelmäßig begrenzter Anordnung, gerade noch erkennbare Drüsenformation oder Vakuolen
Berechnung der Gesamtpunktzahl (Gleason-Score)	
<ul style="list-style-type: none"> - Einheitliche Tumorstrukturen: Punkte nach obiger Tabelle x 2 - Unterschiedliche Tumorstrukturen: Punkte nach obiger Tabelle für die überwiegende Struktur + für die zweitgrößte Struktur (sind mehr als zwei unterschiedliche Anteile vorhanden werden die ungünstigsten Anteile bewertet) 	
<p>→ Die Gesamtpunktzahl (Gleason-Score) kann zwischen 2 und 10 liegen. Gleason-Score 2-6: günstige Prognose Gleason-Score 7-10: ungünstige Prognose</p>	

Grading nach den Empfehlungen des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises

„Prostatakarzinom“

Diese Gradeinteilung, im deutschsprachigen Raum bevorzugt verwendet, berücksichtigt in einer Punkteskala ähnlich dem WHO-Grading sowohl strukturelle, als auch zytologische Kriterien, und beschreibt in Abhängigkeit davon drei verschiedene Malignitätsgrade. (Tab. 4)

Tab. 4: Grading nach dem Pathologisch-Urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“

A. Histologisches Grading						
Differenzierung			Kernatypien			
Hochdifferenziert – glandulär >	0		Gering > 0			
Wenig differenziert – glandulär >	1		Mäßig > 1			
Kribriform >	2		Stark > 2			
Solide – trabekulär >	3					
Summe der Bewertungsfaktoren	0	1	2	3	4	5
Grading / Subgrading	G1/1a	G1/1b	G2/2a	G2/2b	G3/3a	G3/3b
B. Zytologisches Grading						
Bewertungsfaktoren	Gering		Mäßig		Stark	
Mittlere Kerngröße	1		2		3	
Kerngrößenvariabilität	1		2		3	
Mittlere Nukleolengröße	1		2		3	
Nukleolenvariabilität	1		2		3	
Zell- und Kerndissoziation	1		2		3	
Kernordnung	1		2		3	
Summe der Bewertungsfaktoren	6 -10		11 - 14		15 - 18	
Grading	G1		G2		G3	

In nachfolgender Tabelle 5 werden die oben genannten Gradingssysteme und deren prognostische Aussage gegenübergestellt.

Tab. 5: Vergleich verschiedener Gradingssysteme und deren Prognose

WHO-Grading	Gleason-Grading	Path.-Urol. Arbeitsk.	Prognose
G1	Score: 2 - 4	G1arb (6 –10)	günstig
G2	Score: 5 - 7	G2arb (11 – 14)	
G3	Score: 8 -10	G3arb (15 – 18)	ungünstig

2.2.3 Stadieneinteilung

Neben der Gradeinteilung der Tumorzelle hat auch die Ausbreitung des Karzinoms innerhalb des Organs, sowie der Samenblasenbefall und die Metastasierung in Lymphknoten und andere Organe prognostische und therapeutische Wichtigkeit.

Zu diesem Zwecke wurden verschiedene Staging-Systeme entwickelt. Während im angloamerikanischen Bereich häufig das ABCD - System der AJCC („American Joint Committee on Cancer“) und die Jewett-Klassifikation verwendet werden, ist in Europa vorwiegend das von der „European Organisation of Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) empfohlene TNM-System der UICC (Union internationale contre cancer) in Gebrauch. Dieses System, bei dem primär der Primärtumor („T“), die regionären Lymphknoten („N“) und die Fernmetastasen („M“) beurteilt werden, wird beim pathologischen Gutachten in der Regel um die Residualtumor-Klassifikation („R“) erweitert. Dabei entspricht eine R0-Situation einer vollständigen Entfernung des Tumors, wohingegen ein R1 bzw. R2 – Befund einen mikroskopischen bzw. makroskopischen Residualtumor beschreibt. Sie erfasst also den Tumorstatus nach Behandlung, spiegelt die Effekte der Therapie wider, und beeinflusst somit das therapeutische Vorgehen [44]. In dieser Arbeit wird, aufgrund des langen Follow-Up, die 5. Auflage des TNM-Systems aus dem Jahre 1997 verwendet.

Tab. 6: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997)

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Inzidentielles Prostatakarzinom
T1a	Zufälliger histologischer Tumorbefund in höchstens 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Tumorbefund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumorbefund durch Nadelbiopsie bei erhöhten PSA-Werten
T2	Organbegrenzttes Prostatakarzinom
T2a	Tumorbefall eines Lappens
T2b	Tumorbefall beider Lappen
T3 / T4	Lokal-fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T3a	Extrakapsuläre Tumorausbreitung (uni- oder bilateral)
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumor fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen (außer Samenblase)

N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasenexistenz nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Lymphknotenmetastase(n) (außer regionäre Lymphknoten)
M1b	Knochenmetastase(n)
M1c	Organmetastase(n)

2.2.4 Formen des Prostatakarzinoms

Nach Mostofi et al. [75] werden vier Formen des Prostatakarzinoms unterschieden:

1. Das *latente* Karzinom wird bei der histologischen Aufarbeitung im Rahmen einer Autopsie gefunden, ohne dass es zu Lebzeiten des Sezierten klinisch auffällig geworden ist.
2. Das *inzidente* Karzinom wird vom Pathologen im eingesandten Prostatagewebe im Rahmen einer TURP oder einer offenen Adenomektomie bei der histologischen Aufarbeitung zufällig entdeckt.
3. Das *okkulte* Prostatakarzinom tritt erstmals als Metastase klinisch in Erscheinung, wobei Symptome seitens des Primärtumors nicht vorhanden sind. Typische Metastasenlokalisation ist der Virchow'sche Lymphknoten.
4. Das *klinisch manifeste* Karzinom wird durch rektale Palpation in Verbindung mit einem erhöhten PSA-Wert entdeckt, und in der Regel durch eine Biopsie bestätigt.

2.3 Diagnostik

Das Prostatakarzinom ist im Allgemeinen ein sehr langsam wachsender Tumor, der in den Frühstadien in aller Regel keine Beschwerden verursacht. Treten Symptome wie Knochenschmerzen oder Beckenschmerzen, Miktionsbeschwerden, eine Hämospemie oder Impotenz auf, deutet dies auf ein lokal fortgeschrittenes oder bereits metastasiertes Karzinom hin.

Da die Mehrzahl der Patienten symptomfrei ist, empfiehlt sich eine spezielle Diagnostik zur Früherkennung dieses Tumors. Ziel ist, das Karzinom in einem organbegrenzten Stadium zu erfassen, um dann ein kuratives Therapiekonzept wählen zu können [76].

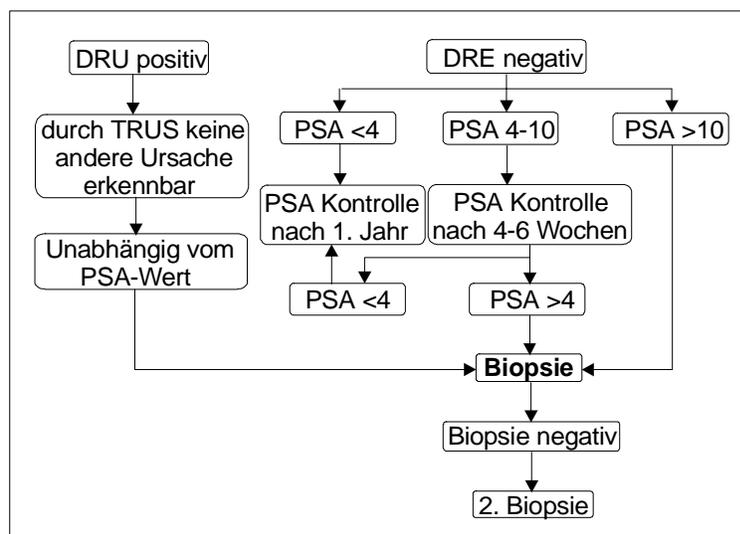
Die Diagnostik und damit die Früherkennung des Prostatakarzinoms basiert auf folgenden Untersuchungsmethoden:

- Digital rektale Untersuchung (DRU)
- PSA-Wert
- Transrektaler Ultraschall (TRUS) mit ggf. Prostatabiopsie

Dabei werden diese diagnostischen Verfahren nicht getrennt voneinander angewendet, sondern immer als kombinierte Untersuchungsmethoden durchgeführt. Durch verschiedene Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Kombination der genannten Verfahren die Neuentdeckungsrate des Prostatakarzinoms deutlich erhöht. Catalona et al. [13] konnten z. B. zeigen, dass sich bei zusätzlicher Bestimmung des PSA-Wertes zur DRU die Neuentdeckungsrate um den Faktor 4 erhöht. Babaian et al. [1] fanden heraus, dass bei gleichzeitiger Durchführung von DRU, PSA-Wert-Bestimmung und TRUS der positiv prädiktive Wert zur Erkennung eines Prostatakarzinoms dem der alleinigen DRU 10-fach überlegen ist.

Zur Standardisierung des diagnostischen Prozederes, und damit zur Erhöhung der diagnostischen Qualität wurde von der Deutschen Gesellschaft für Urologie folgender Diagnostik-Algorithmus zur Früherkennung des Prostatakarzinoms herausgegeben. (siehe Abb. 2)

Abb. 2: Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms



2.3.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)

Vor der Einführung der PSA-Wert-Bestimmung Ende der 80er Jahre konnte sich der Urologe bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms ausschließlich auf die DRU verlassen. Auch heute noch ist die DRU fester Bestandteil der klinischen Karzinomdiagnostik. Dabei werden neben dem Sphinktertonus, der Rektumampulle und Hämorrhoidalveränderungen folgende Parameter hinsichtlich der Prostata beurteilt:

- Größe
- Form / Symmetrie
- Oberflächenbeschaffenheit
- Konsistenz
- Abgrenzbarkeit
- Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut
- Druckschmerzhaftigkeit

Als karzinomsuspekt gelten vor allem knotige Indurationen von harter Konsistenz. Auch Veränderungen obiger Parameter müssen als suspekt gewertet werden. Keineswegs jedoch dürfen diese Veränderungen als karzinomspezifisch angesehen werden. So muss man bei einem harten knotigen Tastbefund differentialdiagnostisch gutartige Erkrankungen der Prostata wie die granulomatöse Prostatitis, Prostatatuberkulose, Prostatasteine und andere, seltenere Pathologien abgrenzen.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Erfahrung des Untersuchers, wobei selbst erfahrene Urologen nur eine positiven Vorhersagewert von 25 –50% erreichen [23]. Auch ein negativer Tastbefund schließt ein Karzinom nicht aus. So haben 23-45% der, aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes und / oder auffälligen TRUS-Befundes stanziobiologisch gesicherten Prostatakarzinome, einen nicht suspekten Tastbefund [76]. Damit ist die DRU, wie bereits oben erwähnt, als alleinige Früherkennungsmethode ungeeignet. Die hohe Rate an falsch negativen Tastbefunden lässt sich durch die Anatomie bzw. die Wachstumslokalisierung des Karzinoms erklären. Tastbar sind in der Regel nur sehr weit peripher gelegene Tumore oder bereits lokal fortgeschrittene Karzinome. Transitionalzellkarzinome, ca. 15-20% aller Prostatakarzinome, sind der Tastuntersuchung überhaupt nicht zugänglich.

2.3.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Beim PSA handelt es sich um ein Glykoprotein (Serin-spezifische Protease), welches in den sekretorischen Prostatadrüsenzellen gebildet wird, und somit in hohen Konzentrationen (bis zu 3mg/ml) im Seminalplasma vorkommt. Es liegt im Serum in freier (fPSA) und gebundener Form (an alpha-1-Chymotrypsin und Makroglobulin komplexiert) vor, wobei durch die handelsüblichen Assays sowohl das Gesamt-PSA (fPSA + cPSA), als auch die freien Formen bestimmt werden können.

Das PSA ist der in der Urologie wichtigste Tumormarker, der sowohl im Bereich der Früherkennung, als auch beim Staging und der Verlaufskontrolle oder Tumornachsorge nicht mehr weg zu denken ist [90]. Es gilt als organ- bzw. gewebespezifisch für die Prostata, jedoch nicht als tumorspezifischer Marker für das Karzinom. So findet man erhöhte Serumwerte nicht nur bei malignen Veränderungen der Prostata, sondern auch nach Manipulationen am Organ (DRU) oder bei benignen Erkrankungen wie z. B. bei einer Prostatitis oder der BPH. Die derzeit (noch) etablierten Referenzwerte des Gesamt-PSA sind im Bereich von <4ng/ml, 4-10ng/ml und >10ng/ml. Diese Kategorisierung gilt nur für unauffällige Tastbefunde, einer positiven DRU sollte stets eine Biopsie folgen (siehe Abb. 2).

Um die Sensitivität und Spezifität des Karzinomnachweises durch die Bestimmung des PSA-Wertes zu erhöhen, wurden neben exakteren Assays verschiedene PSA-Bewertungsmodelle entwickelt: *Altersabhängige PSA-Grenzwerte*, *PSA-Dichte*, *PSA-Anstiegsgeschwindigkeit*, *Quotient zwischen freiem und Gesamt - PSA (Q-PSA)*.

Mit der *Bestimmung altersabhängiger PSA-Grenzwerte* (Tab. 7) will man der Tatsache Rechnung tragen, dass durch die altersbedingte Vergrößerung der Prostata auch der physiologische PSA-Serumspiegel ansteigt. Ziel der Alterskorrektur ist, die Sensitivität der Karzinomerkenung bei jüngeren Patienten mit einem PSA-Wert zu erhöhen, welcher bei einem älteren Mann (z.B. 70 Jahre) keinen Anlass zum Karzinomverdacht geben würde. Gleichzeitig soll die Spezifität zur Vermeidung unnötiger Biopsien oder die Entdeckung insignifikanter Karzinome bei alten Patienten erhöht werden [35].

Tab. 7: Altersabhängige Serum-PSA-Grenzwerte

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

Die *PSA-Dichte* ist definiert als Quotient aus dem PSA-Serumspiegel und dem Prostatavolumen, ermittelt durch transrektale Sonographie (TRUS). Karzinomgewebe produziert eine vielfach höhere PSA-Menge als benignes Prostatagewebe gleichen Volumens. Die Bestimmung dieses Quotienten dient der besseren Differenzierung zwischen einer BPH und einem Prostatakarzinom. Sie wird der Tatsache gerecht, dass Männer mit vergrößerter Prostata einen dementsprechend hohen PSA-Wert haben, der in der Relation gesehen jedoch normal erscheint. Als Karzinomverdächtig gelten dabei Werte von 0,15 ng/ml PSA/g Prostatagewebe. Aufgrund der hohen Ungenauigkeit der transrektalen Volumenbestimmung durch individuelle Untersucher- und Gerätequalitäten hat die PSA-Dichtebestimmung im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle. Dies wird durch Untersuchungen belegt, bei denen, bei oben genannten Schwellenwert, 50% der Karzinome verfehlt worden wären [35]. Unter der *PSA-Anstiegsgeschwindigkeit* versteht man den Anstieg des PSA-Serumwertes pro Zeiteinheit. Sie wird beschrieben als $0,5 \times (\text{PSA}_2 - \text{PSA}_1 \text{ Zeitpunkt 1 in Jahren} + \text{PSA}_3 - \text{PSA}_2 / \text{Zeitpunkt 2 in Jahren})$, wobei PSA1 die 1., PSA2 die 2. und PSA3 die 3. PSA-Bestimmung ist. Erste und dritte Bestimmung sollten dabei mindestens 18 – 24 Monate auseinander liegen. Eine Anstiegsrate von mehr als 0,75ng/ml/Jahr gilt dabei als karzinomverdächtig. Um analytische Fehler zu vermeiden, müssen die einzelnen Messungen immer mit demselben Assay durchgeführt werden [35].

Der überwiegende Teil des Gesamt-PSA liegt im Serum in gebundener Form vor, und nur ein geringer Teil von 5 – 45% lässt sich als ungebundene Form (freies PSA) nachweisen. Aus derzeit noch unbekannter Ursache ist bei Patienten mit einem Prostatakarzinom der Anteil von freiem PSA vermindert. Mit der Bestimmung des *Q-PSA* lässt sich dementsprechend die Spezifität des PSA in der Früherkennung des Karzinoms verbessern, und somit besser zwischen Karzinom und BPH unterscheiden. Als Schwellenwert für einen Karzinomverdacht gelten Cut-Off-Werte zwischen 15 – 25% fPSA [35].

2.3.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS) und Prostatabiopsie

Der klinische Wert des TRUS als bildgebendes diagnostisches Verfahren wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Seine Sensitivität und Spezifität in der Früherkennung des Prostatakarzinoms ist mit 17 – 57% bzw. 40 – 63% unbefriedigend. Andererseits stellen je nach Studie 17 – 57% der sonographisch auffälligen Areale maligne Läsionen dar. Auffällige, karzinomsuspekte Areale zeigen sich im transrektalen Ultraschall echoarm, zu einem geringen Teil echogleich, oder sogar echoreich. Andererseits ist Echoarmut kein Prostatakarzinom-spezifisches Zeichen. Auch Entzündungen, eine Atrophie, eine Hyperplasie und sogar normales Prostatagewebe können echoarm erscheinen.

Dennoch findet der TRUS der Prostata seine diagnostische Berechtigung, vor allem im Rahmen des präoperativen Stagings und der ultraschallgesteuerten Biopsie der Prostata. Die Bestimmung des Tumolvolumens, einer möglichen Kapselüberschreitung oder einer Samenblaseninfiltration mittels TRUS wird routinemäßig vor einer radikalen Prostatektomie durchgeführt.

Technische Weiterentwicklungen des Ultraschalls, wie die Duplexsonographie oder die Powerdopplersonographie bzw. Dopplertechniken mit zusätzlicher Applikation von Ultraschallkontrastmittel geben möglicherweise dem TRUS auch eine stärkere Bedeutung bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms [30, 76].

Die wesentliche klinische Bedeutung des transrektalen Ultraschalls liegt in der Prostatabiopsiesteuerung. Zur Diagnosesicherung nach positiver DRU, TRUS und / oder erhöhtem PSA-Serumspiegel ist eine Prostatabiopsie unverzichtbar. Der „Goldstandard“ zur Diagnosestellung des Prostatakarzinoms ist die ultraschallgesteuerte transrektale systematische Biopsie. Die perineale Stanzbiopsie oder sämtliche Saugbiopsieverfahren sind heute zunehmend verlassen.

Die ultraschallgeführten transrektalen Probeentnahmen erlauben eine exakte Biopsie unter Sicht des Nadelverlaufs. Dabei wird der Patient in Steinschnitt – oder Linksseitenlage gelagert, und, falls erforderlich, lokal betäubt. Heutiger Standard ist die 10-fach Biopsie. Dabei werden aus jedem Prostatalappen peripher in Höhe der Basis, der mittleren Prostataregion und des Apex Stanzzyylinder entnommen. Auffällige Tast – und Ultraschallbefunde werden zusätzlich biopsiert. Die Biopsie der Transitionalzone wird bei Wiederholungsbiopsien durchgeführt.

Obwohl die Prostatabiopsie als sicheres Untersuchungsverfahren angesehen wird, kommt es doch in einem gewissen Prozentsatz zu Komplikationen. Harnwegsinfektionen lassen sich

trotz empfohlener Antibiotiakaprophylaxe nicht gänzlich vermeiden. Auch die Blutung, meist eine Makrohämaturie oder Hämospemie, ist eine häufige Komplikation, die in der Literatur mit einer Häufigkeit von 11 – 47% angegeben wird. Dies bedeutet, dass zwar Befunde im Grenzbereich großzügig abgeklärt werden sollten, unnötige Biopsien jedoch vermieden werden sollten [76, 80].

2.3.4 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Im Rahmen des primären Stagings spielen Computer – u. Magnetresonanztomographie nur eine untergeordnete Rolle, sie können jedoch in ausgewählten Fällen die Routinestaginguntersuchungen ergänzen.

Sensitivität und Spezifität des CT in der Beurteilung des lokalen Tumorstadiums sind unzureichend. Sind DRU und TRUS vorhanden liefert es keinen zusätzlichen Informationsgewinn.

Mittels MRT ist, im Gegensatz zum CT, die Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung durchaus möglich. Vor allem unter Verwendung hoch auflösender endorektaler Oberflächenspulen scheint eine deutliche Verbesserung der lokalen Darstellung möglich zu sein. So liegen die Sensitivitäten und Spezifitäten neuerer Ergebnisse bei einer Treffsicherheit im Staging von 82 – 88% zwischen 80 – 95% bzw. 82 – 93%. Da die MRT im Vergleich zu den herkömmlichen Staginguntersuchungen keine wesentlichen Vorteile bringt, und mit einem hohen Kostenaufwand verbunden ist, kommt sie in der Ausbreitungsdiagnostik nur bei speziellen Fragestellungen zur Anwendung.

Beide Verfahren sind aufgrund ihrer geringen Sensitivitäten und Spezifitäten zur Beurteilung des regionären Lymphknotenstatus nicht geeignet. Lymphknotenmetastasen von weniger als 1,5 cm werden weder durch CT noch durch MRT erfasst. Allerdings scheint auch hier die MRT unter Verwendung neuer Darstellungssubstanzen (lymphotrope superparamagnetische Nanopartikel) zukünftig eine deutliche Verbesserung im N – Staging zu bringen [8, 39].

2.3.5 Knochenszintigraphie

Im Rahmen des M – Stagings stellt die Knochenszintigraphie die Methode der Wahl dar. In der Regel werden dabei ^{99m}Tc -markierte Biphosphonate injiziert, und eine statische Szintigraphie angefertigt. Aufgrund der hohen Knochenaffinität dieser Radionuklide lassen sich sämtliche Knochenumbauprozesse erfassen, so dass diese Technik zwar für Metastasen eine Sensitivität von nahezu 100% besitzt, die Spezifität jedoch weitaus geringer ist. Alle Umbauprozesse im Knochen, Metastasen, Frakturen, entzündliche Erkrankungen, können ähnliche Anreicherungsmuster liefern, so dass suspekte Mehranreicherungen im Skelett radiologisch gesichert werden müssen.

Aufgrund der geringen Metastasierungswahrscheinlichkeit wird die Anfertigung eines präoperativen Knochenszintigramms erst ab einem PSA von 10ng/ml oder bei vorhandenen Symptomen, wie Knochenschmerzen oder Frakturen empfohlen [56, 74].

B. MATERIAL UND METHODE

1. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist, kritische Schwellenwerte für das Prostatakarzinomvolumen als Prognosefaktor für einen PSA-Progress, sowie für die Ausbildung bestimmter, klinisch relevanter Parameter nach radikaler Prostatektomie zu definieren. Dazu wird in einem großen Patientenkollektiv das Prostatakarzinomvolumen auf Unabhängigkeit hinsichtlich seiner Prognoseeigenschaften und seinem Zusammenhang zu gängigen klinischen Parametern untersucht.

2. Patientengut, Daten- und Untersuchungsmaterial

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind die, in der Pathologischen Gemeinschaftspraxis¹ PD Dr. med. habil. Massmann, Dr. med. Funk, Dr. med. Dettmar, aufgearbeiteten Prostatektomiepräparate, und deren histopathologische Auswertung. Die radikale retropubische Prostatektomie wurde ausschließlich in der Urologischen Klinik Planegg² in den Jahren 1996 - 2001 durchgeführt. Präoperative, und bestimmte postoperative Daten entstammen den klinikinternen Patientenakten.

Die „Follow-up“-Daten der Patienten wurden überwiegend durch telefonische und schriftliche Befragungen, sowie durch Auskünfte des Tumorzentrums³ München gewonnen. Der postoperative Beobachtungszeitraum erstreckt sich von November 1996 bis Juni 2002.

Insgesamt konnten 987 Fälle von radikal prostatektomierten Patienten, deren entnommene Prostatae in Großflächenschnitten aufgearbeitet und untersucht wurden, in unsere Datenbank aufgenommen werden.

¹ Lachnerstr. 2, 80639 München

² Germeringerstr. 32, 82152 München

³ Prof. Dieter Hölzel, Leiter des Tumorregisters des Tumorzentrums München der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ausschlusskriterien für die definitive Aufnahme in das Untersuchungskollektiv waren folgende Patienten- und Präparatmerkmale:

- eine nur partielle Aufarbeitung in Großflächenschnitte
- präoperative Behandlungen wie TUR-P, neoadjuvante Hormontherapie, oder Brachytherapie,
- technisch nicht verwertbare Großflächenschnitte auf Grund von Artefakten (z.B. Prostatasteine)
- unzureichende prä- oder postoperative Daten

Unter Berücksichtigung oben genannter Ausschlusskriterien konnten 515 Fälle gewonnen und in diese Arbeit eingeschlossen werden.

3. Operationsindikation, Operationsweise und postoperative Kontrolle

Die Patienten unseres Kollektivs wurden zwischen November 1996 und Juli 2001 radikal, retropubisch prostatovesikulektomiert. Teilweise kam eine nervschonende, erektionsprotektive Operationstechnik zum Einsatz. Die OP-Indikation war bei klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinomen, negativem Metastasen- und Nodalstatus in präoperativer Diagnostik und intraoperativer Schnellschnittuntersuchung, sowie einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren gegeben.

Die präoperative Einteilung des Tumorstadiums erfolgte durch eine rektale Prostatapalpation (DRU), einem transrektalem Ultraschall (TRUS), sowie in den meisten Fällen durch eine NMR-Tomographie. Knochenmetastasen wurden szintigraphisch, Organ- oder Lymphknotenmetastasen teilweise CT-morphologisch ausgeschlossen [54].

Die postoperativen Follow-up-Untersuchungen (PSA, DRU, ggf. erweiterte Diagnostik mit CT und/oder Knochenszintigraphie) wurde teilweise durch die urologische Klinik Planegg, meistens jedoch durch niedergelassene Urologen im Zeitraum von November 1996 bis Juni 2002 durchgeführt.

4. Postoperative standardmäßige Präparatbearbeitung und Herstellung von Großflächenschnitten

Unmittelbar nach Organentnahme taucht man zunächst das Operationspräparat zur Markierung der chirurgischen Ränder in Tusche (Pelikan: Tusche A, schwarz 17), lässt es abtropfen und kurz antrocknen. Um die anatomische Prostataform des Operationspräparates möglichst zu erhalten, wird das entnommene Organ vor der Formalinfixation folgendermaßen modelliert: Zunächst wird eine, etwa der Form des Rektums entsprechende Rolle einer Mullbinde, an der dorsalen Prostatafläche mittels eines apikalen und basalen Haltefadens an dem noch liegenden Teilstück des transurethralen Katheters fixiert. Im Anschluss formt man mit zirkulären Mullbinden-Wickelungen das Präparat so, dass es breitflächig der Mullbindenrolle flach u-förmig anliegt.

Das modellierte Organ wird dann für mindestens 15h in 10% Formalin fixiert. Nach Entfernung der Mullbinden, markiert man zunächst den rechten Prostatalappen durch einen flachen longitudinalen Einschnitt von basal nach apikal. Anschließend wird das Gewicht des Gesamtpräparates und der isolierten Prostata, vor und nach Abtrennung der Samenblasen/Samenleiter beiderseits am Prostataansatz, bestimmt, und in die Datenbank übertragen. Ebenso werden die Höhe, die Breite und die Tiefe der Prostata mit einer Schublehre gemessen und registriert.

Die makroskopische Bearbeitung der Präparate zur Herstellung der Großflächenschnitte wird in einer gering modifizierten Art nach McNeal et al (Stanford-Protokoll) durchgeführt [69]:

Nach der Formalinfixation werden die Präparate in 0,3cm dicke parallele, transversale Lamellen von basal nach präapikal unter Verwendung eines konventionelle elektrischen Fleischschneiders geschnitten. Die apikale Prostataregion, der sog. Apexkonus (max. Tiefe: 0,3-0,9cm) wird nach der Messung der max. Tiefe aus präparatorischen Gründen senkrecht zu den präapikalen Lamellen, also parallel zur Urethra, geschnitten. Auch hier entstehen gleich dicke Schnittlamellen, die seitengetreunt, rechts und links der Harnröhre, aufgearbeitet werden.

Im Anschluss werden die einzelnen Schnittflächen in Agar eingebettet und nummeriert. Die einzelnen Schritte der anschließenden Dehydrierungsprozedur sind in Tabelle 8 angegeben. Aus logistischen und zeitlichen Gründen gibt es zwei verschiedene Entwässerungsprogramme; Programm 1 läuft Werktags während der Nacht, während Programm 2 am Wochenende durchgeführt wird.

Tab. 8: Reihenfolge der einzelnen Dehydrierungsschritte³

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

Die in Tabelle 8 genannten Schritte werden alle ohne Vakuum oder Überdruck durchgeführt. Für die Entwässerung der Scheiben werden keine besonderen Kassetten verwendet, sondern einfache stapelbare Drahtgeflechtkörbe für den Dehydrierungsautomaten (SHANDON: Hypercenter und Pathcenter). Die entwässerten Scheiben werden dann innerhalb von zwei Metallschenkeln (Kantenlänge: 7,5cm*4,5cm) auf einer Messingplatte in Paraffinblöcke gegossen, entsprechend den handelsüblichen Objektträgern und Deckgläsern doppelter Normgröße. Für die Anfertigung der 5µm dicken Paraffinschnitte zur histopathologischen Untersuchung werden konventionelle Schlittenmikrotome mit gängiger Messergröße verwendet [61].

5. Bestimmung und Messung der Karzinomherdfläche (siehe F. Bildanhang)

Zur Bestimmung des Tumolvolumens müssen zunächst die Karzinomherde bestimmt, und genau markiert werden.

Unter Verwendung eines Durchlicht-Stereomikroskops (Zeiss: STEM DI DV4) mit einer Vergrößerung zwischen x 12 und x 40, sowie eines höher auflösenden Mikroskops (Zeiss: Axioskop 20) werden die einzelnen Herde in jeder Schnittebene bestimmt, und mit einem schwarzen (intraprostatische Herde) bzw. roten (extraprostatische Herde) Faserstift (Stabilo OHPen universal) an den Rändern durch kleine Punkte markiert. Das Harnröhrenlumen und

³ Labor der Pathologischen Gemeinschaftspraxis PD Dr. med. habil. J. Massmann, Dr. med. A. Funk, Dr. med. P. Dettmar

die Prostatagrenzen zum periprostatiscnem Stützgewebe und den Samenblasen/Samenleitern werden durch grüne Punkte markiert. Nach der Markierung werden die histologischen Schnitte durch einen Scanner (HP ScanJet) im Format JPG in der Datenbank gespeichert.

Die computerassistierte Berechnung der einzelnen markierten Flächen erfolgt mit dem Bildanalyseprogramm Pic Ed Cora, Version 7.0 (Jonesa, Meßsysteme GmbH, Dachauerstr.46, 80335 München). Mit diesem Programm ist es möglich die einzelnen Punkte durch eine fortlaufende Linie zu verbinden, und so eine Fläche zu bilden, deren Wert automatisch in einer Tabelle zur Bilddatei gespeichert wird.

Definitionsgemäß werden die Punkte der Karzinomherde am Punkttinnenrand miteinander verbunden, während bei der Urethra und der Prostatagrenze die Verbindung durch die Punktmittelpunkte erfolgt. Dargestellt werden die einzelnen Linien in den Farben rot (extraprostatiscne Karzinomfläche), blau (intraprostatiscne Karzinomfläche), grün (Prostatagrenze) und gelb (Urethra).

6. Berechnung des Karzinomvolumens

Von jedem Operationspräparat sind zusammenfassend folgende metrische Daten vorhanden:

- Prostatagewicht mit periprostatiscnem Stützgewebe
- Höhe, Breite und Tiefe des formalinfixierten Präparates
- max. Tiefe des Apexkonus
- Anzahl der Großflächenschnitt-Lamellen bei eingestellter Schnittdicke am Fleischschneider von 0,3 cm

Bei der Berechnung des Karzinomvolumens wird wie folgt vorgegangen:

Zuerst wird mit der Formel

$$\frac{\text{Prostatatiefe (cm)} - \text{Apextiefe (cm)}}{\text{Anzahl der Schnittlamelle}} = \text{mittlere Lamellendicke (cm)}$$

die exakte mittlere Lamellendicke berechnet.

Im Anschluss werden die durch das Bildanalyseprogramm berechneten Karzinomflächen (cm²) in allen Schnittebenen addiert, und mit der mittleren Lamellendicke (cm) multipliziert:

$$\text{Summe der Karzinomflächen (cm}^2\text{)} \times \text{mittlere Lamellendicke (cm)} = \text{PC-Vol. (cm}^3\text{)}$$

Das so bestimmte Karzinomvolumen (PC-Vol.) entspricht dem Volumen nach der labortechnischen Bearbeitung, ohne Berücksichtigung der Gewebeschrumpfung, welche hauptsächlich durch den De- und Rehydrierungsprozess bei der Paraffineinbettung des Gewebes zustande kommt.

Die Untersuchungen und Ergebnisse von Schned. et al. und McNeal ergaben, dass zwischen verschiedenen Untersuchungslabors erhebliche Variationsbreiten in der Präparatschrumpfung bestehen, welche durch spezifische labortechnische Einflüsse bedingt sind; so variieren die veröffentlichten volumetrischen Schrumpfungsfaktoren zwischen 1,0 und 1,5 [99, 63].

Um die am Präparat gemessenen Volumina auf intravitale Bedingungen übertragen zu können, und sie mit Ergebnissen anderer Labore zu vergleichen, wird nachfolgend der spezifische labortechnische Schrumpfungsfaktor für das Labor der Pathologischen Praxis⁴ bestimmt.

Unter der Voraussetzung, dass das OP-Präparat bei der labortechnischen Bearbeitung in allen Ebenen (Höhe, Breite, Tiefe) gleichsinnig, d.h. um den gleichen Faktor schrumpft, lässt sich die auf das Volumen bezogene Schrumpfung derart bestimmen, indem der Schrumpfungsfaktor für eine Ebene bestimmt, und anschließend zweimal mit sich selbst multipliziert wird.

Dazu wurde, zur klinikinternen Qualitätskontrolle, exemplarisch an allen Großflächenschnitten von 29 Prostatektomiepräparaten die max. Höhe und Breite mit einer Schublehre nach Formalinfixation und nach allen labortechnischen Vorgängen am GFS-Histopräparat bestimmt.

Im Anschluss wurde für jeden GFS aus der Höhe und der Breite die Fläche berechnet, und so über den Mittelwert aller gemessenen Flächen der Flächenschrumpfungsfaktor bestimmt, der bei 1,269 liegt. Die Wurzel aus diesem ergibt den Wert 1,126, was dem Schrumpfungsfaktor für eine Ebene entspricht.

Um den volumetrischen Schrumpfungsfaktor zu bekommen, nimmt man die 3. Potenz aus dem oben berechneten Faktor für eine Ebene: $1,126^3 = \mathbf{1,428}$

Obige Vorgehensweise lässt sich verallgemeinern, solange die Schrumpfung des Präparats in allen Ebenen im gleichen Verhältnis erfolgt. Ist dies nicht der Fall, müssen die Längenschrumpfungsfaktoren der Ebenen einzeln berechnet und multipliziert werden, um den Faktor für das Volumen zu erhalten.

⁴ Labor der Pathologischen Gemeinschaftspraxis PD Dr. med. habil. Jörg Massmann, Dr. med. A. Funk, Dr. med. P. Dettmar, Dr. med. S. Strahl-Hermann

Da bei dieser Berechnung die bereits formalinfixierten GFS mit den GFS nach der labortechnischen Bearbeitung verglichen werden, muss man noch die Schrumpfung bedingt durch die Formalinfixation berücksichtigen. Laut Schned et al. [99] ist die formalinbedingte Schrumpfung zum einen vernachlässigbar klein, zum anderen wohl eher auf eine Verzerrung / Verziehung des Gewebes, als auf eine wirkliche Schrumpfung zurück zu führen. Aufgrund dieser Tatsache wird der Faktor **1,428** aufgerundet auf den endgültigen volumetrischen Schrumpfungsfaktor von **1,5**.

Mit diesem Faktor wurden alle berechneten Karzinomvolumina multipliziert, um so das intravitale Volumen zu erhalten.

7. Zusammenfassung erhobener Parameter

In Tabelle 9 sind alle Parameter und Variablen zusammengefasst, zu denen Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden. Die Herkunft der Informationen wurde bereits unter Punkt 2, „Patientengut, Daten- und Untersuchungsmaterial“ in diesem Kapitel näher beschrieben.

Tab. 9: Zusammenfassung aller erhobenen Parameter

Präoperative Daten	OP-Präparat	Postoperative Daten
Geburtsdatum des Patienten	Gewicht des OP-Präparates	PSA unmittelbar postoperativ
Alter des Patienten	Gewicht der Prostata ohne Samenblasen	PSA bei letzter Nachsorge
OP-Datum	Höhe, Breite, Tiefe der Prostata	DRU-Befund Nachsorge
PSA bei Diagnose (+Anteil fPSA)	max. Tiefe des Apexkonus	Knochenszintigraphie Nachsorge
PSA-Dichte bei Diagnose	Anzahl der GFS	Tod des Patienten allgemein
PSA bei Diagnose/Prostatagewicht	Prostatavolumen	Tod des Patienten durch PC
PSA bei Diagnose/Prostatavolumen	Karzinomvolumen (gesamt,intra.- u.extraprostatisch)	postop. Zusatztherapie
PSA präoperativ	max. Karzinomdurchmesser	postop.Harnkontinenzstatus
PSA-Dichte präoperativ	Anzahl d. Karzinomherde pro Prostata	postop. Potenzstatus
PSA präoperativ/Prostatagewicht	PIN III-Befall (%)	
PSA präoperativ/Prostatavolumen	PCI-Level (0,1,2,3F,3E) n.Wheeler [112]	
DRU-Befund	Lokalisation d. R1-Befundes	
TRUS-Befund	Lokalisation d. extrapostatischen Infiltration (T3)	
Befund MNR-Spule	Karzinom-Zonentyp	
CT-Befund Becken	Karzinom-Verteilungstyp	
Knochenszintigraphie-Befund	TNM-Klassifikation	
Anzahl d. Stanzylinder	Grading (WHO)	
Anzahl positiver Stanzen	Gleason-Score Stanze	
Karzinombefall d. Stanzen (%)	Grading (WHO) Stanze	
Gleason-Score Stanze	cT-Stadium	
Grading (WHO) Stanze		
cT-Stadium		

Die genaue Beschreibung und Auflistung der einzelnen Parameter und ihrer Untergruppen würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten; deshalb wird im Kapitel „Deskriptive Statistik“ des Ergebnisteils nur auf diejenigen Parameter eingegangen, die für die spätere statistische Analyse benötigt werden.

8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung, welche den Ergebnisteil darstellt, wird in eine deskriptive Statistik über die erfassten Parameter, und in eine analytische Statistik unterteilt.

Die deskriptive Statistik erfolgte mit Hilfe des Software Programms Excel (Windows Office Paket 2000). Sie beinhaltet die genaue Darstellung und Charakterisierung der in der analytischen Statistik verwendeten Daten. Dabei werden die einzelnen Parameter meist in Beziehung zum Karzinomvolumen dargestellt.

Die analytische Statistik wurde mit den Software Paketen SPSS 10.0, SPSS 11.5 und Excel durchgeführt. Mit diesem Teil der Statistik werden folgende Ziele verfolgt:

- Darstellung kritischer Tumorumfänge (Cut-Off-Werte) bezüglich ungünstiger Prognosefaktoren für das Prostatakarzinom
- Untersuchung auf Unabhängigkeit des Karzinomvolumens als prognostischer Parameter
- Erstellung eines neuen Risikoklassifikationssystems für die Prognose des Prostatakarzinoms anhand des Tumorumfanges

Aufgrund dieser Zielsetzung werden die nachfolgenden statistischen Tests, Analysen und Berechnungen angestellt:

- ROC (“Receiver Operating Characteristic”)-Kurve
- Cut-Off-Wert-Berechnung mittels „Distanz“ und „Youden-Index“
- Überlebenszeitanalyse nach „Kaplan-Meier“ und „Log-Rank-Test“
- Multivariate Analyse mittels „Cox-Regression“
- Vierfeldertafel und Berechnung des „Relativen Risikos“

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

C. ERGEBNISTEIL

1. Deskriptive Statistik

Zunächst wird, um einen Überblick über die verwendeten Daten zu erhalten, eine deskriptive Statistik durchgeführt. Dabei wird auf die Anzahl, die Mittelwerte, die Median-, Maximal- und Minimalwerte der erhobenen Parameter, meistens auch in Bezug zum Karzinomvolumen, eingegangen. Um aussagekräftige und überschaubare Ergebnisse zu erhalten, werden die Daten teilweise in Kategorien zusammengefasst; so werden neben der Angabe der Anzahl, der Lagemaße und Maximal- und Minimalwerte für die einzelnen Parameter, diese Berechnungen für bestimmte Fragestellungen auch für die gebildeten Kategorien angestellt.

Die nominale Datenreihen werden nach der absoluten Anzahl und dem prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv der Patientendaten für die jeweiligen Parameter, zum Teil in Form von Kreisdiagrammen, angegeben. Dabei ist der Absolutwert in Klammern hinter der Legende angeben, während die prozentuale Verteilung direkt aus dem Kreisdiagramm zu entnehmen ist. Untergliedert werden diese Informationen nach dem Zeitpunkt ihrer Erhebung, d.h. in präoperativ erfasste, histopathologische und postoperative Daten (Follow-Up).

1.1 Präoperativ erfasste Daten

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

1.1.1 Alter der Patienten

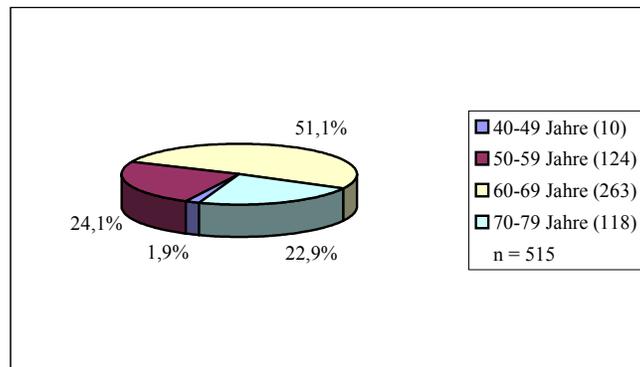
Das durchschnittliche Alter der 515 in die Studie aufgenommenen Patienten liegt bei 63,6 Jahren, der Median bei 64 Jahren. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 79, der Jüngste 41 Jahre alt (vgl. Tabelle 10).

Tab. 10: Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt in Jahren

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter	63,6	64	41	79

In nachfolgender Abbildung 3 lässt sich die Häufigkeitsverteilung des Patientenalters in Jahrzehnten ablesen. Dabei zeigt sich, dass der größte Teil (74%) der operierten Patienten älter als 60 Jahre ist, wobei alleine die 60- bis 69-Jährigen die Hälfte aller Operierten darstellen. Von den unter 60-jährigen Patienten sind nur ca. 2% jünger als 50 Jahre.

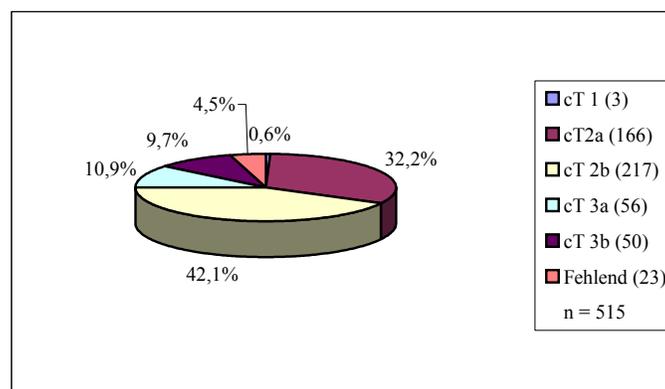
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters in Jahrzehnten



1.1.2 Klinisches T-Stadium (cT-Stadium)

Von 492 der 515 Patienten konnte das Klinische Tumorstadium aus den Patientenakten eruiert werden. Es zeigt sich, dass der weit überwiegende Teil der Karzinome als auf die Prostata begrenzt (cT1, cT2a, cT2b) klassifiziert wurde (386 Fälle), wobei die Gruppe der cT2b-Karzinome mit 217 Fällen am häufigsten beschrieben wird. 106 Karzinome wurden als organüberschreitend (cT3a, cT3b) eingestuft (vgl. Abb. 4).

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung des Klinischen T-Stadiums
(5. Auflage der UICC 1997)



1.2 Histopathologische Daten

Sämtliche Informationen zu den Operationspräparaten wurden in der Pathologischen Gemeinschaftspraxis PD. Dr. med. habil. Massmann, Dr. med. Funk, Dr. med. Dettmar, erhoben. Sie stammen zum Teil aus den pathologischen Befundberichten, zum Teil wurden sie, wie zum Beispiel das Karzinomvolumen, selbst berechnet.

1.2.1 Karzinomvolumen

Die Tumorumfänge wurden, wie im Kapitel „Material und Methode“ beschrieben, nach standardisierten Regeln erhoben. Von Interesse für die vorliegende Arbeit ist vor allem das Gesamtkarzinomvolumen (PC-Vol.) der Prostata. Die Lagemaße für das intra- und extraprostatiche Tumorumfang (PC-Vol.intra. und PC-Vol.extra.) sind in nachfolgender Tabelle 11 nur der Vollständigkeit wegen aufgelistet.

Tab. 11: PC-Vol.Gesamt, PC-Vol.intra., und PC-Vol.extra. in cm³

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
PC-Vol. (cm³)	4,16	2,62	0,01	52,02
PC-Vol. intra. (cm³)	3,94	2,62	0,01	34,89
PC-Vol. extra. (cm³)	0,21	0,00	0,00	17,13

Das durchschnittliche Volumen von „PC-Vol.“ liegt bei 4,16cm³, der Median bei 2,62cm³. Es zeigt sich eine große Spannweite der unterschiedlichen Volumina; so hat das kleinste Karzinom nur ein Gesamtvolumen von 0,01cm³, wohingegen der Maximalwert bei 52,02cm³ liegt. Diese extremen Werte erklären auch die Diskrepanz zwischen Mittelwert und Median. (vgl. Tabelle 11)

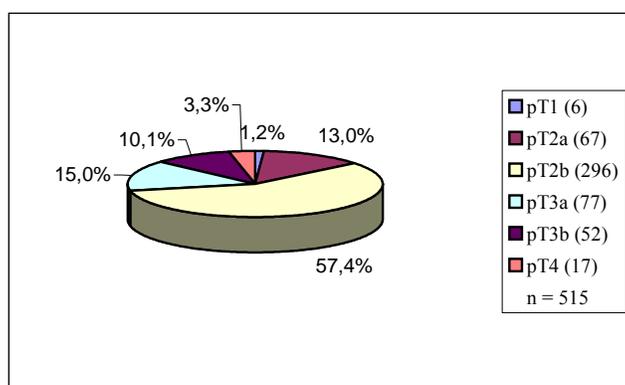
1.2.2 Pathologisches T-Stadium (pT-Stadium)

Nachfolgende Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der pT-Stadien im zugrunde liegenden Patientenpool. Die Einteilung durch den Pathologen erfolgt wie bei der oben dargestellten cT-Häufigkeitsverteilung nach der TNM-Klassifikation UICC 1997, wobei das pT-Stadium T1 nicht in pT1a, pT1b und pT1c aufgeteilt wird.

Es ist ersichtlich, dass der weitaus größte Teil der Patienten, nämlich 369, einen organbegrenzten Tumor (pT1, pT2a, pT2b) besitzt, wobei hiervon wiederum alleine 296 Karzinome als pT2b-Tumore klassifiziert wurden. 146 Patienten hatten ein organüberschreitendes Karzinom (pT3a, pT3b, pT4).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ca. $\frac{3}{4}$ der Karzinome organbegrenzt waren, wobei mehr als die Hälfte (57,4%) aller Karzinome als pT2b-Tumore klassifiziert wurden (vgl. Abb.5).

Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums
(5. Auflage der UICC 1997)



In der nachfolgenden Tabelle 12 sind die statistischen Lagemaße des Karzinomvolumens (PC-Vol.) gegenüber den einzelnen pT-Stadien aufgetragen. Die Tabelle beschränkt sich dabei auf die Einteilung des Primärtumors als pT1- bis pT4-Karzinom, geht also nicht auf die einzelnen Untergruppen ein. Neben diesen Spalten der einzelnen pT-Stadien gibt es auch zwei kategorisiert Spalten, pT1/pT2 und pT3/pT4, die den Vergleichen zwischen organbegrenzten, und organüberschreitenden Karzinomen zulassen.

Tab. 12: Darstellung des Tumorzvolumens (in cm³) bezüglich dem pT-Stadium

	pT1	pT2	pT1/pT2	pT3	pT4	pT3/pT4
PC-Vol.: Mittelwert (cm³)	0,17	2,66	2,62	6,97	15,81	8,00
PC-Vol.: Median (cm³)	0,07	1,98	1,92	5,59	11,74	5,84
PC-Vol.: Maximum (cm³)	0,45	15,9	15,9	31,3	52,02	52,02
PC-Vol.: Minimum (cm³)	0,01	0,01	0,01	0,52	1,67	0,52

Wenn man die Spalten der einzelnen pT-Stadien betrachtet, zeigt sich eindeutig, dass sowohl das mittlere Tumolvolumen, als auch der Median und die Maximal- und Minimalwerte kontinuierlich in Richtung der pT4-Spalte ansteigen. Der Vergleich der beiden Spalten „pT1/pT2“ und „pT3/pT4“ macht, wie nicht anders zu erwarten, deutlich, dass die organüberschreitenden Karzinomen durchschnittlich ein größeres Volumen besitzen, als die auf die Prostata beschränkten Tumore; so liegt der Mittelwert, bzw. der Median in der Kategorie „pT3/pT4“ bei 8cm³ bzw. 5,84cm³, während die Karzinome der Kategorie „pT1/pT2“ durchschnittlich nur ein Volumen von 2,62cm³ erreichen, und der Median hier bei 1,92cm³ liegt.

1.2.3 Tumorinfiltration der Samenblasen (pT3b)

Im Rahmen der pT-Stadium-Einteilung wird auch der Samenblasenbefall vom Pathologen mikroskopisch festgestellt. Die Samenblasen werden dabei bei der pathologischen Aufarbeitung des Prostatovesikulektomiepräparates beiderseits am Prostataansatz abgetrennt, und gesondert untersucht und aufgearbeitet.

In Tabelle 13 ist die Anzahl der Patienten, bei denen sich eine Tumorinfiltration der Samenblasen herausstellte, und die Anzahl derer, bei denen kein Samenblasenbefall zu finden war, dargestellt. Ob sie ein- oder beidseitig befallen sind wird dabei nicht gesondert angegeben.

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Samenblaseninfiltration (SB.-infil.)

	Keine SB.-infil.	SB.-infil. (pT3b)
Anzahl absolut	461	54
Anzahl in %	89,5	10,5

Von den insgesamt 515 untersuchten Präparaten sind ca. 90% der Samenblasen tumorfrei. Wie aus der nachfolgenden Tabelle 14 ersichtlich, haben die 52 Patienten, deren Samenblasen mit Karzinomzellen infiltriert sind, ein deutlich größeres durchschnittliches Tumolvolumen, als diejenigen, deren Samenblasen frei von Tumor sind; so liegt der Mittelwert bei „Keine SB.-infil.“ bei 3,48cm³, während er mit 9,82cm³ bei „SB.-infil.“ deutlich höher liegt. (Auf die Korrelation zwischen der Samenblaseninfiltration und dem Tumolvolumen wird im Kapitel 2: „Analytische Statistik“ des Ergebnisteils näher eingegangen.)

Andererseits sieht man aber auch, dass auch sehr kleine Tumore bereits einen Befall der Samenblasen aufweisen können. Das kleinste Karzinom der zu Grunde liegenden Operationspräparate, welches bereits in die Samenblasen eingewachsen ist, hat nur ein Volumen von 1,47cm³.

Tab. 14: Darstellung des Tumolvolumens (in cm³) bezüglich der Samenblaseninfiltration

	Kein SB.-infil.	SB.-infil.
PC-Vol.: Mittelwert (cm³)	3,48	9,82
PC-Vol.: Median (cm³)	2,29	7,48
PC-Vol.: Maximum (cm³)	33,03	52,02
PC-Vol.: Minimum (cm³)	0,01	1,47

Der Vollständigkeit wegen ist in Tabelle 15 noch das intravesikuläre Karzinomvolumen (PC-Vol.SB.), also nur dasjenige Volumen, welches innerhalb der Samenblasen gemessen wurde, näher charakterisiert.

Tab. 15: Intravesikales Karzinomvolumen (PC-Vol.SB.) in cm³

	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum
PC-Vol.SB. (cm³)	1,49	0,37	17,13	0

Wie ersichtlich reicht der Tumorbefall der Samenblasen von 0,0cm³ bis zum, für die Samenblasen sehr großem Karzinomvolumen von 17,13cm³. (Das Volumen von 0cm³ erklärt sich aus der Tatsache, dass das verwendete Softwareprogramm ein Volumen nur bis zu einer Größe von 0,01cm³ messen kann, alle Werte darunter werden mit 0,0cm³ angegeben.)

1.2.4 Histologische Beurteilung der Schnittränder (R-Status)

Die Schnittränder der OP-Präparate werden vom Pathologen unter dem Mikroskop histologisch untersucht. Voraussetzung für das Erkennen eines mit Tumorzellen befallenen Schnittrandes ist dabei die vorherige Markierung der Ränder mit Tusche.

Sind am tuschemarkierten Resektionsrand des Operationspräparates Tumorzellen nachweisbar, handelt es sich um eine R1-Resektion. Alleinige Kapselinvasion oder der Befall der Samenblasen ohne Karzinomzellen am Resektionsrand wird nicht als positiver Schnittrand gewertet. Beim Absetzen der mit Karzinom befallenen Prostata „im Gesunden“,

d.h. keine Tumorzellen am Resektionsrand, spricht man von einem R0-Status. Kann der Schnitttrand vom Pathologen nicht beurteilt werden, liegt ein Rx-Präparat vor.

Die Verteilung der histologischen Ergebnisse bezüglich des R-Status im vorliegenden Präparatmaterial von 515 Fällen ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tab. 16: Häufigkeitsverteilung negativer und positiver Absetzungsränder (R-Status)

	R0-Status	R1-Status
Anzahl absolut	407	108
Anzahl in %	79	21

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich, wurde der Großteil (79,0%) der Präparate als R0 klassifiziert.

Da im nachfolgenden Analytischen Statistikteil auf die Korrelation zwischen Tumorzellen und R-Situation eingegangen wird, werden in Tabelle 17 diejenigen Präparate mit R0-Status, mit denen, welche als R1 klassifiziert wurden, in Bezug auf das Tumorzellen verglichen.

Tab. 17: Darstellung des Tumorzellen (in cm³) bezüglich der R-Situation (R0-/R1-Status)

	R0-Status	R1-Status
PC-Vol.: Mittelwert (cm³)	3,43	6,85
PC-Vol.: Median (cm³)	2,35	4,18
PC-Vol.: Maximum (cm³)	28,07	52,02
PC-Vol.: Minimum (cm³)	0,01	0,18

Das durchschnittliche Tumorzellen und der Median liegen mit 6,85cm³ bzw. 4,18cm³ bei den „R1-Patienten“ ungefähr doppelt so hoch, als bei denen, deren Prostata „im Gesunden“ entfernt wurde.

1.2.5 Regionärer Lymphknotenbefall (pN-Stadium)

Das pN-Stadium wird wie das pT-Stadium nach der TNM-Klassifikation UICC 1997 eingeteilt. Dabei werden die Lymphknoten in der Fossa obturatoria, welche die erste Station bei der lymphogenen Streuung darstellt, bei der Operation zusammen mit der Prostata und den Samenblasen entfernt, und vom Pathologen auf einen Befall mit Tumorzellen untersucht. Diese regionären Lymphknoten werden als Indikator beim Lymphknotenstaging für positive (N1) oder negative (N0) Lymphknotenmetastasierung genommen.

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeit, mit welcher ein positiver regionärer Lymphknotenstatus im vorliegenden Datenmaterial (515 Fälle) durch die pathologische Untersuchung angegeben wurde.

Tab. 18: Häufigkeitsverteilung des pN-Stadiums
(5. Auflage der UICC 1997)

	pN0	pN1	pNX
Anzahl absolut	484	23	8
Anzahl in %	94	4,5	1,5

Bei den 515 Patienten, deren Lymphknoten histologisch aufgearbeitet wurden, fand man bei 23 Männern (4,5%) regionäre Lymphknotenmetastasen.

Erwähnenswert ist, dass diese Karzinome, welche Lymphknotenmetastasen machten, im Durchschnitt ein deutlich größeres Tumolvolumen hatten, als jene, die keine Lymphknotenfiliae bildeten. Das mittlere Tumolvolumen der lymphogen metastasierten Karzinome liegt bei 11,95cm³ (pN1-Stadium), dagegen haben die Karzinome, die keine Tumorzellaussaat in die regionären Lymphknoten zeigten, nur ein mittleres Volumen von 3,81cm³ (pN0-Stadium). Der jeweilige Median liegt bei 9,69cm³ (N1), bzw. bei 2,53cm³ (N0). Dass die lymphogene Metastasierung jedoch nicht nur von der Größe des Tumolvolumens, sondern auch von anderen, hier nicht näher erörterten Faktoren, abhängig ist, zeigt das große Karzinom von 52,02cm³ in der Spalte „pN0-Stadium“, welches keine Lymphknotenfiliae bildete (vgl. Tab. 19).

Tab. 19: Darstellung des Tumolvolumens (in cm³) bezüglich dem pN-Stadium (pN0-/pN1-Stadium)

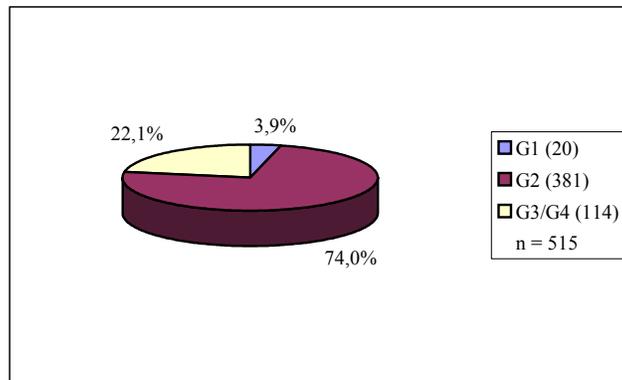
	pN0-Stadium	pN1-Stadium
PC-Vol.: Mittelwert (cm ³)	3,81	11,95
PC-Vol.: Median (cm ³)	2,53	9,69
PC-Vol.: Maximum (cm ³)	52,02	33,03
PC-Vol.: Minimum (cm ³)	0,01	2,1

1.2.6 Histopathologisches Grading nach der WHO

Zur Bestimmung des histopathologischen Gradings wird das Tumorgewebe mikroskopisch untersucht, und in bestimmte Malignitätsgrade eingeteilt.

Untenstehende Abbildung 6 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade von den 515 untersuchten Prostatakarzinomen.

Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade (5. Auflage der UICC 1997)



Ca. 78% der untersuchten OP-Präparate haben ein günstiges Grading (G1 und G2), wobei davon allerdings nur ca. 4% G1-Tumore sind, d.h., die am häufigsten vorkommenden Karzinome (381 Fälle) sind G2 klassifiziert.

Die Karzinome, welche als G3 eingestuft wurden, sind im Mittel deutlich größer, als die gut bis mäßig differenzierten (G1 und G2) Tumore, wie Tabelle 20 zeigt. Mittelwert und Median des Karzinomvolumens liegen hier mit 8,55cm³ bzw. 6,22cm³ um ein vielfaches höher, als bei den G1- und G2-Karzinomen. Ebenso verhalten sich die größten (PC-Vol.: Maximum) und kleinsten (PC-Vol.: Minimum) Tumore, auch ihr Volumen steigt in Richtung G3 deutlich an.

Tab. 20: Darstellung des Tumorzvolumens (in cm³) bezüglich dem histopathologischen Grading

	G1	G2	G3
PC-Vol.: Mittelwert (cm³)	1,12	2,99	8,55
PC-Vol.: Median (cm³)	0,09	2,12	6,22
PC-Vol.: Maximum (cm³)	15,35	27,28	52,02
PC-Vol.: Minimum (cm³)	0,01	0,01	0,93

1.2.7 Grading nach Gleason

Neben dem Grading nach der WHO wird in dieser Arbeit auch die Malignitätsgradbestimmung nach Gleason, in Bezug zum Tumorzvolumen, näher analysiert. Das Grading nach Gleason wird vom Pathologen bei geringer mikroskopischer Vergrößerung durchgeführt. Dabei werden, entgegen den anderen Grading-Schemata, die histologische Tumorchitektur und die zytologischen Kriterien vollständig außer acht gelassen, und stattdessen ausschließlich die Wachstumsmuster des Tumors beurteilt.

In dieser Arbeit spielt ausschließlich der Gleason Score eine Rolle, die Einzelwerte werden nicht näher beschrieben. Wegen der besseren Übersichtlichkeit, aber vor allem, um in der späteren Analytischen Statistik aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, werden dabei bestimmte Kategorien gebildet. Zum einen wird ein Gleason Score von „≤6“ mit einem Score von „>6“ verglichen, zum anderen werden die drei Kategorien „≤6“, „=7“ und „≥8“ analysiert (vgl. Tabelle 21, 22).

Tab. 21: Häufigkeitsverteilung verschiedener kategorisierter Malignitätsgrade nach Gleason

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

Von den 515 Prostatatumoren, bei denen der Gleason Score bestimmt wurde, haben ungefähr gleich viele einen Score ≤6 und >6, wobei von den Karzinomen, welche diesbezüglich eine ungünstige Ausprägung besitzen (>6) nur 92 Fälle eine Score von ≥8 aufweisen.

Auch hier zeigt sich, wie bei den oben beschriebenen Parametern, dass das durchschnittliche Karzinomvolumen mit der Höhe des Gleason Scores ansteigt (vgl. Tab. 22). Während der

Mittelwert aller gemessenen Tumorumfänge in der Kategorie „ ≤ 6 “ noch bei $2,37\text{cm}^3$ liegt, haben die Karzinome der Kategorie „ $=7$ “ ein durchschnittliches Volumen von $4,28\text{cm}^3$, diejenigen der Kategorie „ ≥ 8 “ sogar ein mittleres Volumen von $9,04\text{cm}^3$. Die Mediane bei $1,54\text{cm}^3$ (≤ 6), $3,13\text{cm}^3$ ($=7$) und $6,99\text{cm}^3$ (≥ 8).

Tab. 22: Darstellung des Tumorumfanges (in cm^3) bezüglich dem Grading nach Gleason

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

1.3 Postoperativ erfasste Daten (Follow-Up)

Die Herkunft und Erhebung der Nachsorgedaten wurde bereits im Kapitel „Material und Methode“ beschrieben. Durchgeführt wurde die Nachsorge in der Urologischen Klinik Planegg oder vom niedergelassenen Urologen. Dabei wurde in regelmäßigen Abständen (siehe Material- und Methodeteil) eine digitale rektale Untersuchung, sowie eine PSA-Wertbestimmung durchgeführt, und hierbei auftretende pathologische Befunde mittels Skelettszintigraphie, Computertomographie, MNR und / oder Transrektalem Ultraschall weiter abgeklärt.

Im Folgenden sollen diese ermittelten Informationen in Form von verschiedenen Häufigkeitstabellen näher spezifiziert werden. Dabei wird zum einen auf das Gesamtkollektiv eingegangen, zum anderen werden in den Tabellen zwei gebildete Kategorien angegeben, nämlich „PC-Vol.: $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol.: $\geq 5\text{cm}^3$ “. In diese Kategorien fallen also diejenigen Patienten deren Karzinomvolumen kleiner als 5cm^3 ist, und solche, mit einem Tumorumfang, von 5cm^3 und mehr. Diese beiden Kategorien werden deshalb hier angegeben, da sich in der weiter hinten beschriebenen analytischen Statistik herausstellen wird, dass ab diesem Karzinomvolumen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Metastasenentstehung, der PSA- und Lokalrezidivraten, sowie der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht.

Folgende Follow-Up-Parameter werden deskriptiv analysiert:

- Beobachtungszeitraum in Monaten
- PSA-Follow-Up
- Lokalrezidiv-Follow-Up
- Metastasenentwicklung
- Tod des Patienten allgemein
- Tod des Patienten aufgrund des Prostatakarzinoms

1.3.1 Postoperativer Beobachtungszeitraum

Die in der Nachsorge erfassten Daten wurden bei den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Operation erhoben. Für das Gesamtkollektiv beträgt der kürzeste Beobachtungszeitraum ca. 11,2 Monate, der längste ca. 67,3 Monate. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum aller Patienten beträgt 36,22 Monate, also ca. 3 Jahre.

In Bezug auf die in Tabelle 23 angegebenen Kategorien „PC-Vol.: <5cm³“ und „PC-Vol.: ≥5cm³“ zeigt sich, dass hinsichtlich des Nachsorgezeitraums kein nennenswerter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen besteht. Auch hier liegt der mittlere Beobachtungszeitraum bei ca. 3 Jahren (vgl. Tab. 23).

Tab. 23: Postoperativer Beobachtungszeitraum in Monaten

	Anzahl der Fälle	Mittelwert	Median	Maximum	Minimum
Gesamtkollektiv	515	36,22	33,93	67,33	11,17
PC-Vol.: <5cm³	384	36,25	33,93	67,33	11,17
PC-Vol.: ≥5cm³	131	36,15	34,4	67,17	11,37

1.3.2 PSA-Follow-Up

Um den Ergebnissen der PSA-Bestimmung in den Nachsorgeuntersuchungen eine therapeutische Aussagekraft zu geben, wird eine „PSA-Toleranzgrenze“ festgelegt, innerhalb derer der PSA-Wert als „unauffällig“ gilt. In dieser Arbeit wird ein Grenzwert von 0,5ng/ml verwendet. PSA-Werte von **≥0,5 ng/ml** werden als „auffälliger“ Befund bzw. „PSA-Rezidiv“ gewertet. Selbstverständlich ist dies nicht als „starrer“ Grenzwert mit festgesetzter

Therapiefolge, sondern vielmehr als Richtwert zu verstehen, welcher der weiteren klinischen Abklärung bedarf.

Von 431 Patienten konnte der PSA-Wert der letzten Nachsorgeuntersuchung ermittelt werden. Die nachfolgende Tabelle 24 zeigt, wieviele Patienten in der Follow-Up-Erhebung ein „PSA-Rezidiv“ hatten, bzw. bei wievielen ein „unauffälliger“ PSA-Wert bestimmt wurde.

Tab. 24: Häufigkeitsverteilung der „PSA-Rezidive“ (>5ng/ml)

PSA-Rezidiv ($\geq 0,5$ ng/ml)					
	n-Patienten	n-Patienten mit Rezidiv	Patienten mit Rezidiv in %	n-rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
PC-Vol.: $<5\text{cm}^3$	324	31	9,6	293	90,4
PC-Vol.: $\geq 5\text{cm}^3$	107	23	21,5	84	78,5
Gesamtkollektiv	431	54	12,5	377	87,5

54 Patienten hatten bei ihrer letzten Nachsorgeuntersuchung einen Wert von mehr als 0,5ng/ml. Von denen, welche ein Karzinomvolumen von 5cm^3 und mehr hatten, wurde bei 21,5% ein PSA-Rezidiv festgestellt, während in der Gruppe von Patienten mit einem Karzinomvolumen von weniger als 5cm^3 , nur 9,6% einen erhöhten PSA-Wert hatten.

1.3.3 Lokalrezidiv-Follow-UP

Kurative Zielsetzung der Radikalen Prostatektomie ist die Entfernung sämtlicher Tumorzellen. Kommt es im Anschluß zum erneuten Wachstum maligner Zellen in der Prostataloge, so spricht man von einem Lokalrezidiv.

Von 430 Patienten konnten Informationen über das Vorliegen eines Lokalrezidivs eingeholt werden (vgl. Tab.25).

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive

Lokalrezidiv					
	n-Patienten	n-Patienten mit Rezidiv	Patienten mit Rezidiv in %	n-rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
PC-Vol.: $<5\text{cm}^3$	323	5	1,5	318	98,5
PC-Vol.: $\geq 5\text{cm}^3$	107	6	5,6	101	94,4
Gesamtkollektiv	430	11	2,6	419	97,4

In den Nachsorgeuntersuchungen konnten insgesamt 11 Lokalrezidive aufgedeckt werden. In der Kategorie „PC-Vol.: <5cm³“ liegt eine Rezidivrate von 1,5% vor, während in der Kategorie „PC-Vol.: ≥5cm³“ 5,6% der Patienten ein erneutes, lokales Tumorzellwachstum aufweisen.

1.3.4 Metastasierung

Bei insgesamt 6 von 431 Patienten wurden postoperativ in den Nachsorgeuntersuchungen Metastasen festgestellt (vgl. Tab. 26). Dabei liegen allerdings keine Informationen vor, ob es sich hierbei um Metastasen lymphogener oder hämatogener Aussaat handelt.

Tab. 26: Häufigkeitsverteilung der Metastasierung

Metastasen					
	n-Patienten	n-Patienten mit Metastasen	Patienten mit Metastasen in %	n-Metastasenfreie Patienten	Metastasenfreie Patienten in %
PC-Vol.: <5cm ³	323	1	0,3	322	99,7
PC-Vol.: ≥5cm ³	108	5	4,6	103	95,4
Gesamtkollektiv	431	6	1,4	425	98,6

Bei den „PC-Vol.: <5cm³“- Patienten hatte nur ein Patient (0,3%) Metastasen, bei denjenigen, mit einem Tumolvolumen ab 5cm³ entdeckte man bei 5 Patienten (4,6%) Fernmetastasen.

1.3.5 Tod des Patienten: Unbekannte Todesursache/Todesursache aufgrund des Prostatakarzinoms (PC)

Tabelle 27 gibt an, wie viele Patienten bis zum Zeitpunkt der Erhebung des Follow-Up bereits verstorben bzw. noch am Leben waren. Diese Information liegt für 432 Patienten vor. Die Auflistung zeigt zum einen die allgemeine Todeshäufigkeit („Überleben/ Verstorben“), zum anderen das Versterben aufgrund eines nicht heilbaren Prostatakarzinoms. Auch hier wird wieder zwischen Tumoren mit einem Volumen von weniger als 5cm³, und solchen, mit einer Tumorgöße von 5cm³ und mehr, unterschieden.

Insgesamt sind im beobachteten Zeitraum neun Patienten verstorben, wovon bei drei bekannt ist, dass der Tod Folge ihrer Tumorerkrankung war.

Vergleicht man die beiden Gruppen „PC-Vol.: <5cm³“ und „PC-Vol.: ≥5cm³“ zeigt sich, dass die Sterberate bei Patienten mit einem Karzinomvolumen ab 5cm³ höher ist, als bei jenen, mit einem niedrigeren Tumolvolumen (vgl. Tab. 27).

Tab. 27: Häufigkeitsverteilung lebender und verstorbener Patienten
zum Zeitpunkt des Follow-Up

Überleben / Verstorben					
	n-Patienten	n-Patienten verstorben	Patienten verstorben in %	n-Patienten nicht verstorben	Patienten nicht verstorben in %
PC-Vol.: <5cm³	324	4	1,2	320	98,8
PC-Vol.: ≥5cm³	108	5	4,6	103	95,4
Gesamtkollektiv	432	9	2,1	423	97,9
Überleben / Verstorben aufgrund des PC					
PC-Vol.: <5cm³	324	1	0,3	323	99,7
PC-Vol.: ≥5cm³	108	2	1,9	106	98,1

2. Analytische Statistik

Unter der im Punkt 8, „Statistische Auswertung“, des Kapitels Material und Methode, bereits genannten Zielsetzung,

- Darstellung des kritischer Tumorumfängen (Cut-Off-Werte) bezüglich ungünstiger Prognosefaktoren für das Prostatakarzinom
- Untersuchung auf Unabhängigkeit des Karzinomvolumens als prognostischer Parameter
- Erstellung eines neuen Risikoklassifikationssystems für die Prognose des Prostatakarzinoms anhand des Tumorumfängen

werden folgende Tests, Analysen und Berechnungen durchgeführt:

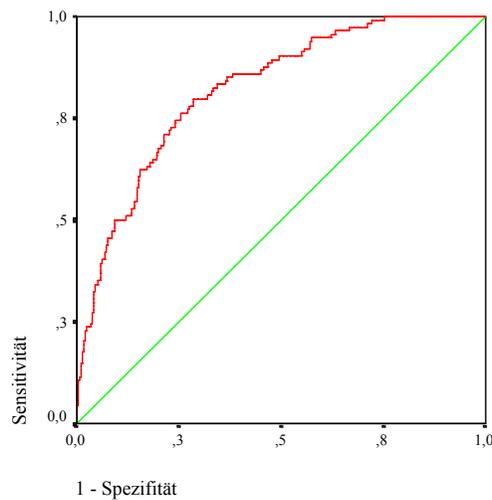
- ROC (“Receiver Operating Characteristic”)-Kurve
- Cut-Off-Wert-Berechnung mittels „Distanz“ und „Youden-Index“
- Überlebenszeitanalyse nach „Kaplan-Meier“ und „Log-Rank-Test“
- Multivariate Analyse und „Cox-Regression“
- Vierfeldertafel und Berechnung des „Relativen Risikos“

Die Werte dafür entstammen dem Punkt 1 „Deskriptive Statistik“ aus dem Ergebnisteil.

2.1 ROC-Kurve, kritisches Tumorumfangen (Cut-Off-Wert) und Vierfeldertafel mit Berechnung des „Relativen Risikos“

In Abbildung 7 sind für unterschiedliche Karzinomvolumina die Wertepaare, die aus der Sensitivität und der Spezifität, bzw. 1-Spezifität gebildet werden, in einem rechtwinkligen Koordinatensystem eingetragen. Die daraus resultierende Kurve bezeichnet man als ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic). Sie beschreibt den Zusammenhang dieser beiden Validitätsmaße, und charakterisiert damit den diagnostischen Test, oder, wie bei dieser Arbeit, den Prognosefaktor Prostatakarzinomvolumen, indem auf der Ordinate die Sensitivität und auf der Abszisse 1-Spezifität aufgetragen werden.

Abb. 7: Beispiel einer ROC-Kurve



Unterschiedliche Punkte auf der Kurve kennzeichnen eine bestimmte Relation beider Maße, und entsprechen so verschiedenen Cut-Off-Werten. Die grüne Diagonale in Abb.7 repräsentiert alle Werte mit Ordinate = Abszisse, d.h. Sensitivität = Spezifität. Ein zu testender Faktor (Prostatakarzinomvolumen) mit dieser Beziehung besitzt keinerlei Aussagekraft, da es sich um eine Zufallsentscheidung handeln würde. Je mehr sich die ROC-Kurve von der Diagonale entfernt, um so mehr Informationen sind zu erwarten. Im Idealfall liegt die Kurve der linken und oberen Begrenzung des umschließenden Quadrates an.

Als Maß für die Güte nimmt man die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area Under Curve). Diese Fläche nimmt Werte zwischen 0,0 und 1,0 an, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt [36, 72].

Als quantitative Testvariable wird das Prostatakarzinomvolumen (PC-Vol.) in Bezug zu verschiedenen Zustandsvariablen, welche jeweils aus zwei Kategorien bestehen, analysiert.

Als Zustandsvariablen werden verwendet:

- pT- Stadium
- Samenblasenbefall
- R-Status
- Lymphknotenbefall
- Grading nach der WHO
- Grading nach Gleason

Das Testergebnis wird als signifikant anerkannt, wenn der p-Wert unter 0.05 liegt.

Aus Abb.7 geht hervor: Je höher die Sensitivität, desto geringer die Spezifität, und umgekehrt. Um das kritische Tumervolumen, zum Beispiel für eine extraprostatiche Karzinombreite zu bestimmen, benötigt man einen Cut-Off-Wert mit einer Relation der Validitätsmaße, der sowohl eine hohe Sensitivität, als auch eine hohe Spezifität, bzw. einen niedrigen (1-Spezifität)-Wert aufweist. Bei einem geringen Schwellenwert erhalten zahlreiche Personen ein positives Testergebnis. Dadurch werden einerseits viele richtig positiv, andererseits auch zahlreiche Personen falsch positiv klassifiziert, was eine hohe Sensitivität, allerdings eine niedrige Spezifität bedeutet. Bei einem hohen Schwellenwert bekommt man zwar eine hohe Spezifität, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit für falsch-negative Ergebnisse hoch, und die Sensitivität gering.

Die Bestimmung des optimalen Cut-Off-Wertes kann man mit zwei verschiedenen Verfahren durchführen:

Zum einen wird die sog. „Distanz“¹ berechnet. Darunter versteht man die kürzeste Strecke zwischen der ROC-Kurve und dem Wert „1,0“ auf der Ordinate. Mit der mathematischen Formel:

$$\text{Distanz} = \sqrt{[1 - \text{Spezifität} \cdot 1 - \text{Spezifität} + (1 - \text{Sensitivität}) \cdot (1 - \text{Sensitivität})]}$$

brechnet man für die verschiedenen Karzinomvolumina die unterschiedlichen „Distanz-Werte“. Aus diesen Werten wird der Minimalwert herangezogen, und das dazugehörige Karzinomvolumen als kritischer Schwellenwert bestimmt.

Neben der „Distanz“ wird auch der sog. „Youden-Index“² berechnet:

$$\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Auch hier wird für jedes einzelne Karzinomvolumen dieser Wert berechnet, daraus der Maximalwert bestimmt, und das zu diesem Wert gehörend Tumervolumen als kritischer Cut-Off-Point bestimmt.

¹ Formel bezogen vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München.

² Formel bezogen vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München.

In dieser Arbeit werden sowohl der „Youden-Index“, als auch die „Distanz“ berechnet. Größtenteils kommen in den nachfolgenden Schwellenwertberechnungen in beiden Verfahren dieselben kritischen Cut-Off-Werte für einen bestimmten Parameter heraus; differieren „Youden-Index“- und „Distanz-Wert“ voneinander, wird vereinbarungsgemäß der „Youden-Index“ als endgültiger Cut-Off-Point herangezogen.

Im Anschluss an die Schwellenwertberechnung wird eine Vierfeldertafel erstellt, und anhand dieser das „Relative Risiko“ berechnet [111]. Das „Relative Risiko“ ist ein Faktor, der besagt, um wie viel höher die Wahrscheinlichkeit ist, in eine bestimmte Kategorie zu fallen (z.B. in die Kategorie pT3), wenn das Karzinomvolumen über dem Cut-Off-Volumen liegt, als wenn ein Karzinomvolumen vorliegt, das kleiner ist, als der Schwellenwert (siehe Tab. 28).

Tab. 28: Vierfeldertafel mit dazugehöriger Formel zur Berechnung des „Relativen-Risiko-Faktors“

	Parameter	
	x	y
PC-Vol. ≥ Cut-Off-Wert	a	b
PC-Vol. < Cut-Off-Wert	c	d

$$\text{Relatives Risiko} = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$$

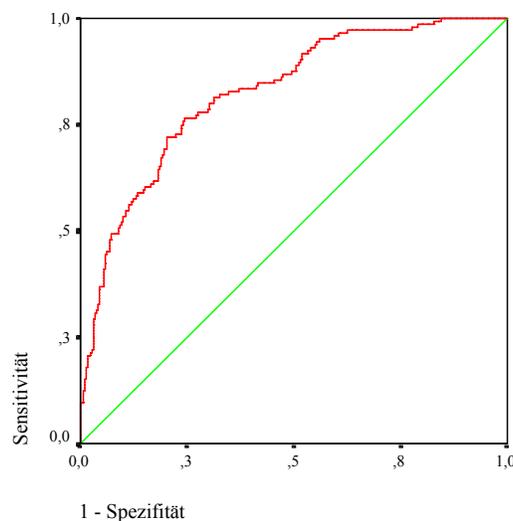
2.1.1 PC-Vol. vs. pT-Stadium ($\leq 2b / > 2b$)

Im folgenden soll dasjenige kritische Karzinomvolumen erarbeitet werden, ab welchem der Pathologe in der histologischen Aufarbeitung mit hoher Wahrscheinlichkeit ein organüberschreitendes Wachstum ($> pT2b$) feststellen wird.

Die unterschiedlichen pT-Stadien werden dabei zu zwei Kategorien zusammengefasst; Kategorie 1 entspricht Karzinomen bis zum Stadium pT2b, in Kategorie 2 sind die organüberschreitenden Karzinome ($> pT2b$) zusammengelegt.

Für diese Analyse werden insgesamt 515 Fälle verarbeitet, wobei 369 Fälle der Kategorie 1, und 146 der Kategorie 2 zugeordnet werden.

Abb. 8: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und pT-Stadium ($\leq 2b / > 2b$)



Fläche unter der Kurve (AUC)

Variable(n) für Testergebnis: PC-Vol.

Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,825	,020	,000	,786	,864

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Der Verlauf der Kurve, und eine AUC von 0,825 zeigen, dass zwischen dem Prostatakarzinomvolumen und dem pT-Stadium ein signifikanter ($p\text{-Wert} < 0,001$) Zusammenhang besteht.

Anhand der in der ROC-Kurve berechneten Sensitivitäten und Spezifitäten wird über die oben angegebenen Formeln („Youden-Index“ und „Distanz“) der kritische Schwellenwert des Karzinomvolumens bestimmt. Dabei ergibt sich als Cut-Off-Wert ein Volumen von ca. **3,4cm³**, bei einer Sensitivität von 0,767 und einer Spezifität von 0,756 (siehe Tabelle 29).

Tab. 29: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich extraprostatischer Ausbreitung

Cut-Off (cm ³)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Distanz
3,411	0,767	0,756	0,523	0,337

In nachfolgender Tabelle 30 ist die Häufigkeitsverteilung der beiden Kategorien (pT-Stadium $\leq 2b$ und $> 2b$) jeweils für die Gruppe der Karzinome mit einem Volumen von unter 3,4cm³, und für die Gruppe mit einem Volumen ab 3,4cm³, angegeben.

Tab. 30: Häufigkeitsverteilung kategorisierter pT-Stadien in den Gruppen „PC-Vol. $\geq 3,4\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 3,4\text{cm}^3$ “

	pT-Stadium	
	$> 2b$	$\leq 2b$
PC-Vol. $\geq 3,4\text{cm}^3$	112	90
PC-Vol. $< 3,4\text{cm}^3$	34	279

Anhand der in der Vierfeldertafel dargestellten Häufigkeitsverteilung wird mit oben genannter Formel das Relative Risiko berechnet:

$\text{Relatives Risiko} = [112 / (112 + 90)] / [34 / (34 + 279)] = \mathbf{5,1}$

Der Relative Risiko Faktor für ein organüberschreitendes Wachstum, bei einem PC-Vol. von $\geq 3,4\text{cm}^3$, beträgt ca. **5**.

Zusammenfassung:

Die ROC-Kurve zeigt mit einer AUC von 0,825 eine deutliche Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und dem pT-Stadium (p-Wert $< 0,001$). Der kritische Schwellenwert des Karzinomvolumens hinsichtlich eines pT-Stadiums, dass größer ist, als pT2b, liegt bei 3,4cm³. Bei diesem Wert zeigt das Karzinomvolumen eine Sensitivität von 0,767, und eine Spezifität von 0,756.

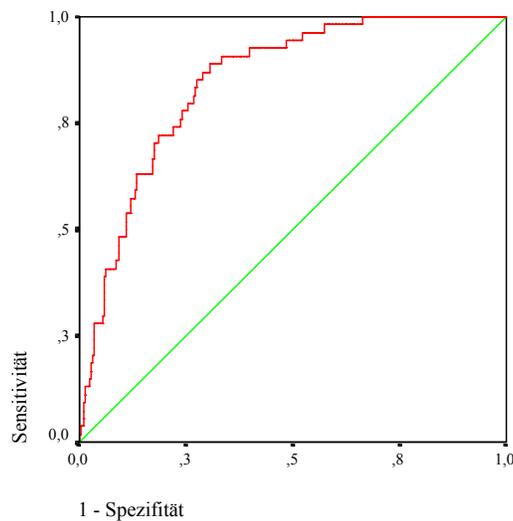
Der Relative Risiko Faktor beträgt 5, d.h. wenn das Karzinomvolumen $\geq 3,4\text{cm}^3$ ist, dann ist die Wahrscheinlichkeit, ein organüberschreitendes Karzinom zu haben fünf mal höher, als wenn das Volumen kleiner ist als $3,4\text{cm}^3$.

2.1.2 PC-Vol. vs. Samenblasenbefall (pT3b)

In der Annahme, dass mit der Größe des Karzinomvolumens die Wahrscheinlichkeit der Samenblaseninfiltration steigt, soll untersucht werden, ab welchem Volumen man mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem Samenblasenbefall rechnen muss.

In diese Analyse fließen sämtliche 515 Fälle ein, wobei 461 Präparate in der histologischen Aufarbeitung keinen Tumorzellbefall der Samenblasen (keine SB.-infil.) zeigten, bei 54 Präparaten jedoch die Samenblasen infiltriert waren (SB.-infil.).

Abb. 9: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und Samenblasenbefall (SB.-infil. (pT3b) / keine SB.-infil.)



Fläche unter der Kurve (AUC)

Variable(n) für Testergebnis: PC-Vol.

Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,847	,023	,000	,802	,893

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Der Verlauf der ROC-Kurve, die sich deutlich von der Diagonalen in Richtung der linken oberen Ecke des umschließenden Quadrates bewegt (AUC: 0,847), zeigt, dass die Größe des Karzinomvolumens mit der Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalls signifikant (p-Wert < 0,001) korreliert. Über den „Youden-Index“ und die „Distanz“ ergibt sich ein kritisches Karzinomvolumen von ca. **3,7cm³**. Die Sensitivität liegt bei diesem Wert bei 0,889, und die Spezifität bei 0,694 (siehe Tabelle 31).

Tab. 31: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich des Samenblasenbefalles

Cut-Off (cm ³)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Distanz
3,710	0,889	0,694	0,583	0,325

Tabelle 32 zeigt die Häufigkeitsverteilung der beiden Kategorien „SB.-infil.“ und „keine SB.-infil.“ für die Gruppe der Patienten, deren Karzinomvolumen 3,7cm³ und mehr beträgt, und die Gruppe derer, die ein Volumen unterhalb des Cut-Off-Wertes haben.

Tab. 32: Häufigkeitsverteilung des Samenblasenbefalles in den Gruppen „PC-Vol.≥3,7cm³“ und „PC-Vol.<3,7cm³“

	Samenblasenbefall	
	SB.-infil. (pT3b)	keine SB.-infil.
PC-Vol. ≥ 3,7cm ³	48	142
PC-Vol. < 3,7cm ³	6	319

Mit den in der Vierfeldertafel angegebenen Häufigkeiten wird das Relative Risiko berechnet:

$$\text{Relatives Risiko} = [48 / (48 + 142)] / [6 / (6 + 319)] = \mathbf{13,7}$$

Der Relative Risiko Faktor für einen Befall der Samenblasen, bei einem Karzinomvolumen von 3,7cm³ und mehr, beträgt ca. **14**.

Zusammenfassung:

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation (p-Wert der ROC-Analyse: <0,001) zwischen dem Karzinomvolumen und dem Befall der Samenblasen (AUC: 0,847). Der Schwellenwert des Volumens bezüglich einer Infiltration der Samenblasen mit Tumorzellen beträgt ca. 3,7cm³, bei einer Sensitivität von 0,889, und einer Spezifität von 0,694.

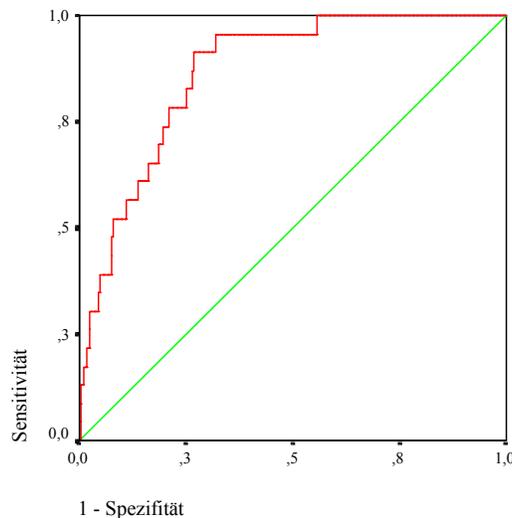
Der Relative Risiko Faktor ist 14, d.h. ab einem Karzinomvolumen von ca. 3,7cm³ ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Samenblasen infiltriert sind, 14 mal höher, als bei Karzinomen, deren Volumen unterhalb von 3,7cm³ liegt.

2.1.3 PC-Vol. vs. Lymphknotenbefall (pN-Stadium)

Es wird im Folgenden das kritische Cut-Off-Karzinomvolumen dargestellt, ab welchem die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall sehr hoch ist. Als Staginglymphknoten für positive (pN1) und negative (pN0) Lymphknotenmetastasierung werden dabei die Lymphknoten aus der Fossa obturatoria histologisch untersucht.

Für die vorliegende Analyse werden 507 Fälle verarbeitet, davon wurde bei 23 Fällen ein positiver Lymphknotenstatus (pN1) erhoben, 484 Patienten waren frei von Lymphknotenmetastasierung (pN0).

Abb. 10: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und pN-Stadium (pN1 / pN0)



Fläche unter der Kurve (AUC)

Variable(n) für Testergebnis: PC-Vol.

Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,866	,029	,000	,809	,924

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Der zu erwartende Verlauf der ROC-Kurve mit einer AUC von 0,866 zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Karzinomvolumen und der lymphogenen Metastasierung. Mit einem p-Wert von weniger als 0,001 ist das Ergebnis signifikant.

Aus den durch die ROC-Analyse vorhandenen Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Karzinomvolumina berechnet sich mittels „Youden-Index“ und „Distanz“ ein kritischer Karzinomvolumen-Cut-Off von ca. **4,5cm³**. Die Sensitivität beträgt dabei 0,913, die Spezifität 0,733 (siehe Tabelle 33).

Tab. 33: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich der Lymphknotenmetastasierung

Cut-Off (cm ³)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Distanz
4,472	0,913	0,733	0,180	0,738

Tabelle 34 zeigt die Anzahl der Patienten mit positivem (pN1) und negativem (pN0) iliakalen Lymphknotenbefall, sowohl für die Gruppe der Patienten, deren Karzinomvolumen unterhalb des oben berechneten Cut-Off-Wertes liegt, als auch für die Gruppe derer, deren Volumen 4,5cm³ und mehr beträgt.

Tab. 34: Häufigkeitsverteilung karzinomatösen Lymphknotenbefalls der Gruppen „PC-Vol.≥4,5cm³“ und „PC-Vol.<4,5cm³“

	pN-Status	
	pN1	pN0
PC-Vol. ≥ 4,5cm³	21	129
PC-Vol. < 4,5cm³	2	355

Aus den in Tab. 34 angegebenen Häufigkeiten wird nachfolgend das Relative Risiko berechnet:

$\text{Relatives Risiko} = [21 / (21 + 129)] / [2 / (2 + 355)] = \mathbf{25}$

Der Relative Risiko Faktor für eine Lymphknotenmetastasierung bei einem Karzinomvolumen ab 4,5cm³ beträgt **25**.

Zusammenfassung:

Der Verlauf der ROC-Kurve mit einer AUC von 0,866 zeigt einen signifikanten (p-Wert <0,001) Zusammenhang zwischen dem Prostatakarzinomvolumen und der Tumorzellabsiedelung in den Lymphknoten der Fossa obturatoria. Der Schwellenwert des Karzinomvolumens für eine lymphogene Metastasierung liegt bei ca. 4,5cm³, mit einer Sensitivität von 0,913, und einer Spezifität von 0,733.

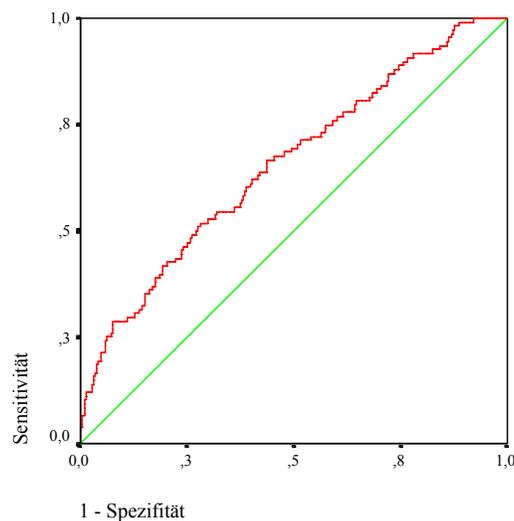
Ist das Karzinomvolumen eines Patienten größer oder gleich dem errechneten Schwellenwertvolumen von 4,5 cm³, dann ist dessen Risiko einer Lymphknotenmetastasierung 25 mal höher, als bei einem Patienten dessen Karzinomvolumen unterhalb des Cut-Off-Wertes liegt (Relativer Risiko Faktor = 25).

2.1.4 PC-Vol. vs. R-Status

Es soll im Folgenden das Schwellenwertvolumen für einen positiven Schnitttrand (R1) am OP-Präparat in der histopathologischen Aufarbeitung dargestellt werden.

Für diese Analyse werden 515 Fälle verarbeitet. Bei 108 Operationspräparaten wurden vom Pathologen in der histologischen Aufarbeitung Karzinomzellen an den tuschemarkierten Absetzungsrandern gefunden (R1-Resektion). 407 Präparate sind R0 klassifiziert.

Abb. 11: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und R-Status (R1 / R0)



Fläche unter der Kurve (AUC)

Variable(n) für Testergebnis: PC-Vol.

Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,657	,030	,000	,598	,716

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Die Fläche unter der Kurve von 0,657 zeigt eine Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und dem Vorhandensein eines positiven Schnittrandes (R1). Das Ergebnis der Analyse ist mit einem p-Wert von weniger als 0,001 signifikant.

Anhand der Formeln für den „Youden-Index“ und die „Distanz“ wird, durch die in der ROC-Analyse angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Karzinomvolumina, ein Cut-Off des Karzinomvolumens von ca. **4,1cm³** berechnet. Bei diesem Volumenwert liegt die Sensitivität bei 0,519, und die Spezifität bei 0,720 (siehe Tab. 35).

Tab. 35: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich eines positiven R-Status

Cut-Off (cm ³)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Distanz
4,058	0,519	0,720	0,238	0,557

In Tabelle 36 zeigt die Anzahl der Operationspräparate mit positivem (R1) und negativem (R0) Schnittrand, zum einen für die Gruppe der Präparate mit einem Karzinomvolumen von weniger als 4,1cm³, zum anderen für die Gruppe von Präparaten, deren Tumolvolumen 4,1cm³ beträgt, oder oberhalb dieses Cut-Off-Wertes liegt.

Tab. 36: Häufigkeitsverteilung des R-Status in den Gruppen „PC-Vol.≥4,1cm³“ und „PC-Vol.<4,1cm³“

	R-Status	
	R1	R0
PC-Vol. ≥ 4,1cm³	56	114
PC-Vol. < 4,1cm³	52	293

Anhand dieser Vierfeldertafel (Tab. 36) wird das Relative Risiko berechnet:

$$\text{Relatives Risiko} = [56 / (56 + 114)] / [52 / (52 + 293)] = \mathbf{2,2}$$

Der Relative Risiko Faktor für einen positiven Absetzungsrand beträgt für Karzinome, deren Volumen größer oder gleich dem Cut-Off-Wertes ist, **2,2**.

Zusammenfassung:

Die ROC-Kurve zeigt mit ihrer Fläche unter der Kurve von 0,657 den Zusammenhang zwischen dem Karzinomvolumen und positiven Absetzungsändern am Präparat. Der Schwellenwert für eine vom Pathologen klassifizierte R1-Situation beträgt 4,1cm³; dabei liegt eine Sensitivität von 0,519, und eine Spezifität von 0,720 vor.

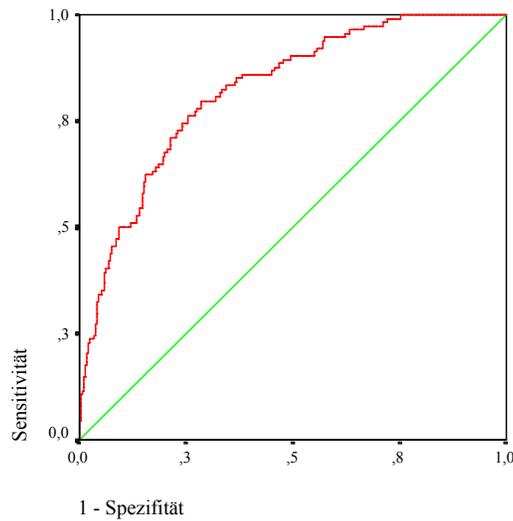
Der Relative Risiko Faktor ist 2,2, d.h. das Risiko eines positiven Schnittrandes ist bei Präparaten, deren Karzinomvolumen $\geq 4,1\text{cm}^3$ beträgt, mehr als doppelt so hoch, als bei OP-Präparaten, deren Tumolvolumen unterhalb dieses Schwellenwertes liegt.

2.1.5 PC-Vol. vs. Postoperatives histopathologisches Grading (WHO)

In der nachfolgenden Analyse wird die Beziehung zwischen dem histologischen Grading und dem Karzinomvolumen dargestellt, und ein kritischer Tumolvolumenschwellenwert für die ungünstigen Malignitätsgrad G3/G4 erarbeitet. Hierfür werden die unterschiedlichen Grade (G1-G4) zu zwei Kategorien zusammengelegt; die gut (G1) und mäßig (G2) differenzierten Karzinome bilden die erste, die schlecht (G3) und undifferenzierten (G4) Karzinome die zweite Kategorie.

Insgesamt werden für diese Analyse 515 Fälle verarbeitet, wobei 401 Fälle der ersten, und 114 Fälle der zweiten Kategorie zugeordnet werden.

Abb. 12: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und postoperativem Grading (G1,G2 / G3,G4)



Fläche unter der Kurve (AUC)

Variable(n) für Testergebnis: PC-Vol.

Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,822	,021	,000	,781	,863

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,822, d.h. es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und dem postoperativem Grading. Der p-Wert ist kleiner als 0,001, das Ergebnis ist somit signifikant.

Aus den durch die ROC-Analyse vorhandenen Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Karzinomvolumina berechnet sich mittels „Youden-Index“ und „Distanz“ ein kritischer Karzinomvolumen-Cut-Off von ca. **3,4cm³**. Die Sensitivität beträgt dabei 0,798, die Spezifität 0,716 (siehe Tabelle 37).

Tab. 37: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich eines ungünstigen Malignitätsgrades (G3/G4)

Cut-Off (cm ³)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Distanz
3,364	0,798	0,716	0,514	0,349

Tabelle 38 zeigt die Häufigkeitsverteilung der beiden oben genannten Kategorien (G1,G2 / G3/G4) für die Gruppe der Patienten, deren Karzinomvolumen größer oder gleich 3,4cm³ ist, und für die Gruppe von Patienten mit einem Tumolvolumen, welches unterhalb dieses Schwellenwertes liegt.

Tab. 38: Häufigkeitsverteilung kategorisierter Malignitätsgrade bezüglich der Gruppen „PC-Vol.≥3,4cm³“ und „PC-Vol.<3,4cm³“

	Grading	
	G3/G4	G1/G2
PC-Vol. ≥ 3,4cm ³	90	114
PC-Vol. < 3,4cm ³	24	287

Anhand dieser Häufigkeitsverteilung berechnet sich wie folgt der Relative Risiko Faktor:

$$\text{Relatives Risiko} = [90 / (90 + 114)] / [24 / (24 + 287)] = 5,7$$

Der Relative Risiko Faktor für den ungünstigen Malignitätsgrad G3/G4 ist für Karzinome ab einem Volumen von 3,4cm³ **5,7**.

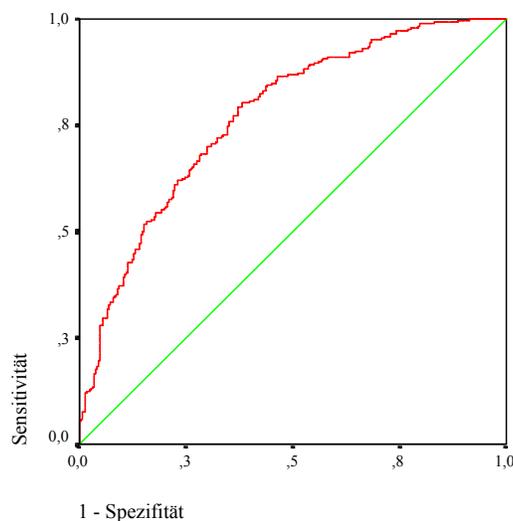
Zusammenfassung:

Die ROC-Kurve mit ihrer AUC von 0,822 zeigt eine signifikante (p-Wert < 0,001) Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und dem postoperativen Grading, d.h. mit zunehmenden Karzinomvolumen steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines ungünstigen Malignitätsgrades (G3/G4). Der Schwellenwert, ab dem man mit einem G3/G4-Tumor rechnen muss, liegt bei 3,4cm³, bei einer Sensitivität von 0,798 und einer Spezifität von 0,716. Ab diesem Cut-Off-Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein ungünstig differenziertes Karzinom vorliegt, um den Faktor 5,7 höher, als bei einem Tumor, dessen Volumen unterhalb dieses Wertes liegt.

2.1.6 PC-Vol. vs. Gleason Score

Es wird nachfolgend der Zusammenhang zwischen dem Prostatakarzinomvolumen und dem Grading nach Gleason untersucht, und dasjenige Volumen erarbeitet, ab dem man mit einem ungünstigen Gleason Score rechnen muss. Als ungünstig wird dabei ein Score von über 6 angesehen. Ein Gleason Score zwischen 2 und 6 entspricht den gut bis mäßig differenzierten Karzinomen, ein Score von 7 bis 10 den schlecht differenzierten Karzinomen. Es werden also zwei Kategorien gebildet, eine mit 250 Fällen, in welche die Karzinome mit ungünstigem Wachstumsmuster (Gleason Score >6) fallen, und eine mit 265 Fällen, in welcher diejenigen Karzinom enthalten sind, deren Gleason Score zwischen 2 und 6 liegt.

Abb. 13: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und Gleason Score (≤ 6 / > 6)



Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: PC-Vol.

Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,772	,020	,000	,732	,812

a Unter der nichtparametrischen Annahme

b Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Der Verlauf der Kurve mit einer AUC von 0,772 zeigt die Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und der Höhe des Gleason Scores. Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von weniger als 0,001 signifikant. Über den „Youden-Index“ und die „Distanz“ ergibt sich ein

kritisches Karzinomvolumen von ca. **2,0cm³**. Die Sensitivität liegt bei diesem Schwellenwert bei 0,804, die Spezifität bei 0,619 (vgl. Tabelle 39).

Tab. 39: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich eines ungünstigen Gleason Scores (>6)

Cut-Off (cm ³)	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Distanz
2,044	0,804	0,619	0,423	0,429

Tabelle 40 entspricht einer Vierfeldertafel, bei der die Kategorien „Gleason Score ≤6“ und „Gleason Score >6“ den beiden Gruppen „PC-Vol. ≥2,0cm³“ und „PC-Vol. <2,0cm³“ gegenübergestellt sind.

Tab. 40: Häufigkeitsverteilung kategorisierter Gleason Scores bezüglich der Gruppen „PC-Vol.≥2,0cm³“ und „PC-Vol.<2,0cm³“

	Gleason-Score	
	>6	≤6
PC-Vol. ≥ 2,0cm ³	201	101
PC-Vol. < 2,0cm ³	49	164

Über diese Häufigkeitsverteilung berechnet sich folgender Relative Risiko Faktor:

$$\text{Relatives Risiko} = [201 / (201 + 101)] / [49 / (49 + 164)] = \mathbf{2,9}$$

Der Relative Risiko Faktor für einen Gleason Score, der mehr als 6 beträgt, für einen Patienten, dessen Karzinomvolumen größer oder gleich dem Schwellenwert ist, ist **2,9**.

Zusammenfassung:

Die ROC-Kurve hat eine Fläche von 0,772, und zeigt somit eine signifikante (p-Wert <0,001) Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und der Höhe des Gleason Scores. Der Volumenschwellenwert des Karzinoms für einen Gleason Score, der größer ist als 6, beträgt ca. 2,0cm³, bei einer Sensitivität von 0,804, und einer Spezifität von 0,619. Ab diesem Cut-Off-Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Karzinom ein Wachstumsmuster aufzeigt, welches einem Score von 7 und mehr entspricht, um den Faktor 2,9 höher, als bei Karzinomen, deren Volumen unterhalb dieses Schwellenwertes liegt.

2.2 Kaplan-Meier Überlebensraten und Log-Rank-Test

Die Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, nach einem bestimmten Zeitraum rezidivfrei, bzw. am Leben zu sein, erfolgt in Form einer Survival Analyse nach Kaplan-Meier. Bei diesen Überlebenszeitanalysen trägt die Abszisse die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“, und stellt den Zeitraum zwischen dem Operationsdatum und dem Eintritt eines Ereignisses dar. Dabei kann dieses Ereignis entweder „zensiert“ sein, was „Rezidivfreiheit“ bzw. „Überleben“ des Patienten zu diesem Zeitpunkt bedeutet, oder einen „Event“ darstellen, d.h., der Patient ist in den Progress geraten (=„nicht zensiert“), bzw. verstorben. Auf der Ordinate ist die (progressfreie) Überlebensrate aufgetragen, die den Anteil der sich zu diesem Zeitpunkt nicht im Progress, bzw. am Leben befindlichen Patienten in Prozent angibt.

In den folgenden Kaplan-Meier-Kurven wird untersucht, wie sich das Karzinomvolumen auf folgende Parameter auswirkt:

- Rezidivfreiheit hinsichtlich eines erneuten PSA-Anstieges
- Auftreten eines Lokalrezidives
- Vorhandensein von Fernmetastasen
- Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit
- Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund des Prostatakarzinoms

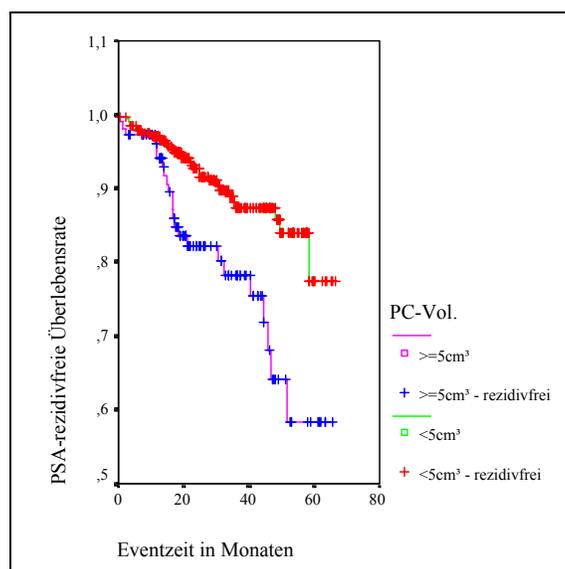
Ziel dieser Analysen ist auch hier die Definition eines bestimmten Tumolvolumenschwellenwertes hinsichtlich der oben genannten Parameter. Dabei wird das Patientenkollektiv bei der Untersuchung jedes Parameters in zwei „Volumenkategorien“ aufgeteilt, und miteinander verglichen. Angefangen bei der Stratifizierung des Kollektives in die Kategorien „PC-Vol.<1cm³“ und „PC-Vol.≥1cm³“, wurde diese in 0,5cm³-Schritten bis zu einem Tumolvolumen von 6 cm³ fortgeführt, und am Ende derjenige Schwellenwert als endgültiger Cut-Off bestimmt, bei dem sich der signifikanteste Unterschied hinsichtlich obiger Parameter einstellte. Mit Hilfe des Log-Rank Tests [37] werden die gewonnenen Werte der beiden sich gegenüberstehenden Kategorien miteinander verglichen, und auf Signifikanz geprüft. Zeigen die Ergebnisse einen p-Wert kleiner 0,05, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven ausgegangen.

Die nachfolgenden Kaplan-Meier Überlebenskurven sind bewusst ausgewählt; es werden nur diejenigen aufgeführt, bei denen sich der signifikanteste Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Kollektiven zeigte, und welche somit zur Cut-Off-Wert Bestimmung dienen.

2.2.1 PC-Vol. vs. PSA-Rezidiv

In der folgenden Kaplan-Meier Analyse (Abb. 14) wird das Patientenkollektiv (431 Fälle) in zwei „Prostatakarzinomvolumen“ (PC-Vol.)-Kategorien aufgeteilt, wobei die Grenze bei 5cm^3 gezogen wird. Es werden alle Patienten, deren PC-Vol. kleiner als 5cm^3 ist, denen gegenübergestellt, welche ein Tumorumfang von 5cm^3 und mehr haben, und so die PSA-Rezidivraten beider Kategorien im Vergleich gezeigt.

Abb. 14: PSA-rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol. $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “



	n-Patienten	n-Patienten mit Rezidiv	n-rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
PC-Vol. $<5\text{cm}^3$	324	31	293	90,43
PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$	107	23	84	78,5
Gesamt	431	54	377	87,47

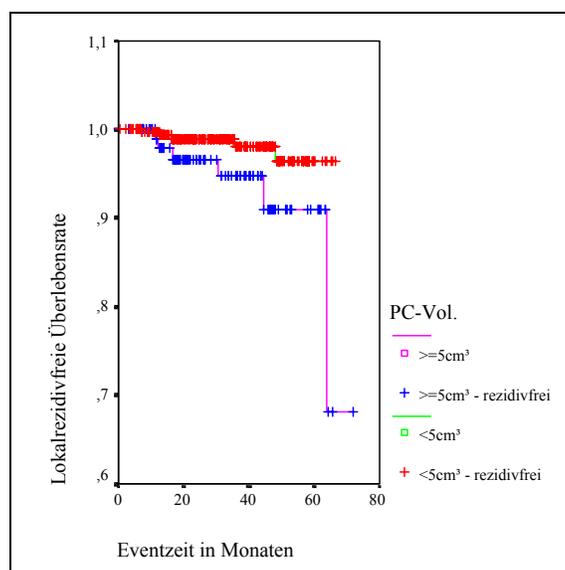
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	10,72	1	0,0011

Es ist ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0011$) hinsichtlich der PSA-rezidivfreien Überlebensrate zwischen den beiden Kategorien zu sehen. Patienten, deren Karzinomvolumen größer oder gleich 5cm^3 ist, weisen eine deutlich höhere kumulative Wahrscheinlichkeit auf, in den PSA-Progress zu geraten, als die Vergleichsgruppe. Sie kommen deutlich schneller und, prozentual gesehen, auch häufiger in den Progress. Im beobachteten Zeitraum bleiben ca. 79% dieser Patienten rezidivfrei, während jene, deren Karzinomvolumen kleiner als 5cm^3 ist, zu ca. 90% keinen erneuten PSA-Anstieg aufweisen.

2.2.2 PC-Vol. vs. Lokalrezidiv

In der folgenden Kaplan-Meier Analyse (Abb. 15) werden Patienten mit einem Karzinomvolumen von weniger als 5cm^3 mit denjenigen, deren Volumen 5cm^3 und mehr beträgt, hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven miteinander verglichen. Für diese Analyse konnten 430 Fälle gewonnen werden.

Abb. 15: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol.< 5cm^3 “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “



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

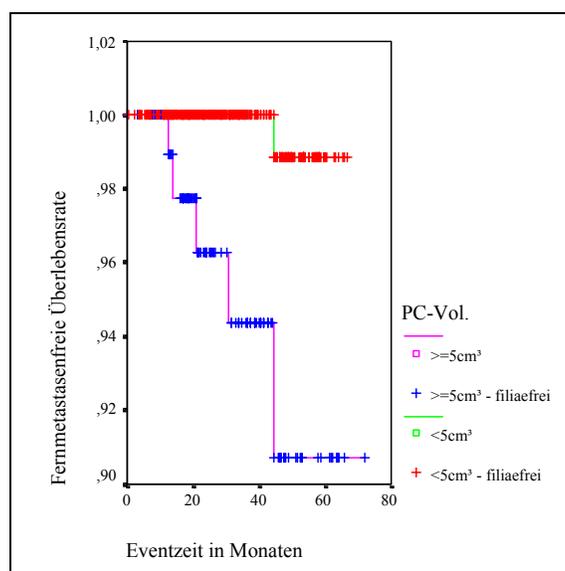
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	4,38	1	0,0363

Hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven zeigt sich zwischen den beiden Kategorien ein signifikanter Unterschied; der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,0363. Patienten mit einem Karzinomvolumen von unter 5cm³ bleiben länger, und prozentual zu einem größeren Anteil (98,45%) rezidivfrei, als diejenigen, deren Tumolvolumen 5cm³ und mehr beträgt (94,39%).

2.2.3 PC-Vol. vs. Fernmetastasen

Nachfolgend soll untersucht werden, ob sich Patienten mit einem Karzinomvolumen von weniger als 5cm³, von jenen, deren Tumolvolumen 5cm³ und mehr beträgt, in Bezug auf das Vorhandensein von Fernmetastasen unterscheiden. Für die folgende Kaplan-Meier Kurve liegen Daten von 431 Patienten vor.

Abb. 16: Fernmetastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol.<5cm³“ und „PC-Vol.≥5cm³“



	n-Patienten	n-Patienten mit Metastasen	n-Metastasenfreie Patienten	Metastasen-freie Patienten in %
PC-Vol.<5cm ³	323	1	322	99,69
PC-Vol.≥5cm ³	108	5	103	95,37
Gesamt	431	6	425	98,61

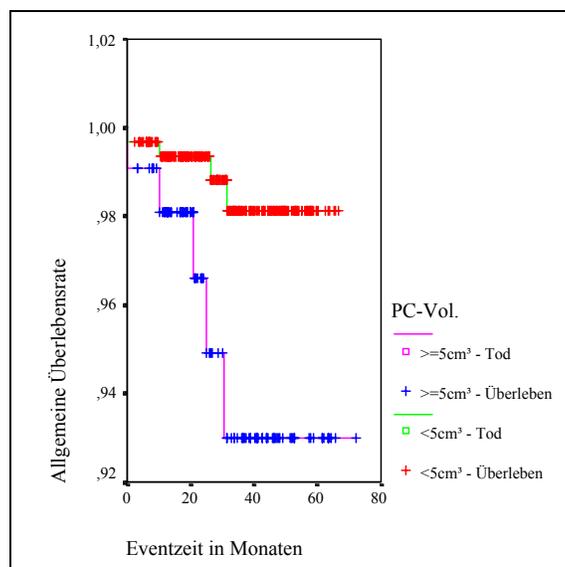
	Statistik	df	Signifikanz
Log Rank	11,73	1	0,0006

Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,0006, d.h. es gibt bezüglich des Auftretens von Filiae einen signifikanten Unterschied der beiden Vergleichsgruppen. Im zugrunde liegenden Patientenkollektiv gibt es in der Kategorie „PC-Vol.<5cm³“ nur einen Patienten, bei dem Fernmetastasen entdeckt wurden, d.h., die kumulative Wahrscheinlichkeit Filiae zu entwickeln geht in dieser Gruppe gegen null (99,69% metastasenfreie Patienten), während in der Vergleichsgruppe ca. 95% im beobachteten Zeitraum frei von Metastasen sind. Aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit Fernmetastasen ist diesen Ergebnis jedoch nicht stark aussagekräftig, sondern nur als Tendenz zu werten.

2.2.4 PC-Vol. vs. Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit

Da sich bei einem Schwellenwert von 5cm³ hinsichtlich PSA-Rezidivrate, Lokalrezidivrate, und bedingt, durch die geringe Fallzahl, auch bei der Entwicklung von Fernmetastasen deutliche Unterschiede in den Vergleichsgruppen ergaben, wird nun untersucht, ob sich zwischen den beiden Kategorien „PC-Vol.<5cm³“ und „PC-Vol.≥5cm³“ bezüglich der allgemeinen Überlebensrate ebenfalls signifikante Unterschiede ergeben. Dabei wird nicht berücksichtigt, aufgrund welcher Ursache die Patienten verstorben sind. Für diese Analyse liegen Daten von 432 Patienten vor.

Abb. 17: Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol.<5cm³“ und „PC-Vol.≥5cm³“



	n-Patienten	n-Patienten Tod	n-überlebende Patienten	Überlebende Patienten in %
PC-Vol.<5cm ³	324	4	320	98,77
PC-Vol.≥5cm ³	108	5	103	95,37
Gesamt	432	9	423	97,92

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

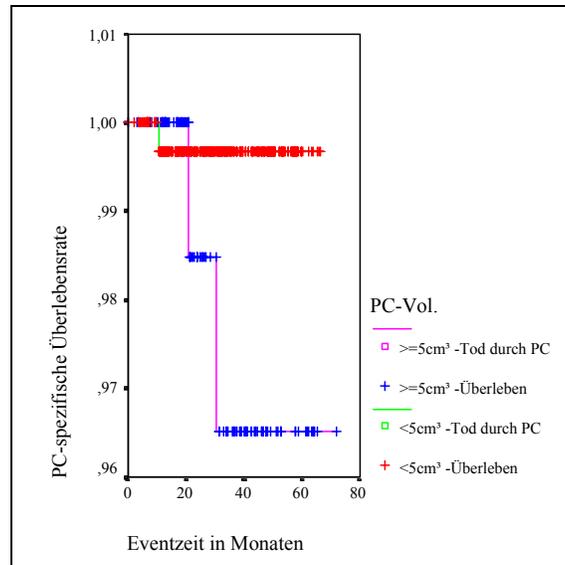
Es ist ein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,0282) hinsichtlich der allgemeinen Überlebensrate zwischen den beiden Kollektiven zu sehen. Patienten, deren Karzinom-Volumen kleiner als 5cm³ ist, haben laut dieser Analyse eine höhere kumulative Wahrscheinlichkeit die folgenden Jahre nach der Operation zu überleben, als die Vergleichsgruppe (98,77% gegenüber 95,37%).

Da auch bei dieser Analyse die Zahl der Events (=9) nicht sehr hoch ist, sollte dieses Ergebnis ebenfalls nur als „Trend“ gewertet werden.

2.2.5 PC-Vol. vs. Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund des Prostatakarzinoms

Da sich in der vorangehenden Kaplan-Meier Kurve abzeichnete, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Karzinomen mit einem Volumen von unter 5cm³ höher ist, als bei Patienten mit einem Tumorzvolumen, welches oberhalb dieses Wertes liegt, wird nachfolgend untersucht, ob es hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund des Prostatakarzinoms Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen gibt; in dieser Analyse gilt also nur derjenige Fall als Event, der aufgrund des Karzinoms verstorben ist. Insgesamt stehen 432 Fälle zur Verfügung. (siehe Abb. 18)

Abb. 18: PC-abhängige Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol.<5cm³“ und „PC-Vol.≥5cm³“



	n-Patienten	n-Patienten Tod	n-überlebende Patienten	Überlebende Patienten in %
PC-Vol.<5cm ³	324	1	323	99,69
PC-Vol.≥5cm ³	108	2	106	98,15
Gesamt	432	3	429	99,31

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

Der Log-Rank-Test zeigt mit einem p-Wert von 0,0848 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen, d.h. Patienten, deren Karzinomvolumen kleiner als 5cm³ ist, sterben laut dieser Analyse nicht weniger häufig an ihrer malignen Erkrankung, als diejenigen, deren Karzinom ein Volumen aufweist, welches 5cm³ und mehr beträgt. Aufgrund der geringen Anzahl an Events, lässt sich keine aussagekräftige Tendenz ablesen.

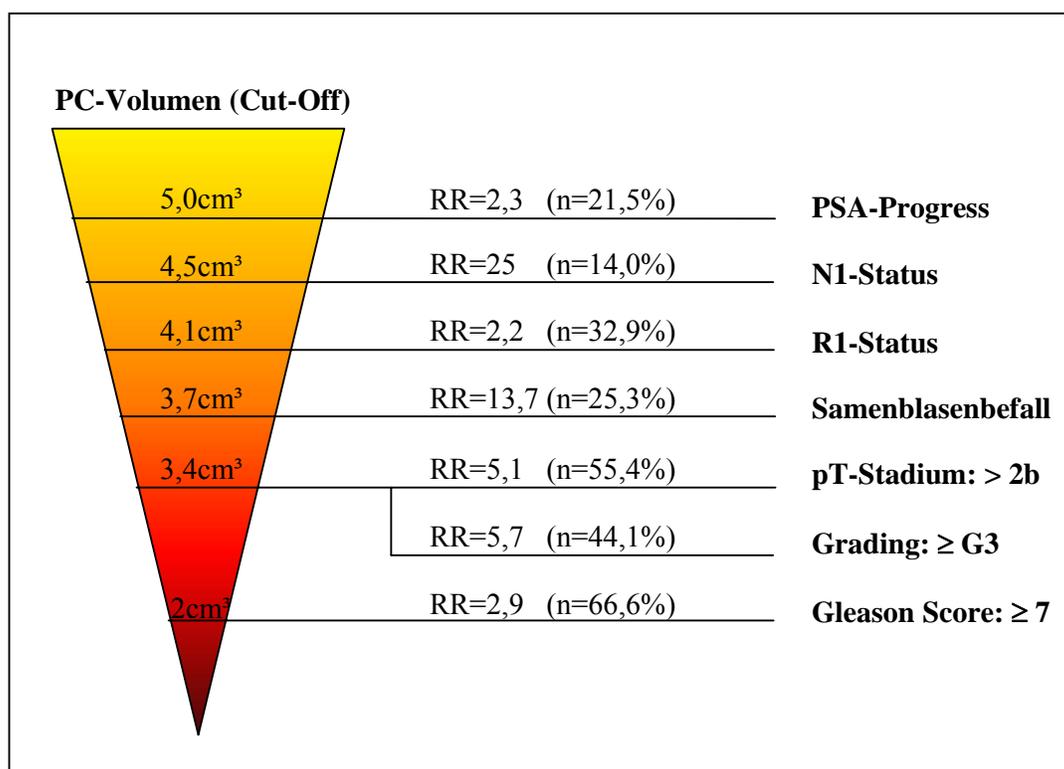
2.3 Zusammenfassung der Cut-Off-Wert-Bestimmungen aus den ROC-Analysen und den Kaplan-Meier Kurven

Abbildung 19 stellt eine Zusammenfassung der vorangehenden ROC-, und Kaplan-Meier-Kurven dar. Es werden dabei die verschiedenen Schwellenwerte mit dem dazugehörigen Relativen-Risiko-Faktor aufgezeigt. Neben dem Relativen Risiko wird auch die prozentuale Häufigkeit von Events jeweils für die Gruppe von Patienten angegeben, deren Karzinomvolumen größer oder gleich dem jeweiligen Schwellenwert ist.

Aus den Kaplan-Meier Kurven wird auf Grund der Fallzahlen nur auf den PSA-Progress eingegangen.

Die Berechnung des Relativen Risikos für einen PSA-Progress wurde nach der gleichen Formel, wie bei den ROC-Analysen durchgeführt. Die Werte der, für die Berechnung notwendigen Häufigkeiten, sind im Kapitel „Deskriptive Statistik“ aufgeführt.

Abb. 19: Zusammenfassung der Cut-Off-Wert Bestimmung



RR = Relatives Risiko
n = prozentuale Anzahl der Events
ab dem jeweiligen Cut-Off-Wert

Die Berechnung, sowie die Bedeutung der in dieser graphischen Darstellung verwendeten Daten sind den jeweiligen vorangehenden Kapiteln zu entnehmen.

2.4 Multivariate Analyse: Cox-Regression

Da auf die Überlebenszeit, im vorliegenden Fall „die Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Rezidivs“, mehrere Faktoren gleichzeitig einwirken, und sie somit beeinflussen, wird nun eine multivariate Analyse anhand eines Cox-Modells durchgeführt.

Bei der multivariaten Analyse handelt es sich um ein Verfahren, bei dem der Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen (Kovariaten) auf eine zu erklärende, abhängige Variable untersucht wird. Als abhängige Variable wird in der folgenden Analyse die „die Zeit bis zum Auftreten eines PSA-Rezidivs“ untersucht. Auch hier wird die postoperative PSA-Wert Erhöhung $\geq 0,5\text{ng/ml}$ als Rezidiv gewertet.

Die in diese Analyse einfließenden Kovariaten, die Anzahl der verwendeten Fälle, die Anzahl der Events, und auch die Häufigkeitsverteilung innerhalb der gebildeten Kategorien sind in den Tabelle 41 und 42 wiedergegeben.

Die Auswahl der unabhängigen Variablen erfolgte zum einen aufgrund ihrer klinischen Relevanz, zum anderen deswegen, um zu prüfen, ob das Prostatakarzinomvolumen eine wichtige Kovariate hinsichtlich der PSA-Rezidiv Eventzeit ist. Da sich in den vorher durchgeführten ROC- und Kaplan-Meier-Kurven zeigt, dass zwischen dem Karzinomvolumen und bestimmten prognostischen Faktoren zum einen eine signifikante Korrelationen besteht, zum anderen das Tumolvolumen deutlichen Einfluss auf das PSA-Rezidiv-freie Überleben der Patienten nimmt, wird nun untersucht, ob das Karzinomvolumen den gängigen Prognosefaktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft ebenbürtig ist, und somit zukünftig als eigenständiger unabhängiger Prognosefaktor gesehen werden muss.

Das Cox Modell erlaubt es zu untersuchen, welche der vermuteten Einflussgrößen sich erheblich auf die PSA-Rezidiv-freie Überlebenszeit auswirken, und welche davon ausreichen, um das prognostische Potential aller dieser Kovariaten auszuschöpfen. Da die Kovariaten in der Regel untereinander abhängig sind, und so meist schon wenige von ihnen genügen, den Gesamteinfluss auf die „Überlebenszeitfunktion“ auszuschöpfen, wird die folgende Analyse schrittweise durchgeführt, mit dem Ziel, die stärksten Prognosefaktoren herauszufiltern.

Im ersten Schritt der Cox-Analyse wird mittels eines „Score-Tests“ für jede Kovariate geprüft, ob sie einen signifikanten Einfluss ausübt. Diejenige Variable mit dem größten Chiquadratwert, bzw. dem kleinsten p-Wert, wird, falls dieser Wert kleiner als 0.05 ist, in die Modelgleichung aufgenommen. In den nächsten Schritten wird geprüft, welche der restlichen Kovariaten einen zusätzlich signifikanten Einfluß ausüben. Diese werden Schritt für Schritt in das Modell aufgenommen.

Für insgesamt vier Variablen wird dieses Procedere durchgeführt, wobei sich die Anordnung der Kovariaten in der entgültigen Cox-Tabelle (Tab. 43) nicht nach der schrittweisen Aufnahme, sondern nach der Stärke ihrer prognostischen Aussagekraft richtet.

Tab. 41: Cox-Regression: Auswertung der Fallverarbeitung

		Anzahl absolut	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis(a)	47	9,1%
	Zensiert	329	63,9%
	Insgesamt	376	73,0%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	138	26,8%
	Fälle mit negativer Zeit	1	,2%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	,0%
	Insgesamt	139	27,0%
Insgesamt		515	100,0%

a Abhängige Variable: PSA-Rezidiv Eventtime

Tab. 42: Cox-Regression: Häufigkeitsverteilung innerhalb der Kovariatenkategorien

Variable	Kategorie	Anzahl absolut
Alter (a)	1	92
	2	284
PSA präoperativ (b)	1	37
	2	182
	3	157
DRE (c)	1	52
	2	324
PC-Vol. (d)	1	275
	2	101
pN-Stadium (e)	0	354
	1	22
pT-Stadium (f)	1	262
	2	62
	3	52
Gleason Score (g)	1	186
	2	119
	3	71
R-Status (h)	0	300
	1	76

(a) 1: ≤60 Jahre / 2: >60 Jahre

(b) 1: <4ng/ml / 2: 4ng/ml 9,9ng/ml / 3: ≥10ng/ml

(c) 1: nicht suspekt / 2: suspekt

(d) 1: <5cm³ / 2: ≥5cm³

(e) 0: pN0 / 1: pN1

(f) 1: ≤2b / 2: =3a / 3: ≥3b

(g) 1: ≤6 / 2: =7 / 3: ≥8

(h) 0: R0 / 1: R1

Tab. 43: Multivariate Analyse: Cox-Regression

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)		
							Untere	Obere	
Schritt 1	pT≤2b		32,321	2	,000				
	pT=3a	1,187	,379	9,820	1	,002	3,277	1,560	6,884
	pT≥3b	1,949	,346	31,829	1	,000	7,025	3,569	13,828
Schritt 2	Alter>60	1,288	,480	7,193	1	,007	3,625	1,414	9,292
	pT≤2b			34,582	2	,000			
	pT=3a	1,368	,382	12,848	1	,000	3,926	1,859	8,294
	pT≥3b	2,009	,347	33,495	1	,000	7,454	3,775	14,718
Schritt 3	Alter>60	1,206	,483	6,248	1	,012	3,341	1,297	8,603
	pT≤2b			12,063	2	,002			
	pT=3a	,994	,401	6,162	1	,013	2,703	1,233	5,926
	pT≥3b	1,347	,399	11,400	1	,001	3,845	1,759	8,403
	Gleason Sc.≤6			8,648	2	,013			
	Gleason Sc.=7	,874	,449	3,784	1	,052	2,395	,993	5,776
	Gleason Sc.≥8	1,395	,476	8,579	1	,003	4,035	1,587	10,264
Schritt 4	Alter>60	1,214	,485	6,265	1	,012	3,365	1,301	8,703
	pT≤2b			8,250	2	,016			
	pT=3a	,840	,406	4,270	1	,039	2,315	1,044	5,134
	pT≥3b	1,144	,409	7,840	1	,005	3,140	1,410	6,996
	Gleason Sc.≤6			8,347	2	,015			
	Gleason Sc.=7	,907	,449	4,076	1	,043	2,476	1,027	5,971
	Gleason Sc.≥8	1,367	,474	8,338	1	,004	3,925	1,551	9,928
	RI-Status	,687	,316	4,733	1	,030	1,987	1,070	3,690

Das Ergebnis der multivariaten Analyse (Tab. 43) zeigt die vier Variablen, welche auf das PSA-Rezidiv-freie Überleben den größten Einfluss haben. In das Cox-Modell wurde das pT-Stadium, das Alter, der Gleason Score und der R-Status aufgenommen (es ist jeweils der Parameter fett gedruckt, welcher im jeweiligen Schritt gerade in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen wurde). Unter Schritt 4 lässt sich die Reihenfolge dieser unabhängigen Prognosefaktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Potenz ablesen. Die Kovariate mit dem größten prognostischen Wert zeigt dabei das Alter, gefolgt von dem pT-Stadium und dem Gleason Score. Neben diesen drei Variablen zeigt auch der R-Status einen signifikanten, wenn auch geringeren prognostischen Einfluss.

Die hier aufgeführten Parameter reichen aus, um das prognostische Potential aller in Tab. 42 aufgeführten Variablen auszuschöpfen. Da das Karzinomvolumen nicht in das Cox-Modell mit eingegangen ist, zeigt die Analyse eindeutig, dass das Tumolvolumen für sich gesehen nicht als eigenständiger unabhängiger Prognosefaktor für den Tumorprogress nach radikaler Prostatektomie gewertet werden kann.

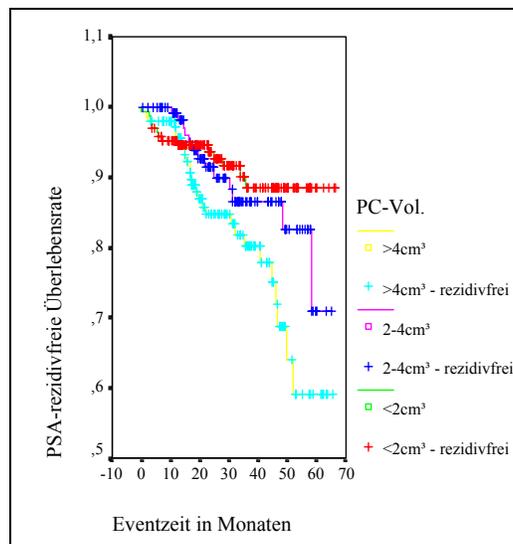
2.5 Niedriges, intermediäres und hohes PSA-Progress-Risiko

Obwohl das Prostatakarzinomvolumen keinen unabhängigen Prognoseparameter darzustellen scheint, kann es doch als Grundlage eines prognostischen Risikoklassifikationssystems dienen. Dazu definieren wir drei Risikogruppen entsprechend willkürlich festgelegter 5-Jahres-Überlebensraten (5JÜR).

1. Patienten mit **niedrigem Risiko** für PSA-Progress ~ 90% 5JÜR
2. Patienten mit **intermediärem Risiko** für PSA-Progress ~ 70% 5JÜR
3. Patienten mit **hohem Risiko** für PSA-Progress ~ 50% 5JÜR

Um für oben genannte Risikogruppen eine analoge PC-Vol.-Stratifizierung zu erhalten, haben wir das Patientengut hinsichtlich ihres Karzinomvolumens in drei Gruppen so aufgeteilt, dass sich anhand der Kaplan-Meier Überlebensfunktion die angestrebten 5JÜR annäherungsweise abzeichneten. (siehe Abb. 20)

Abb. 20: PSA-rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Kategorien „PC-Vol.<2cm³“, „PC-Vol.2-4cm³“ und „PC-Vol.>4cm³“



	n-Patienten	n-Patienten mit Rezidiv	n-rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
PC-Vol. <2cm ³	170	14	156	91,76
PC-Vol. 2-4cm ³	116	13	103	88,79
PC-Vol. >4cm ³	145	27	118	81,38
Gesamt	431	54	377	87,47
	Statistik	df	Signifikanz	
Log Rank	8,22	2	0,0164	

Somit erfolgte die Stratifizierung des Prostatakarzinomvolumens idealerweise in folgende Gruppen:

Tab. 44: 5JÜR und Relatives Risiko der Kategorien „PC-Vol.<2cm³“, „PC-Vol.2-4cm³“ und „PC-Vol.>4cm³“

1.	PC-Vol < 2 cm ³	→	88% 5JÜR	→	1 -faches Progressrisiko
2.	PC-Vol 2-4 cm ³	→	71% 5JÜR	→	1,3 -faches Progressrisiko
3.	PC-Vol > 4 cm ³	→	58% 5JÜR	→	2,4 -faches Progressrisiko

Zur Abschätzung des relativen Progressrisikos der einzelnen Prognosegruppen speisten wir die oben genannten drei PC-Vol.-Kategorien als einzige Variablen in die Cox-Regression ein. Dabei zeigten sich Werte wie in Tabelle 44 dargestellt (1-fach, 1,3-fach und 2,4-fach erhöhtes Risiko)

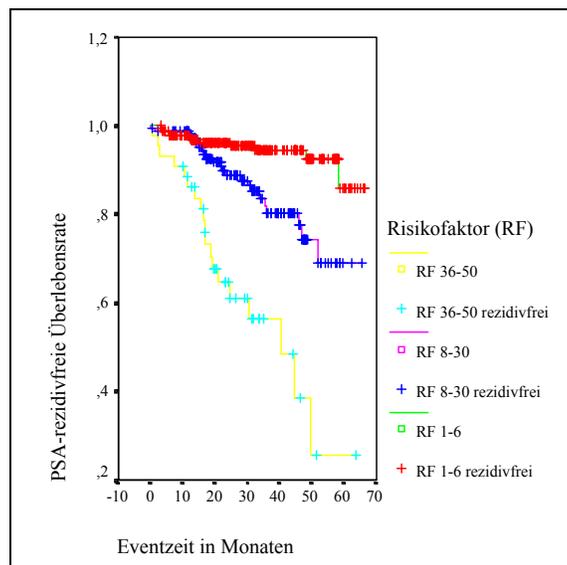
Um die Aussagekraft der von uns definierten drei Risikogruppen zu stärken und zu validieren haben wir an Hand anderer gängiger Prognoseparameter einen Relativen-Risiko-Faktor (RF) für jeden einzelnen Patienten bestimmt. Dieser RF zur Vorhersage eines PSA-Progresses nach radikaler Prostatektomie kann als zusätzlicher Prognoseparameter oder zur eigenen Qualitätskontrolle genutzt werden.

Zur Berechnung des relativen Risikofaktors werden die unabhängigen Prognoseparameter des Schrittes 3 der multivariaten Cox-Regressions-Analyse, Patientenalter, pT-Stadium und Gleason-Score (siehe Tab 43) herangezogen. Jede dieser Parameter erhält in der Cox-Regressions-Analyse einen so genannten „Exp(B)-Wert“, der das jeweilige Risiko seiner Ausprägung darstellt. So hat z.B ein Patient mit einem pT-Stadium ≤2b ein 1-faches Risiko, ein Patient mit dem pT-Stadium=3a ein 2,7-fach erhöhtes Risiko in den PSA-Progress zu geraten (siehe orange umrahmten Werte der Spalte „Exp(B)“ der Tabelle 43).

Durch Multiplikation der entsprechenden „Exp(B)-Werte“ in Abhängigkeit der individuellen Wertausprägung erhält jeder Patient einen relativen Risiko-Faktor (RF) zwischen eins (Alter ≤ 60, pT ≤ 2b, Gleason Sc. ≤ 6) und fünfzig (Alter > 60, pT ≥ 3b, Gleason Sc. ≥ 8).

Die Risiko-Faktoren der Patienten werden nun in einer Kaplan-Meier-Analyse in drei Gruppen so eingeteilt, dass ihre jeweilige 5JÜR derer der PC-Vol.-Kategorien aus Abbildung 20 annähernd entsprechen (88%, 71%, 58%).

Abb. 21: PSA-frezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Kategorien „RF 1-6“, „RF 8-30“ und „RF 36-50“



	n-Patienten	n-Patienten mit Rezidiv	n-rezidivfreie Patienten	rezidivfreie Patienten in %
RF 1-6	231	12	219	94,81
RF 8-30	156	23	133	85,26
RF 36-50	44	19	25	56,82
Gesamt	431	54	377	87,47

Log Rank Statistik* und Signifikanz **		
Faktor	RF 1-6	RF 8-30
RF 8-30	10,87*	
RF 36-50	61,30*	20,88*
	0,0000**	0,0000**

Aus der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 21) wird ersichtlich, dass die Zuweisung der Patienten mit einem Risikofaktor von 1-6 in eine niedrige (5JÜR von ca. 86%), die Patienten mit einem Faktor von 8-30 in eine intermediäre (5JÜR von ca. 70%), und jene, mit einem Risikofaktor von 36-50, in eine hohe (5JÜR von ca.23%) Risikogruppe für den PSA-Progress geeignet erscheint.

Zur Überprüfung, ob das mittlere Karzinomvolumen der drei RF-Kategorien (RF 1-6, RF 8-30, RF 36-50) aus Abbildung 21 tatsächlich auch mit den gebildeten Volumen kategorien (PC-Vol.<2cm³, PC-Vol.2-4cm³, PC-Vol.>4cm³) aus Abbildung 20 übereinstimmen, wird der Median der Tumorumfänge der jeweiligen Risikofaktorkategorien berechnet (Tab. 45).

Tab. 45: 5JÜR und Median des Karzinomvolumens der Kategorien „RF 1-6“, „RF 8-30“ und „RF 36-50“

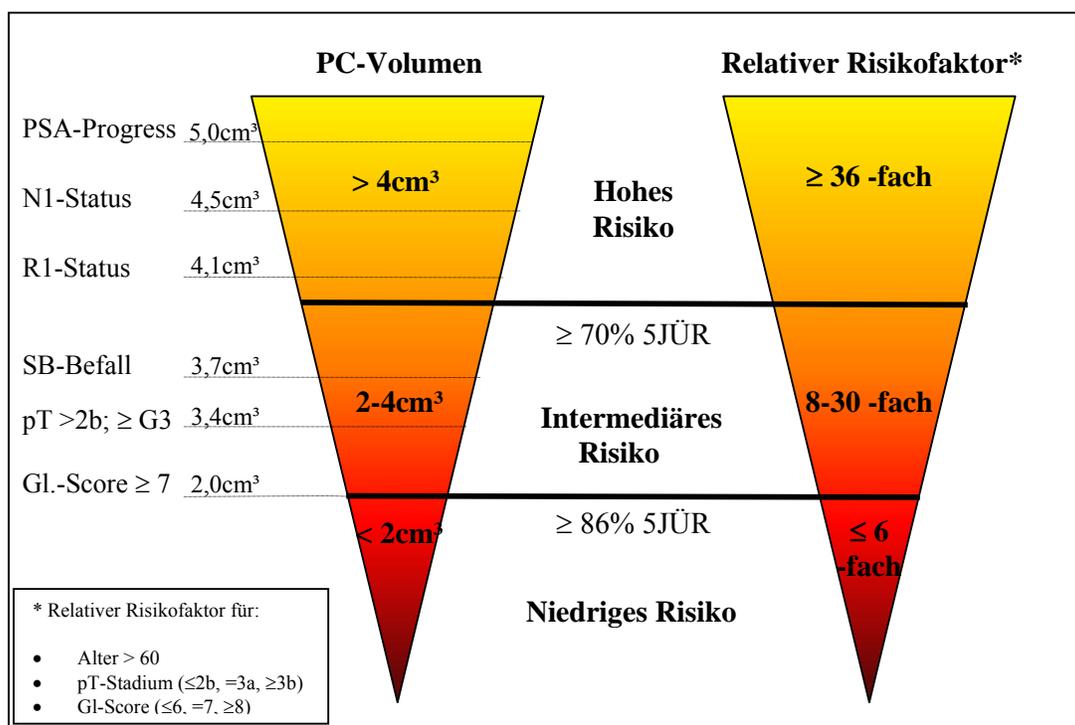
1.	RF 1 - 6	→	86% 5JÜR	→	medianes PC-Vol. = 1,8 cm ³
2.	RF 8 – 30	→	70% 5JÜR	→	medianes PC-Vol. = 3,4 cm ³
3.	RF 36–50	→	23% 5JÜR	→	medianes PC-Vol. = 9,4 cm ³

Tabelle 45 zeigt, dass die Mediane der Karzinomvolumina der drei Risikogruppen „RF 1-6“, „RF 8-30“ und „RF 36-50“ genau in die gebildeten Volumenkategorien fallen.

Zusammenfassung der Risikoklassifizierung:

Abbildung 22 stellt eine Zusammenfassung der unter 2.5 dargestellten Risikoklassifizierung mit den entsprechenden Cut-Off-Werten der verschiedenen Parameter dar.

Abb. 22: Niedriges, intermediäres und hohes PSA-Progress-Risiko



Zusammenfassend zeigt sich, dass Patienten, deren Karzinomvolumen kleiner ist, als 2cm^3 , ein niedriges Risiko besitzen, in den PSA-Progress zu kommen. Bei einem maximal sechsfach erhöhtem Relativem Risikofaktor in dieser Gruppe, liegt die 5JÜR bei mindestens 86%. Bei den Karzinomen mit einem Volumen zwischen zwei und vier cm^3 liegt der Relative Risikofaktor schon zwischen 8 und 30. Die 5JÜR sinkt dabei schon auf $\geq 70\%$ ab. Dies machen auch die angegebenen Cut-Off-Werte deutlich, d.h., in dieser Volumenkategorie muss man bereits mit deutlich mehr organüberschreitenden (pT>2b), bzw. mit die Samenblasen infiltrierenden Karzinomen rechnen. Auch das Grading der Tumore verschlechtert sich zunehmend. Ab dem Volumen von 2cm^3 , bzw. $3,4\text{cm}^3$ liegt mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Gleason Score ≥ 7 bzw. ein als G3/G4 klassifizierter Tumor vor. Ein hohes Risiko, in den

PSA-Progress zu kommen, haben Karzinome, deren Volumina größer als 4cm^3 sind. Der Relative Risikofaktor ist in dieser Kategorie schon mehr als 36-fach erhöht. In dieser Gruppe liegen neben dem Schwellenwert des PSA-Progresses auch die Cut-Offs für einen N1-Befund, bzw. einen positiven Resektionsrand.

D. DISKUSSION

Karzinomvolumenbestimmung

Bevor auf die Ergebnisse dieser Arbeit näher eingegangen wird, sollte zunächst die Bestimmungsmethode des Karzinomvolumens diskutiert werden. Zur Volumenbestimmung wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Methoden veröffentlicht, welche im folgenden kurz dargestellt, und miteinander verglichen werden.

Angefangen bei der einfachen visuellen Schätzung des prozentualen Karzinomanteils [10, 12, 48, 49, 60], weiterentwickelt und standardisiert durch die sog. Gittermethode [45, 47-49], über die Betrachtung des Durchmessers und / oder der Fläche ausschließlich des größten Tumorherdes [10, 92, 93] oder der Berechnung des Volumens mit mathematischen Formeln [77], bis hin zur computerunterstützten Berechnung mittels Bildanalysesoftware [2, 15, 16, 27, 28, 33, 34, 46, 53, 62, 64-70, 73, 77, 79, 81, 83, 96, 103-106] wurden die unterschiedlichen Methoden benutzt, um verschiedene Fragestellungen bezüglich des Prostatakarzinomvolumens zu klären (Tabelle 46). Neben diesen Methoden, bei denen die Aufarbeitung und histopathologische Untersuchung der Organpräparate durch den Pathologen die Grundlage bildet, beschäftigen sich andere Arbeitsgruppen mit der Volumenbestimmung durch bestimmte präoperative Daten. D'Amico et al. zum Beispiel veröffentlichten mehrere Arbeiten zur Prostatakarzinomvolumenbestimmung auf der Grundlage der präoperativen Daten PSA-Wert, Biopsie Gleason Score und Prostatavolumen in der Ultraschalluntersuchung [17-20, 22].

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit anderen Veröffentlichungen vergleichen zu können, wird im Folgenden nur auf solche Methoden näher eingegangen, deren Volumenberechnung auf der histologischen Inspektion der Organpräparate beruht.

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Vorgehen bei der Karzinomvolumenbestimmung beruht auf der planimetrischen Methode, die für das Prostatakarzinom als erstes von McNeal et al. 1986 beschrieben wurde [67]. Es beinhaltet die komplette Aufarbeitung der Prostata in transversale Lamellen einer best. Schichtdicke, das Markieren der Karzinomherdränder mit Farbstiften, und das Messen der Fläche aller markierten Tumorherde mit einer best. Bildanalysesoftware. Im Anschluss werden die Flächen der einzelnen Karzinomherde mit der mittleren Schichtdicke multipliziert, und alle so erhaltenen Tumorumfänge zum Gesamtkarzinomvolumen summiert. Abschließend wird das Volumen noch mit einem Schrumpfungsfaktor multipliziert, der die Präparatschrumpfung aufgrund labortechnischer Einflüsse ausgleichen soll (siehe Kapitel „Material und Methode“).

Tab. 46: Übersicht der verschiedene Karzinomvolumenbestimmungsmethoden

Methoden [Referenz]	Prozedur
Gittermethode [45,47-49]	Ermittlung des prozentualen Karzinomanteils mittels eines, mit einem aufgezeichneten Gitter versehenen, Plastiklineals oder Klebestreifen.
Visuelle Schätzung [10,12,48,49,60]	Schätzung des prozentualen Karzinomanteils durch visuelle Inspektion der Glasobjektträger unter dem Mikroskop, und evtl. Bildung bestimmter Prozentkategorien.
Durchmesser d. größten Tumorherdes [10,91-93]	Identifizierung des größten Tumorherdes, und Bestimmung dessen größten Durchmessers.
Fläche d. größten Tumorherdes [92,93]	Multiplikation des größten Durchmessers und dem darauf senkrecht stehenden größten Durchmesser des größten Tumorherdes.
Computer-assistierte planimetrische Volumeberechnung mit Bildanalyseprogrammen [2,3,15,16,27,28,33,34,46,53,62,65-70,77,79,81,83,96,103-106]	Bestimmung und Markierung der Tumorherde in jeder Schnittebene und Berechnung des Karzinomvolumens mittels Bildanalysesoftware. (siehe "Material und Methode" Punkt 4 und 5)
Computer-assistierte Volumeberechnung (3-D-Model) [2,73]	Wie die Computer-assistierte planimetrische Volumeberechnung, mit zusätzlicher Erstellung dreidimensionaler Bilder der Karzinomherde.
Ellipsen-Methode [77]	$Volumen = \pi / 6 (Breite \times Höhe \times Länge)$, wobei Breite die größte Achse, und Höhe die kleinste Achse des größten Tumorherdes ist. Die Länge wird aus der Multiplikation aus Schichtdicke, Anzahl d. Schnittflächen die Tumor enthalten, und dem Schrumpfungsfaktor bestimmt.

Diese sehr genaue, jedoch zeitaufwendige und kostenintensive planimetrische Methode gab immer wieder Anlass einfachere Methoden zu entwickeln, um die Tumorgöße zu bestimmen. Eine davon ist die sogenannte visuelle Schätzung des prozentualen Karzinomanteils, welche als erstes von Cantrell et al. [10] beschrieben, und anschließend von verschiedenen Arbeitsgruppen im modifizierter Form [12, 45, 47-49, 60] übernommen wurde. Bei dieser Methode wird der prozentuale Karzinomanteil ohne oder mit Markierung der Tumorherde durch mikroskopische Untersuchung von Glasobjektträgern ausgewählter repräsentativer Schnittlamellen visuell geschätzt (0%-5%, 6%-25%, 26%-50%, 51%-100%). Um exaktere Ergebnisse zu erhalten, wurden von anderen Autoren 5%-Abstufungen gewählt [12, 60]. Weiterentwickelt und standardisiert wurde diese Methode von Humphrey et al. [45, 47-49]. Bei seiner sogenannten Gittermethode wird auf den Glasobjektträger ein Klebestreifen aufgebracht, auf dem ein Gitter mit 3mm großen Quadraten gezeichnet ist. Dabei werden sowohl die Anzahl der Quadrate, welche über dem Karzinom liegen, als auch die Anzahl

derer, welche über dem gesamten Prostatagewebe liegen, gezählt, und ins Verhältnis gesetzt. Obwohl eine signifikante Korrelation sowohl zwischen der visuellen Schätzung des Karzinomanteils, und der computer-assistierte Berechnung des Volumens ($r = 0,79$), als auch zwischen Gittermethode und computer-assistierter Berechnung ($r = 0,81$) beschrieben wird [48], haben diese Methoden einige wesentliche Nachteile. Dadurch, dass diese Methoden nicht, oder nur halb (Gittermethode) standardisiert sind, und der Karzinomanteil mit bloßem Auge geschätzt wird, sind die Ergebnisse natürlich sehr stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Karzinomanteil nicht anhand der komplett aufgearbeiteten Prostata, sondern nur anhand bestimmter Lamellen geschätzt wird. Dies lässt den Aspekt der Multifokalität völlig außer Acht. Bei Untersuchungen von Präparaten, die nach der Stanford-Technik aufgearbeitet wurden, werden immerhin Multifokalitätsraten zwischen 56% und 72% angegeben [25, 42, 73, 95]. Nicht berücksichtigt wird ebenfalls die Prostatagröße. Es ist natürlich ein Unterschied, ob man den Karzinomanteil zum Beispiel eines 1cm^3 großen Tumors in einer 40cm^3 großen Prostata schätzt, oder in einem 80cm^3 großen Präparat.

Auch die sogenannte Ellipsen-Methode (Tabelle 46), welche vornehmlich bei der Volumenbestimmung des Lungenkarzinoms Anwendung findet [6], stellt kein brauchbares Verfahren zur Karzinomvolumenbestimmung der Prostata dar. In einer Arbeit von Noguchi et al. [77], welcher verschiedene Methoden zur Volumenbestimmung miteinander verglich, zeigte sich, dass das mittlere Tumolvolumen gemessen mit der so genannten Ellipsen-Methode signifikant höher war, als das mit einem Bildanalyseprogramm bestimmte Volumen. Es ergab sich eine prozentuale Volumenabweichung von 33,7%. Bei der Korrelationsanalyse wurde ein Koeffizient von $r = 0,771$ ($r^2 = 0,594$) bestimmt. Die Messgenauigkeit der Software wurde vorher anhand von 24 Kreisflächen, welche zum einen manuell, zum anderen durch das Analyseprogramm berechnet wurden, bestimmt. Der mittlere Variationskoeffizient war dabei 1,7%, und die Korrelation beider Methoden war perfekt ($r = 1$, $r^2 = 0,999$; $P < 0,0001$).

In derselben Arbeit analysierte Noguchi [77] auch die von Renshaw et al. [92, 93] und Rashid et al. [91] veröffentlichten Methoden zur Tumolvolumenbestimmung. Dabei wird ausschließlich der größte Tumorfokus analysiert, und entweder der Durchmesser oder die Fläche des größten Karzinomherdes zur Volumenbestimmung herangezogen (siehe Tab. 46). Renshaw erhielt bei der Gegenüberstellung der planimetrischen computer-assistierten Methode und dem maximalen Durchmesser bzw. der Fläche des größten Tumorherdes Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,688$ bzw. $r^2 = 0,749$ [92]. Die Arbeit von Noguchi et al. zeigte nur eine mäßige Korrelation zwischen der planimetrischen Methode und den beiden

Bestimmungsmethoden anhand des größten Karzinomherdes. Es werden dabei Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,527$ ($r = 0,726$) für den max. Karzinomherddurchmesser, und von $r^2 = 0,652$ ($r = 0,808$) für die Fläche des größten Herdes angegeben.

Die Wahl der Methode, und damit der Grad der Genauigkeit hängt natürlich auch davon ab, mit welcher Absicht man das Karzinomvolumen bestimmt. So kann es für bestimmte Fragestellungen durchaus ausreichend sein, eine Karzinomvolumenbestimmung, bei der nicht jeder einzelne Herd mit einbezogen wird (z. B. Fläche des größten Tumorherdes), zu benutzen. Für die vorliegende Arbeit jedoch haben wir uns entschieden, das Gesamttumorvolumen, als Summe aller einzelnen Tumorherde zu bestimmen. Autoren, die ausschließlich den größten Tumorfokus bestimmen und in ihre Analyse aufnehmen, vertreten die Meinung, dass sekundäre, kleinere Tumorherde klinisch nicht signifikant sind. Als insignifikant werden dabei Karzinomherde bezeichnet, deren Volumen kleiner als $0,5\text{cm}^3$ ist. Nach unserer Überzeugung ist es jedoch notwendig, das gesamte Karzinomvolumen zu bestimmen, da die Identifikation des sog. Index-Tumors (größter Tumorherd) nicht immer möglich ist. Zum einen zeigt nicht jedes Karzinom einen dominanten Tumorherd, zum anderen erscheint die exakte Bestimmung dieses Herdes aufgrund der zweidimensionalen Darstellung schwierig. So zeigten Noguchi et al. [78], dass nur 39% der Prostatakarzinome aus einem dominanten Index-Tumor und sekundären Tumorherden mit einem Volumen von weniger als $0,5\text{cm}^3$ bestehen.

Durch die Aufarbeitung der Präparate in transversale Lamellen erhält man zunächst nur eine zweidimensionale Darstellung des Tumorherdes. Dies stellt ein weiteres Problem in der Bestimmung des größten Karzinomfokus dar. Herde, welche durch die verschiedenen Lamellen in vertikaler Richtung wachsen, werden möglicherweise als differente Foki interpretiert, so dass die Bestimmung des Index-Tumors inkorrekt ist. Wie McNeal zeigte [66], breiten sich vor allem die größeren Karzinom in vertikaler Richtung aus, und wachsen Richtung Prostatabasis.

Obwohl die Vermessung mit einem Bildanalyseprogramm hinsichtlich der Messgenauigkeit die beste Methode darstellt, gibt es auch hier einige Faktoren, welche die Präzision der Messung beeinflussen. Mögliche Faktoren sind das verwendete Bildanalyseprogramm, die Tumorgröße, multifokales Wachstum, die Schichtdicke der Großflächenschnitte, der verwendete Schrumpfungsfaktor und letztendlich die Erfahrung des Untersuchers.

Welche Software man wählt spielt wohl eher eine untergeordnete Rolle, da die unterschiedlichen Bildanalyseprogramme der verschiedenen Anbieter allesamt sehr genau arbeiten. Das für diese Arbeit verwendete Programm Pic Ed Cora wurde vor der Vermessung

jedes neuen Organpräparates anhand eines mit den Großflächenschnitten eingescannten Lineals auf die Messgenauigkeit überprüft.

Einen größeren Einfluss auf die Präzision der Messung hat der verwendete Schrumpfungsfaktor und die Präparatherstellung, allen voran die Schichtdicke der einzelnen Lamellen (Tab. 47). Je dünner die Lamellen, desto genauer ist die Messung des Karzinomvolumens. Noguchi et al. [77] untersuchte den Einfluss der Lamellendicke auf die Messgenauigkeit. Dabei wurde das Karzinomvolumen zum einen, wie in der vorliegenden Arbeit anhand von Großflächenschnitten der Dicke 0,3cm vermessen, zum anderen anhand einer Schichtdicke von 0,6cm, indem nur jede zweite Lamelle vermessen wurde. Es zeigte sich dabei, dass das mittlere Tumolvolumen bei der Vermessung der 0,6cm dicken Lamellen signifikant höher war, im Vergleich zur Messung mit einer Schichtdicke von 0,3cm. Außerdem zeigte die Untersuchung, dass in 16,7% der Karzinome mit multifokalem Wachstum bei einer Schichtdicke von 0,6cm mehr als ein Tumorfokus nicht erfasst wurde, wohl aber bei der Anwendung der 0,3cm-Methode.

In vielen Studien, in denen das Volumen des Prostatakarzinoms bestimmt wurde, wurden Gewebeschrumpfungsfaktoren bestimmt, welche die Schrumpfung aufgrund labortechnischer Einflüsse ausgleichen sollen. Dabei zeigen diese Faktoren Werte von 0 bis 1,5 (Tabelle 47).

Tab. 47: Übersicht verschiedener verwendeter Schrumpfungsfaktoren und Schichtdicken

Autor [Referenz]	Schrumpfungsfaktor	Schichtdicke
McNeal [65,67-70]	1,5	3mm
Stamey [103-106]	1,5	3mm
Salomon [96]	1,5	3mm
Noguchi [77]	1,5	3mm
Schmid [98]	1,5	3mm
D'Amico [17]	1,4	5mm
Greene [33]	1,33	5mm
Humphrey [48]	1,33	3mm
Renshaw [92]	1,3	5mm
Blackwell [7]	1,25	3mm
Epstein [27,28]	1,22	2-3mm
Partin [83]	1,22	3mm
Christensen [15]	1,22	3mm
Häggman [34]	1,22	5mm
Schned [99]	1,14	3mm
Cupp [16]	0 (nicht bestimmt)	2mm
Palisaar [81]	0 (nicht angegeben)	3mm
Miller [73]	0 (nicht bestimmt)	4mm
Babaian [2]	0	4mm
Kikuchi [53]	0 (nicht angegeben)	4-5mm

Der für diese Arbeit bestimmte Schrumpfungsfaktor von 1,5 ist identisch mit dem Faktor von einigen anderen Publikationen [65, 67-70, 77, 98, 103-106]. Doch worauf beruht die große Spannweite (0 bis 1,5) der unterschiedlichen Schrumpfungsfaktoren? McNeal [63] und Schned [99], der die Auswirkungen unterschiedlicher Parameter (Fixationslänge, Konzentration des Fixationsmittels, Dehydratationsdauer u. a.) auf die Gewebeschrumpfung untersuchte, stellten fest, dass die Faktorunterschiede durch die unterschiedlichen Laborbedingungen zustande kommen. Sie postulierten, dass es aufgrund der unterschiedlichen Laborbedingungen und der unterschiedlichen laborchemischen Präparatbearbeitung nicht möglich sei, einen universellen Faktor zu bestimmen, der dann in den verschiedenen Laboratorien verwendet werden kann. Vielmehr sollte jedes Labor seinen eigenen laborspezifischen Schrumpfungsfaktor bestimmen. Andererseits ist die Bestimmung des exakten laboreigenen Schrumpfungsfaktors nur für bestimmte Fragestellungen, wie z. B. die Schwellenwertbestimmung nötig. In einer Studie, deren Ziel es ist, eine tumorvolumenbasierte prognostische Aussage zu treffen, ist es durchaus möglich, einen nicht selbst bestimmten Schrumpfungsfaktor zu verwenden, sofern alle Organpräparate damit multipliziert werden. Es handelt sich dabei um einen systemischen Fehler (bias), der alle Volumenwerte in dieselbe Richtung verfälscht.

Als letzter kritischer Punkt sei noch die Erfahrung des untersuchenden Pathologen angeführt. Exemplarisch wird hier nur kurz auf das Problem der Multifokalität näher eingegangen. Das Problem besteht darin, in einer Schnittlamelle mit mehreren Tumorherden zu erkennen, ob es sich um ein multifokales Wachstum handelt, oder ob nur ein einzelner, sich verzweigender Karzinomherd vorhanden ist. Verbindet man beim Anpunkten nahe zusammen liegende einzelnen Tumorfoki miteinander zu einem Karzinomherd, wird man bei der Vermessung ein größeres Volumen erhalten, als wenn man die einzelnen Herde getrennt voneinander vermisst. Da sämtliche für diese Arbeit zur Verfügung stehenden Großflächenschnitte von einem einzigen Pathologen (PD Dr. med. Massmann) nach genau definierten Richtlinien untersucht und befundet wurden, handelt es sich auch hier, wenn überhaupt, um einen systemischen Fehler.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die für die vorliegende Arbeit benutzte Methode der Karzinomvolumenbestimmung zwar kosten-, zeit- und arbeitsintensiv ist, aber hinsichtlich der Messgenauigkeit und auch im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung die wohl beste Methode darstellt.

Beziehung zwischen dem Karzinomvolumen und bestimmten ungünstigen Prognosefaktoren

Bereits 1969 postulierte McNeal, dass das Prostatakarzinom ein langsam wachsender Tumor sei, dessen Inzidenz mit dem Alter stetig steigt, und dessen Wachstumsrate eine logarithmische Funktion der Tumorgröße sei. Je größer das Karzinom, desto stärker sei dessen malignes Potential. Kleine Tumore seien gut differenziert, und deren Ausbreitung innerhalb der Prostata wird durch die natürlichen zonalen Gewebegrenzen eingeschränkt. Mit größer werdendem Tumolvolumen entdifferenzieren sie zunehmend, wachsen über die vorgegebenen Grenzen hinaus und penetrieren schließlich die Prostatakapsel. Als Voraussetzungen für die Ausbildung von Metastasen nannte er ein Tumolvolumen von mindestens 1cm^3 und die mit größer werdendem Volumen zunehmende Entdifferenzierung der karzinomatösen Zellen [62]. In den darauffolgenden Jahrzehnten folgten mehrere Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Prostatakarzinomvolumen und bestimmter ungünstiger Prognosefaktoren beschäftigten. Einige davon sollen nachfolgend im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit diskutiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Parameter hinsichtlich ihrer Beziehung zum Karzinomvolumen untersucht:

- pT-Stadium (1.2.2 und 2.1.1)
- Samenblasenbefall (1.2.3 und 2.1.2)
- Lymphknotenstatus (1.2.5 und 2.1.3)
- R-Status (1.2.4 und 2.1.4)
- Grading nach der WHO (1.2.6 und 2.1.5)
- Grading nach Gleason (1.2.7 und 2.1.6)
- PSA-Progress (1.3.2 und 2.2.1)

Bereits in dem Kapitel „Deskriptive Statistik“ zeigte sich, dass sowohl die mittleren Tumorumfänge, als auch der Median, sowie die Maximal- und Minimalwerte der einzelnen pT-Stadien kontinuierlich in Richtung der pT3- / pT4-Stadien ansteigen. So liegt der Mittelwert bzw. der Median der organbegrenzten Karzinome bei $2,62\text{cm}^3$ bzw. bei $1,92\text{cm}^3$, während die organüberschreitenden Tumore ein mittleres Volumen von $8,0\text{cm}^3$ haben, und der Median bei $5,84\text{cm}^3$ liegt. Bei der ROC-Analyse zum Karzinomvolumen und pT-Stadium konnte in dieser Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern festgestellt werden. Der kritische Schwellenwert des Tumorumfanges hinsichtlich eines pT-Stadiums, welches größer ist als pT2b, also eines pT-Stadiums, welches mit

Organüberschreitung einhergeht, wurde bei $3,4\text{cm}^3$ bestimmt. Ab diesem Schwellenwert hat 55% des zugrundeliegenden Patientengutes ein pT-Stadium $>pT2b$. Auch andere Untersucher, die sich mit diesem Thema beschäftigten, konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem Karzinomvolumen und dem pT-Stadium nachweisen [2, 27, 34, 53, 65-67, 69, 81, 83, 96, 104, 105].

Stamey et al. [104], der anhand von 68 Prostatektomiepräparaten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern nachwies, bestimmte ein kritisches Karzinomvolumen, welches in der Größenordnung des in dieser Arbeit bestimmten Cut-Off-Wertes von $3,4\text{cm}^3$ liegt. So zeigen 18% der Karzinome, welche kleiner sind als 3cm^3 eine Kapselpenetration, während Tumore, deren Volumina größer waren als 3cm^3 , zu 79% ein kapselüberschreitendes Wachstum aufwiesen. Unter den 34 Karzinomen, deren Volumen kleiner war als 3cm^3 , lag nur bei einem eine komplette Kapselüberschreitung, länger als 1 cm, vor. Ab einem Volumen von 4cm^3 zeigten 83% eine Kapselüberschreitung von 1 cm oder mehr. Auch die Arbeit von Babaian et al [2] zeigt, dass zunehmendes Karzinomvolumen mit vermehrter Kapselpenetration einhergeht. In seinen Analysen von 128 Prostatektomiepräparaten war unter einem Volumen von $0,5\text{cm}^3$ kein organüberschreitendes Wachstum nachweisbar. Die Inzidenz der Kapselpenetration stieg auf 21% und 40% für die Volumenkategorien $0,51\text{cm}^3$ - $1,0\text{cm}^3$ und $1,01\text{cm}^3$ - $1,5\text{cm}^3$ an. Laut Babaian sinkt der Heilungserfolg signifikant, sobald das Karzinomvolumen den Wert von $1,5\text{cm}^3$ überschreitet. Unterhalb dieses Schwellenwertes hatten 32% der Fälle eine extraprostatistische Ausbreitung, und oberhalb dieses Wertes war bei 66% der untersuchten Organe ein kapselüberschreitendes Wachstum nachweisbar. Die Diskrepanz zwischen dem kritischen Wert von $1,5\text{cm}^3$ und dem in dieser Arbeit bestimmten Schwellenwert von $3,4\text{cm}^3$ mag zum einen bedingt sein durch die unterschiedliche Zusammensetzung der zugrundeliegenden Organpools, zum anderen muss aber auch kritisch angemerkt werden, dass der von Babaian angegebene Schrumpfungsfaktor, bestimmt durch die nicht präzise Wasserverdrängungsmethode, mit 0 angegeben wird. Diese Differenz der Volumina spiegelt sich auch in den angegebenen medianen Karzinomvolumina der zugrunde liegenden Präparate wieder. Während der Median für organbegrenzte und organüberschreitende Karzinome für die vorliegende Arbeit $1,92\text{cm}^3$ und $5,84\text{cm}^3$ beträgt, werden bei Babaian et al. nur mediane Volumina von $1,25\text{cm}^3$ bzw. $2,94\text{cm}^3$ für organbegrenzte bzw. kapselpenetrierende Tumore angegeben. Andere Untersucher geben nicht bestimmte kritische Volumina an, ab deren Wert man mit hoher Wahrscheinlichkeit mit kapselüberschreitendem Wachstum rechnen muss, sondern beziehen sich auf dasjenige Volumen, unterhalb dessen kein Karzinom mit periprostatistischer Infiltration nachweisbar ist.

Solch eine Cut-Off-Wertbestimmung ist jedoch wie in jedem anderen biologischen System unmöglich. Hat man nur ein genügend großes Patientengut, und genügend viele Studien zur Verfügung, wird man jeden so bestimmten Schwellenwert widerlegen können. Dies spiegelt sich auch in den Analysen von Partin et al. [83] und Freiha [31] wieder. Freiha bestimmte als Cut-Off-Wert, unter welchem kein extraprostatisches Wachstum nachweisbar war, das Volumen von $1,4\text{cm}^3$. Partin et al. bestimmte den Wert von $1,22\text{cm}^3$, und beschrieb, dass in seinem Organpool sehr wohl Karzinome mit einem Volumen $<1,4\text{cm}^3$ vorkommen, welche eine extraprostatische Komponente aufweisen, und zeigte andererseits aber auch, dass 27% der untersuchten Organe ein Tumolvolumen von $>1,4\text{cm}^3$ und ausschließlich intraprostatisches Wachstum aufweisen. Dass aber auch die prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen zonalen Karzinomtypen, vor allem in Studien mit geringer Fallzahl, eine Rolle spielt, wird von McNeal beschrieben. Er unterscheidet in seinen Arbeiten zwischen Transitionalzell- und Peripherzellkarzinomen, und macht deutlich, dass Tumore der verschiedenen Zonen ein unterschiedliches Wachstumsverhalten zeigen [66]. So penetrieren nur ca. halb so viel Transitionalzellkarzinome die Prostatakapsel, als es bei den peripheren Karzinomen zu beobachten ist [64, 65].

Dieser Effekt lässt sich auch bei der Untersuchung der Samenblaseninfiltration nachweisen [64]. So zeigen McNeals Analysen von 205 untersuchten nicht-Transitionalzellkarzinomen eine Infiltration der Samenblasen in 23 %, wohingegen von 38 Transitionalzellkarzinomen der selben Untersuchungsreihe kein einziges eine Invasion der Samenblasen aufweist. Bei der Zusammenlegung der unterschiedlichen zonalen Karzinomtypen konnte jedoch eine deutliche Korrelation zwischen dem Tumolvolumen und der Samenblaseninfiltration gezeigt werden. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumolvolumen und der Infiltration der Samenblasen festgestellt werden. Das mittlere bzw. mediane Volumen der infiltrierenden Karzinome liegt bei $9,82\text{cm}^3$ bzw. $7,48\text{cm}^3$, während die nicht infiltrierenden Tumore ein mittleres Volumen von $3,48\text{cm}^3$ haben, und der Median bei $2,29\text{cm}^3$ liegt. Als kritischer Wert wurde ein Volumen von $3,7\text{cm}^3$ bestimmt, wobei ab diesem Cut-Off-Wert im vorliegenden Patientengut bei 25,3% der Fälle eine Samenblaseninfiltration vorliegt. Neben der oben genannten Arbeit von McNeal konnte auch in anderen Analysen die Korrelation zwischen der Infiltration der Samenblasen und dem Karzinomvolumen bewiesen werden [53, 67, 83, 104, 105]. Dies ist insofern keine Überraschung, da bereits in der Ausführung über die Beziehung zwischen Tumolvolumen und Kapselpenetration die Korrelation zwischen dem Staging und dem Karzinomvolumen deutlich wurde. Außerdem besteht nicht nur ein Zusammenhang zwischen dem Tumolvolumen und der

Samenblaseninfiltration, sondern auch zwischen der Kapselpenetration und der Infiltration der Samenblasen, d. h. diese Faktoren sind interkorreliert. So gibt Stamey [105] in der Spearman Rangkorrelationsanalyse zwischen Tumolvolumen und Samenblaseninfiltration bzw. zwischen Samenblaseninfiltration und Kapselpenetration annähernd die gleichen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,52$ bzw. $r = 0,50$) an. Auch das von Stamey bestimmte kritische Tumolvolumen liegt bei 3cm^3 - 4cm^3 [104]. Bei der Untersuchung von insgesamt 68 Prostatektomiepräparaten, war bei 16 Fällen eine Samenblaseninfiltration nachweisbar. Davon hatten alleine 15 Tumore ein Volumen von 3cm^3 und mehr, 13 von diesen waren größer als 4cm^3 . Ein Karzinom war kleiner als 3cm^3 . Partin [83] gibt als Tumolvolumen unterhalb dessen kein Karzinom in seiner Untersuchungsserie eine Infiltration der Samenblasen aufwies, den Wert von $1,75\text{cm}^3$ an. Das mittlere Tumolvolumen der pT3b-Karzinome lag dabei bei $8,54\text{cm}^3$.

Aufgrund der bereits oben angedeuteten Beziehungen der einzelnen Prognosefaktoren untereinander, und der Korrelation zwischen dem Staging und dem Karzinomvolumen, sollte auch eine signifikante Beziehung zwischen dem Tumolvolumen und der Lymphknotenmetastasierung bestehen. Stamey [105] zeigte anhand von 379 untersuchten Organen eine, wenn auch nicht sehr starke Korrelation ($r = 0,32$) dieser beiden Variablen. Auch die vorliegende Arbeit kann diesen Zusammenhang bestätigen. Deskriptiv zeigten Karzinome mit einer regionalen Tumorzellabsiedlung bei einem mittleren bzw. medianen Volumen von $11,95\text{cm}^3$ bzw. $9,69\text{cm}^3$ deutlich höhere Werte, als die pN0 – Tumore, deren mittleres bzw. medianes Volumen bei $3,81\text{cm}^3$ bzw. $2,53\text{cm}^3$ liegt. Der kritische Schwellenwert liegt, wie nicht anders zu erwarten, mit einem Volumen von $4,5\text{cm}^3$ höher als die Cut-Off-Werte für Kapselpenetration und Samenblasenbefall. In einer anderen morphometrischen Studie von Stamey [104] zeigte er, dass alle Patienten mit Tumorfilarie in der Fossa obturatoria ein größeres Karzinomvolumen als 4cm^3 hatten. Obwohl dieser Wert im Bereich des in dieser Arbeit bestimmten Schwellenwertes liegt, kann auch hier wieder kein direkter Vergleich unternommen werden, da der von Stamey bestimmte Wert ein absoluter Cut-Off ist, unterhalb dessen kein Tumor Metastasen aufwies. Der in der vorliegenden Arbeit bestimmte Wert hingegen ist ein kritischer Schwellenwert, ab dem das Risiko einen metastasierten Tumor zu haben, 25-mal höher ist, als unterhalb dieses Wertes. Dies bestätigt auch der kleinste aller pN1-Tumore, die in dieser Arbeit untersucht wurden, mit einem Volumen von nur $2,1\text{cm}^3$. Kikuchi et al. [53] fand bei einer weitaus größeren Fallzahl von 1302 planimetrisch untersuchten Organpräparaten zwei Karzinome mit Tumorzellabsiedlung, deren Volumen kleiner war, als $0,5\text{cm}^3$. McNeal [70] bestätigte anhand einer Analyse von 209

Prostatektomiepräparaten seine, bereits eingangs erwähnte Hypothese. Mit größer werdendem Karzinomvolumen nimmt die Entdifferenzierung der Tumorzellen zu, und steigert damit die Metastasierungswahrscheinlichkeit. In seiner Regressionsanalyse zeigte sich eine außerordentlich hohe Vorhersagekraft für eine Beckenlymphknotenmetastasierung bei der Zusammenführung des Differenzierungsgrades (Gleason Grade 4 u./o. 5) mit dem Tumolvolumen, d. h. es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem absoluten Volumen schlecht differenzierter Karzinomanteile und der Lymphknotenmetastasierung. In dieser Arbeit wurde ein kritisches Tumolvolumen schlecht differenzierter Karzinome von $3,2\text{cm}^3$ bestimmt. Oberhalb dieses Wertes fand man bei 22 von 38 Patienten einen N1-Befund, während bei einem Volumen von weniger als $3,2\text{cm}^3$, von 171 radikal Operierten nur ein einziger Patient befallene Beckenlymphknoten hatte. In welchem Maße zwischen dem Karzinomvolumen und dem Differenzierungsgrad der karzinomatösen Zellen eine Korrelation besteht, soll nachfolgend diskutiert werden.

In unserer Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Gradingssystem der WHO, als auch nach Gleason Score [108] und dem Tumolvolumen untersucht. Für beide Grading-Systeme zeigte sich eine signifikante Korrelation zum Karzinomvolumen, wobei das Grading nach der WHO mit einer AUC von 0,822 in der ROC-Analyse stärker als der Gleason Score (AUC von 0,772) mit dem Volumen korrelierte. Der Cut-Off-Wert ein, entsprechend der WHO schlecht differenziertes Karzinom (G3/G4) zu haben, wurde bei $3,4\text{cm}^3$ bestimmt. Bei der Kategorisierung des Gleason Scores wurde die Grenze bei einem Score von 7 gezogen. Patienten mit einem Gleason Score von 7 oder mehr haben eine deutlich schlechtere Prognose, bzw. höhere Progressrate, als Patienten, deren postoperativer Score unterhalb dieses Wertes liegt [21, 59, 86]. Dabei wurde ein Schwellenwert von 2cm^3 bestimmt, ab diesem Volumen hatten 66,6% eine Gleason Score von 7 oder mehr. Andere Untersucher bezogen sich bei ihren Analysen nicht auf den Gleason Score, sondern auf dessen Einzelwerte, und definierten dabei Karzinome, die einen Gleason Grad von 4 und / oder 5 beinhalteten als schlecht differenziert. So gibt beispielsweise McNeal [69] einen kritischen Schwellenwert von $3,7\text{cm}^3$ an. Unterhalb dieses Wertes beinhalteten weniger als 50% seiner 104 untersuchten Karzinome die Gleason Grade 4 oder 5, wohingegen bei mehr als 50% der untersuchten Organe einer dieser beide Grade vorlag, wenn das Tumolvolumen oberhalb dieses Cut-Off-Wertes lag. Auch Stamey et al. [104, 105] benutzte bei seinen Korrelationsanalysen nicht den Gleason Score, sondern die Einzelwerte. Er untersuchte den Zusammenhang zwischen dem prozentualen Karzinomanteil schlechter Differenzierung, d. h. derjenigen Tumoranteile mit Gleason Grad 4 u./o. 5, und dem Karzinomvolumen. Unter allen

untersuchten Karzinomen mit weniger als 3cm³ zeigte sich bei nur 24% ein signifikantes (5% oder mehr) Vorkommen der Grade 4 und 5, und bei nur 12% bestand das Karzinom zu mehr als 50% aus diesen schlecht differenzierte Graden. Bei einem Karzinomvolumen von mehr als 4cm³ beinhalteten 96% der untersuchten Tumore die Gleason Grade 4 oder 5, und bei 46% bestand der Tumor zu mehr als 50% aus schlecht differenzierten Zellen. In der Volumenkatgorie zwischen 3cm³ und 4cm³, in welcher immerhin 7 von 9 Karzinomen ein signifikantes Vorkommen dieser beiden Gleason Grade hatten, bestand bei allen Patienten der Tumor zu weniger als 50% aus schlecht differenzierten Zellen [104]. Diese Zahlen lassen sich dahingegen interpretieren, dass die Differenzierung der Zellen mit zunehmendem Karzinomvolumen abnimmt, also zwischen dem Grading und dem Tumolvolumen eine starke Korrelation besteht. In einer anderen Arbeit von Stamey zeigte sich bei der Korrelationsanalyse zu Tumolvolumen und Grading ein moderater Koeffizient von $r = 0,43$ [105]. Auch Partin et al. [83], Epstein et al. [27] und Miller et al. [73] geben nicht sehr starke Korrelationskoeffizienten von $r = 0,38$, $r = 0,30$ und $r = 0,49$ an. Dies zeigt, dass zwar eine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern besteht, ein großes Karzinomvolumen aber nicht unbedingt mit schlechter Differenzierung einhergehen muss, und umgekehrt. Auch in der Deskriptiven Statistik der vorliegenden Arbeit liegen zwar Mittelwert und Median der Karzinome, welche einen Gleason Score > 6 haben, deutlich höher, als bei den Tumoren, deren Score ≤ 6 ist (6,03cm³ bzw. 4,18cm³ vs. 2,37cm³ bzw. 1,54cm³), allerdings haben auch hier teilweise sehr große Karzinom eine gute Differenzierung, während sehr kleine Tumore auch schlecht differenziert sein können. So hat der Größte unter den gut differenzierten Tumoren (Gleason Score ≤ 6) immerhin ein Volumen von 15,9cm³, und das Kleinste unter den schlecht differenzierten Karzinomen (> 6) ein Volumen von nur 0,15cm³.

Auch der Zusammenhang zwischen dem Karzinomvolumen und dem R-Status wurde in dieser Arbeit näher analysiert. Das durchschnittliche Tumolvolumen und der Median lagen mit 6,85cm³ bzw. 4,18cm³ bei den „R1-Patienten“ ungefähr doppelt so hoch, als bei denen, deren Prostata „im Gesunden“ entfernt wurde (3,43cm³ bzw. 2,35cm³). Die ROC-Analyse bestätigte die vermutete Korrelation zwischen diesen beiden Parametern mit einer AUC von 0,657, wobei ein Cut-Off-Volumen von 4,1cm³ bestimmt wurde. McNeal [64], der neben anderen Autoren [27, 105] ebenfalls diesen Zusammenhang bestätigt, gibt auch ein kritisches Tumolvolumen von ca. 4cm³ an. In seiner Arbeit zeigte sich, dass bei einem Volumen von unter 4cm³ lediglich ca. 10% der 148 untersuchten Karzinome positive Schnittränder hatten, während Tumore mit einem Volumen von 4cm³-12cm³ schon zu ca. 20% als R1 klassifiziert wurden. Karzinome, deren Volumen über 12cm³ lag, hatten fast zu 100% positive

Absetzungsränder. Auffällig war, dass die 108 „R1-Karzinome“ der vorliegenden Arbeit fast ausnahmslos den positiven Absetzungsrand apikal aufwiesen. Dies mag zum einen durch die operationstechnisch schwierige apikale Absetzung der Prostata bedingt sein, andererseits aber auch Folge eines großen Tumolvolumens sein. So beschreibt McNeal in einer anderen Arbeit [66], in der er das Wachstum und die Ausbreitung des peripheren Karzinoms innerhalb der Prostata untersuchte, dass das Prostatakarzinom primär eine apikale Wachstumsrichtung aufweist, und der Apex mehr als doppelt so häufig von Karzinomzellen befallen ist, als die Basis. Erst bei sehr großen Karzinomen ($>8-12\text{cm}^3$) kommt es zu einem sog. „basalen Shift“, wobei sich der Tumor dann auch in Richtung Basis ausbreitet.

Aufgrund der nun gezeigten Beziehung/Korrelation der einzelnen Prognoseparameter zum Prostatakarzinomvolumen, sollte natürlich auch die PSA-Progressrate mit dem Tumolvolumen korrelieren. Die PSA-Rezidivrate des vorliegenden Kollektivs lag bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von ca. 3 Jahren bei 12,5%. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Karzinomvolumen und der Progressrate, wobei der signifikanteste Unterschied hinsichtlich der PSA-rezidivfreien Überlebensrate bei einem Karzinomvolumen von 5cm^3 lag. Unterhalb dieses Volumens hatten 9,6% der nachuntersuchten Patienten einen erneuten postoperativen PSA-Anstieg, wohingegen 21,5% der Patienten, deren Karzinomvolumen $\geq 5\text{cm}^3$ war, in den PSA-Progress gerieten. Auch andere Untersucher bestätigen in ihren Arbeiten diesen Zusammenhang, wobei die jeweiligen Autoren jedoch verschiedene Volumenkategorien bilden, so dass die einzelnen Progressraten nur bedingt mit jenen der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind [27, 53, 81, 96, 104, 105]. So liegt bei Kikuchi et al. [53] die PSA-Progressrate nach 5 Jahren bei 61,7% für Patienten mit einem Tumolvolumen von $\geq 12\text{cm}^3$ im Gegensatz zu 40%, 22,1%, 13,2% und 4,1% für Patienten mit einem Tumolvolumen von $6-11,99\text{cm}^3$, $2-5,99\text{cm}^3$, $0,5-1,99\text{cm}^3$ bzw. $< 0,5\text{cm}^3$. Bei Stamey et al. [105] hatten die Volumenkategorien $0,5-2,0\text{cm}^3$, $2,0-6,0\text{cm}^3$, $6,0-12,0\text{cm}^3$ und $>12\text{cm}^3$ jeweils eine PSA-Progressrate von 14%, 39%, 67% und 97%. Diese Zahlen verdeutlichen, dass zwar die PSA-Rezidivrate mit steigendem Tumolvolumen deutlich zunimmt, es jedoch durchaus möglich ist, auch mit einem sehr kleinen Karzinomvolumen in den Progress zu geraten. Immerhin haben bei Kikuchi und Stamey jene Patienten, deren Karzinomvolumen in der Kategorie $0,5-1,99/2,0\text{cm}^3$ lag, eine Progressrate von 13,2% bzw. 14%.

Zusammenfassend bestätigt sich zwischen allen untersuchten Prognosefaktoren und dem Prostatakarzinomvolumen eine signifikante Korrelation. Ebenfalls zeigt sich, dass die oben genannten Faktoren teilweise mehr oder weniger stark interkorrelieren, so dass die Frage

gestellt werden muss, welcher dieser Parameter, und vor allem, ob das Karzinomvolumen als eigenständiger, unabhängiger Prognosefaktor mit starker prognostischer Potenz angesehen werden kann. Dies soll nachfolgend anhand der Diskussion der multivariaten Analyse geklärt werden.

Multivariate Analyse – Karzinomvolumen als unabhängiger prognostischer Parameter ?

Von den in der durchgeführten univariaten Analyse untersuchten Parametern wurde das pT-Stadium, das Alter, der Gleason Score und der R-Status, jeweilig als Kategorie in das Cox-Modell aufgenommen, und somit als unabhängige Prognosefaktoren bestimmt. Die Kovariate mit der größten prognostischen Potenz hinsichtlich des PSA-Rezidiv-freien Überlebens zeigte dabei das Alter (\leq / $>$ 60 Jahre), gefolgt von dem pT-Stadium (\leq pT2b, pT3a, \geq pT3b), dem Gleason Score (\leq 6, 7, \geq 8) und dem R-Status (R0, \geq R1).

Die prognostische Bedeutung des Alters wurde lange Zeit unterschiedlich beurteilt. Nach neueren Untersuchungen kann jedoch zunehmendes Alter als ungünstiger unabhängiger Prognostikator angesehen werden, und gilt in unserem Kollektiv als ebenso gewichtig wie der Gleason Score und das pT-Stadium. Partin et al. [87] z. B. nahmen in ihren prognostischen Score (PFS) neben dem Gleason Score und dem Tumorstadium auch das Alter mit auf. Bei den Analysen von Sofer et al. [100] von 106 Prostatektomiepräparaten mit Samenblasenbefall wurden ein PSA von mehr als 10 ng/ml, ein Karzinomvolumen von mehr als 20% des Gesamtprostatavolumens und das Alter als unabhängige Prognosefaktoren bestimmt. Die prognostische Relevanz des Patientenalters ist höher als viele biochemische und morphologische Faktoren. In der Arbeit von Vesalainen [109], in der er verschiedene kernmorphologische Faktoren zusammen mit herkömmlichen Prognosefaktoren in einer multivariaten Analyse untersuchte, stellten sich, bis auf die Kernfläche in T1-Karzinomen, das Staging, der Gleason Score und das Alter als unabhängige Prognosefaktoren heraus. Als unbestritten gilt auch die prognostische Unabhängigkeit des Gleason Scores und des pathologischen Stagings. Die prognostische Potenz beider Faktoren wurde in vielen Studien validiert [27, 28, 53, 57, 89, 96], und auch durch diese Arbeit bestätigt. Salomon [96] zum Beispiel zeigte, dass in der multivariaten Analyse die Tumorprogression nur mit dem pT-Stadium und mit dem Gleason Score korreliert, während in der univariaten Analyse eine Korrelation zum Gleason Score, dem Karzinomvolumen, dem Staging und dem R-Status bestand. Auch Kikuchi et al. [53] demonstrieren in ihrer Arbeit den Gleason Score und das

Staging als unabhängige Prognosefaktoren, geben allerdings auch den R-Status als unabhängigen Prognostikator an. Auch Epstein [27] bezeichnet den Gleason Score als den Parameter mit der höchsten prognostischen Potenz, gefolgt von der Schnittrandsituation, welche ebenfalls einen, wenn auch geringeren, prognostischen Einfluss hat. Auch die vorliegende Arbeit demonstriert den R-Status in der multivariaten Analyse als unabhängigen Parameter, der jedoch einen deutlich geringeren Einfluss auf den PSA-Progress hat, als die drei anderen genannten Faktoren ($p = 0,03$). Die prognostische Bedeutung des positiven Absetzungsrandes wird unterschiedlich bewertet, und ist letztendlich noch nicht vollständig geklärt. Während einige Autoren in ihren Analysen starke Korrelationen zwischen dem PSA-Progress und dem positiven Absetzungsrand zeigen [14, 29], wird bei anderen die positive Schnittrandsituation als unabhängiger Parameter ausgeschlossen [105], oder auf bestimmte Tumorkonstellationen beschränkt. So fanden Ohori et al. [79] eine zusätzliche prognostische Bedeutung des Absetzungsrandes nur bei Patienten mit mittelgradig differenzierten Prostatakarzinom und einseitiger Kapselpenetration. Das Problem in der Beurteilung des Absetzungsrandes scheint darin zu liegen, dass ein positiver Schnittrand auch durch chirurgische Inzision artifiziell bedingt sein kann.

Zielsetzung der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob das Prostatakarzinomvolumen als eigenständiger unabhängiger prognostischer Parameter gewertet werden kann. Die Bedeutung des Karzinomvolumens als Prognostikator wird seit langem kontrovers diskutiert. 1990 und 1992 konnten McNeal und Mitarbeiter [64, 70] von der Stanford-Universität einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf eine Lymphknotenmetastasierung nachweisen. Eine andere Arbeitsgruppe derselben Universität unter der Leitung von T. A. Stamey berichtete einige Jahre später, dass das Tumolvolumen von Peripherzellkarzinomen als unabhängiger prognostischer Parameter hinsichtlich eines PSA-Progresses gewertet werden muss [105]. Andererseits zeigten Epstein et al. [27], dass das Karzinomvolumen in der univariaten Analyse zwar mit der PSA-Progressrate korreliert, in der multivariaten Analyse jedoch keine zusätzliche Information bietet, sofern der Gleason Score und das pT-Stadium bekannt sind. Karzinome mit Samenblasen- oder Lymphknotenbefall wurden dabei allerdings ausgeschlossen. Beide Studien wurden anhand von Daten aus den Jahren 1982 – 1992 durchgeführt. Seit Einführung der PSA-Wert-Bestimmung hat sich jedoch das Patientengut grundlegend geändert. Es werden zunehmend Patienten mit gut bis mäßig differenzierten Karzinomen (Gleason Score 4 bis 6), nicht tastsuspekten Tumoren (pT1c) und kleinerem Karzinomvolumen therapiert [53, 84, 101, 102]. In der PSA-Ära zeigen fast 60% aller neu diagnostizierten Karzinome ein organbegrenzt

Wachstum [84]. Kikuchi und Mitarbeiter [53] verglichen das Karzinomvolumen von 655 Karzinomen aus den Jahren 1983–1994 mit 647 Tumoren aus den Jahren 1995–2000, und stellten eine signifikante Abnahme des Volumens fest ($2,16\text{cm}^3$ vs. $1,25\text{cm}^3$). Aufgrund dieser Tatsachen müssen ehemals kontrovers diskutierte Prognosefaktoren wie das Karzinomvolumen hinsichtlich ihrer aktuellen prognostischen Signifikanz neu geprüft werden. Untersuchungen jüngerer Datums deuten darauf hin, dass das Tumolvolumen für sich gesehen zwar eine prognostische Relevanz hat, bei Vorhandensein anerkannter Faktoren wie z.B. Gleason Score und dem pT-Stadium jedoch keine zusätzlichen Informationen liefert [53, 81, 96].

In der multivariaten Analyse von Kikuchi et al. [53] mit einer Fallzahl von 1302 pT1-pT3-Karzinomen zeigten sich der Gleason Score, die extrakapsuläre Ausbreitung, der Samenblasenbefall und der Lymphknotenstatus als unabhängige Prognosefaktoren. Das Karzinomvolumen erschien nicht als unabhängiger Prognosefaktor, auch nicht nach Bildung von Volumenkategorien oder der Aufnahme des präoperativen PSA-Wertes in die Modellgleichung.

Auch Salomon und Mitarbeiter [96] bestätigen anhand von 200 Präparaten, dass das Karzinomvolumen in der univariaten Analyse neben dem Gleason Score, dem R-Status und dem pT-Stadium zwar prognostische Potenz besitzt ($p = 0.009$), aber in der multivariaten Cox-Gleichung verdrängt wurde. Nur der Gleason Score ($p = 0,04$) und das Staging ($p = 0,0002$) korrelierten dabei mit dem PSA-Progress.

Palisaar et al. [81] untersuchten den Einfluss des Karzinomvolumens auf den PSA-Progress ausschließlich anhand von pT2-, N0-Karzinomen. Nach univariater Prüfung gängiger Parameter wurde dabei ein Basisnomogramm gebildet, bestehend aus präoperativen PSA, Gleason Score, R-Status und uni – oder bilateralem Tumorbefall. Dieses Basismodell wurde im Anschluss jeweils um das totale Karzinomvolumen, dem Volumen schlecht differenzierter Karzinomanteile oder dessen prozentualen Anteil erweitert. Die AUC des Basisnomograms war 0,91, und stieg durch Hinzufügen des Tumolvolumens nur unwesentlich auf 0,93. Bei Erweiterung des Grundmodells mit den Volumenparametern, basierend auf der Differenzierung, fiel die AUC sogar geringfügig auf 0,90 ab.

Auch die vorliegende Arbeit kann die Ergebnisse der eben besprochenen Veröffentlichungen nur bestätigen. Die in das Cox-Model aufgenommenen Parameter Patientenalter, Gleason Score, pT-Stadium und R-Status reichen aus, um das prognostische Potential aller untersuchten Variablen auszuschöpfen. Es zeigt sich zwar, wie bereits erwähnt, eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumolvolumen und der Progressrate, allerdings ist das

Karzinomvolumen in der Cox-Regressionsanalyse kein eigenständiger unabhängiger Prognosefaktor für den Tumorprogress nach radikaler Prostatektomie.

Somit können auch hier die Ergebnisse von Stamey et al. nicht bestätigt werden. In seinem Cox-Model waren der prozentuale Anteil der Gleason Grade 4/5, das Karzinomvolumen, der N-Status und die Gefäßinvasion unabhängige Prognosefaktoren für einen PSA-Progress [105]. Die Gründe für die differenten Ergebnisse liegen möglicherweise in der unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientengutes, der zonalen Selektionierung der Karzinome oder in der Verwendung verschiedener PSA-Bestimmungsmethoden. So wird in deren Studie ein ultrasensitiver PSA-Assey verwendet, mit einem Cut-Off von 0,07ng/ml, während der Schwellenwert in dieser Arbeit bei 0,5ng/ml liegt. Stamey bezieht sich ausschließlich auf Karzinome der Peripherzone, während vorliegend keine zonale Gliederung vorgenommen wurde. Allerdings prüfte Kikuchi [53] die Unabhängigkeit des Tumolvolumens sowohl für die Gesamtkohorte, als auch für Karzinome ausschließlich der peripheren Zone, konnte jedoch für keine dieser Gruppen eine signifikante prognostische Potenz feststellen. Möglicherweise spielt die hohe Progressrate von 38% in der Arbeit von Stamey et al. eine entscheidende Rolle. Die Progressraten von Kikuchi et al. [53] und Salomon et al. [96] liegen mit 15% bzw. 20% deutlich niedriger. Auch im Vergleich zum vorliegenden Patientengut mit einer Progressrate von 12,5%, kommen in Stamey's Studie ca. dreimal so viele Patienten in den PSA-Progress.

Als Fazit der Diskussion der multivariaten Analyse muss festgehalten werden, dass das Karzinomvolumen in seiner prognostischen Potenz hinsichtlich eines PSA-Progresses den gängigen Prognosefaktoren unterlegen ist, und somit nicht als eigenständiger unabhängiger Prognostikator angesehen werden kann.

Definition von Risikogruppen nach radikaler Prostatektomie – Einteilung nach Tumolvolumen oder multivariater Analyse ?

Obwohl das Prostatakarzinomvolumen keinen unabhängigen Prognoseparameter darzustellen scheint, kann es doch als Grundlage eines prognostischen Risikoklassifikationssystems dienen.

In der Vergangenheit wurden verschiedenste Nomogramme und Klassifikationssysteme für das PSA-Progressionsrisiko veröffentlicht. Ziel solcher Risikostratifizierungen ist neben der Patientenaufklärung über das individuelle Progressrisiko, vor allem die Selektionierung von

sog. Hochrisikopatienten, welche evtl. weitere adjuvante Therapiemaßnahmen benötigen. Partin et al. [85] veröffentlichten als erste ein Risikoklassifikationssystem, bei dem die Untersuchungskohorte anhand des PSA-Wertes, des Gleason Scores und des Resektionstatus in Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Progressrisiko aufgeteilt wurden. Bauer et al. erweiterten dieses Model um den Faktor Rasse [5], und in einer weiteren Arbeit um die biochemischen Marker p53, Ki-67 und bcl-2 [4]. Das wohl bekannteste Nomogram ist das von Kattan et al. [52] entwickelte, bei dem sich anhand der Parameter präoperativer PSA, Gleason Scores, PCI-Level, R-Status, Samenblasenbefall und Nodalstatus die 7-Jahre-Progressfreie-Überlebensrate berechnen lässt.

In unserer Arbeit versuchten wir, eine Risikoklassifizierung anhand des Karzinomvolumens vorzunehmen. Nach willkürlicher Definition von Risikogruppen (Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe), mit 5-Jahres Überlebensraten (5JÜR) von ca. 90%, 70% und 50%, wurde das Patientengut hinsichtlich des Karzinomvolumens so aufgeteilt, dass sich anhand der Kaplan-Meier Überlebensfunktion die angestrebten 5JÜR annäherungsweise anglichen. Dabei entstanden die Prostatakarzinomvolumen (PC-Vol) - Kategorien $< 2\text{cm}^3$, $2\text{-}4\text{cm}^3$ und $> 4\text{cm}^3$, welche mit einer 5JÜR von 88%, 71% und 58% signifikante Risikounterschiede zeigten ($p = 0,0164$). Dies wird auch durch die Cut-Off-Wert-Bestimmung in den ROC- und KM-Analysen bestätigt. So liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gleason Score ≥ 7 , ein pT-Stadium $> 2b$, ein Samenblasenbefall oder ein G3/G4 klassifizierter Tumor vorliegt, in der Gruppe PC-Vol. $2\text{-}4\text{cm}^3$ deutlich höher, als in der Gruppe PC-Vol. $< 2\text{cm}^3$. Ab 4cm^3 steigt dann deutlich das Risiko eines positiven Absetzungsrandes, eines N1-Status und des PSA-Progresses.

Auch die Studien von Stamey [105] und Kikuchi [53] zeigten signifikante Risikounterschiede hinsichtlich eines PSA-Progresses zwischen verschiedenen gebildeten Volumen kategorien. Stamey et al. erhielten bei einem mittleren Follow-up von fünf Jahren für die Kategorien PC-Vol. $0,5\text{-}2\text{cm}^3$, $2,0\text{-}6\text{cm}^3$, $6\text{-}12\text{cm}^3$ und $> 12\text{cm}^3$ progressfreie Raten von 86%, 61%, 33% und 3%. Kikuchi et al. zeigten für die Gruppen PC-Vol. $< 0,5\text{cm}^3$, $0,5\text{-}1,99\text{cm}^3$, $2,0\text{-}5,99\text{cm}^3$, $6,0\text{-}11,99\text{cm}^3$ und $\geq 12\text{cm}^3$ signifikante 5JÜR von ca. 96%, ca. 87%, ca. 78%, 60% und ca. 38%. Diese Daten zeigen, dass es durchaus möglich ist, eine Risikoklassifizierung anhand des Karzinomvolumens vorzunehmen.

Wie im Statistikeil beschrieben, konnte die Stratifizierung der PC-Vol.-Risikogruppen ($< 2\text{cm}^3$, $2\text{-}4\text{cm}^3$, $> 4\text{cm}^3$) durch Bestimmung eines individuellen Relativen-Risiko-Faktors (1-50) für jeden einzelnen Patienten aus den unterschiedlichen „Exp(B)-Werten“ der unabhängigen Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse (Schritt 3) bestätigt werden. Es

zeigte sich, dass Patienten, deren Karzinomvolumen kleiner ist, als 2cm^3 , ein niedriges PSA-Progressrisiko haben. Bei einem maximal sechs-fach erhöhtem Relativen Risikofaktor in dieser Gruppe, liegt die 5JÜR bei mindestens 86%. Bei den Karzinomen mit einem Volumen zwischen zwei und vier cm^3 liegt der Relative Risikofaktor schon zwischen 8 und 30. Die 5JÜR sinkt dabei bereits auf $\geq 70\%$ ab. Ein hohes Risiko, in den Progress zu kommen, haben Patienten, deren Karzinome größer als 4cm^3 sind. Der Relative Risikofaktor ist in dieser Kategorie schon mehr als 36-fach erhöht.

Andererseits kommen wir über die in der multivariaten Analyse gewonnenen Relativen Risikofaktoren der unabhängigen Parameter Patientenalter, pT-Stadium und Gleason Score zu selben Ergebnissen. Dies bedeutet, dass auch auf diesem Wege eine einfache Risikostratifizierung vorgenommen, und somit die teure, arbeits- und zeitintensive Bestimmung des Karzinomvolumens umgangen werden kann.

Die Tauglichkeit einer solchen Risikostratifizierung in der täglichen Routine, und die Konkurrenzfähigkeit mit anderen bereits bestehenden Nomogrammen zur Vorhersage eines PSA-Progresses, muss jedoch erst in weiteren Studien geprüft werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Seit den Ausführungen von McNeal über das Prostatakarzinomvolumen und dessen prognostische Potenz nach radikaler Prostatektomie gab es immer wieder Diskussionen über die Relevanz der Karzinomvolumenbestimmung.

Dabei wurden zahlreiche Methoden zur Tumolvolumenbestimmung beschrieben, wobei die für die vorliegende Arbeit benutzte Methode entsprechend dem Stanford-Protoll zwar kosten-, zeit- und arbeitsintensiv ist, aber hinsichtlich der Messgenauigkeit und auch im Hinblick auf die vorliegende Fragestellung die wohl beste Methode darzustellen scheint.

Es herrscht wohl Einigkeit darüber, dass das Karzinomvolumen mit bestimmten ungünstigen Prognosefaktoren korreliert. Dies wird auch in den vorliegenden Analysen bestätigt. So zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Tumolvolumen und den Faktoren PSA-Progress, N-Status, R-Status, Samenblasenbefall, pT-Stadium, Grading nach der WHO und nach Gleason. Da alle diese Parameter mehr oder weniger stark interkorrelieren, untersuchten wir, ob das Karzinomvolumen als eigenständiger Prognosefaktor angesehen werden kann. In der dabei durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich eindeutig, dass die prognostische Potenz des Karzinomvolumens hinsichtlich eines PSA-Progresses den gängigen Prognosefaktoren unterlegen ist, und somit das Tumolvolumen keinen unabhängigen Progressparameter darstellt. Als unabhängige Faktoren bestätigten sich das Patientenalter, das pT-Stadium, der Gleason Score und, mit schwächerer Potenz, auch der R-Status.

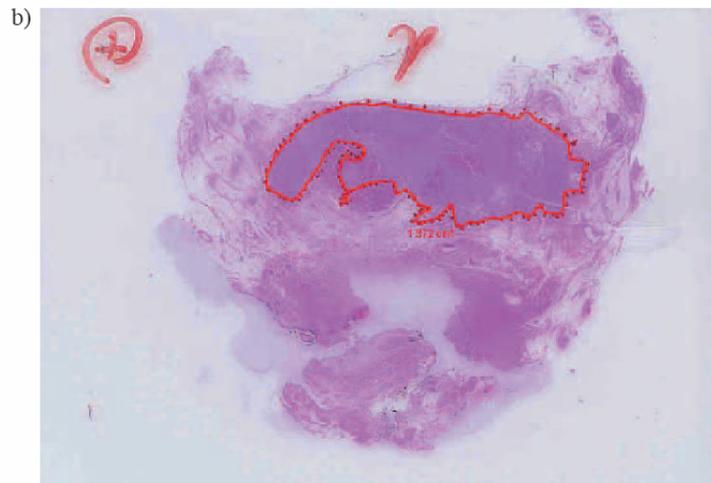
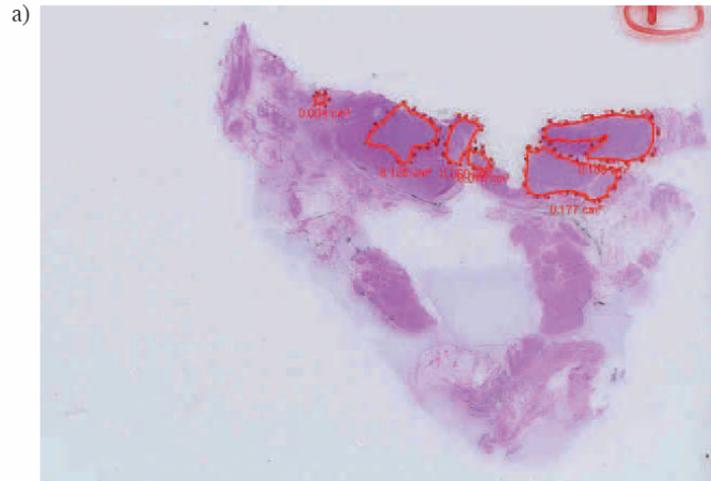
Obwohl das Prostatakarzinomvolumen keinen unabhängigen Prognoseparameter darzustellen scheint, kann es doch als Grundlage eines prognostischen Risikoklassifikationssystems dienen. Bei der von uns durchgeführten Risikoklassifizierung ergab sich für Patienten mit einem Karzinomvolumen von $<2\text{cm}^3$ ein niedriges, mit einem Volumen zwischen 2 und 4cm^3 ein intermediäres, und ab einem Tumolvolumen von 4cm^3 ein hohes Progressrisiko. Eine solche Stratifizierung kann allerdings auch einfach anhand der relativen Risikofaktoren der unabhängigen Parameter aus der Multivariaten Analyse durchgeführt werden, so dass auch hier die Volumenbestimmung überflüssig ist.

Vorliegende Arbeit ist ein wichtiger Beleg, dass die Bestimmung des Tumolvolumens als prognostischer Parameter keine zusätzlichen Informationen hinsichtlich eines PSA-Progresses liefert, und somit nicht routinemäßig durchgeführt werden muss.

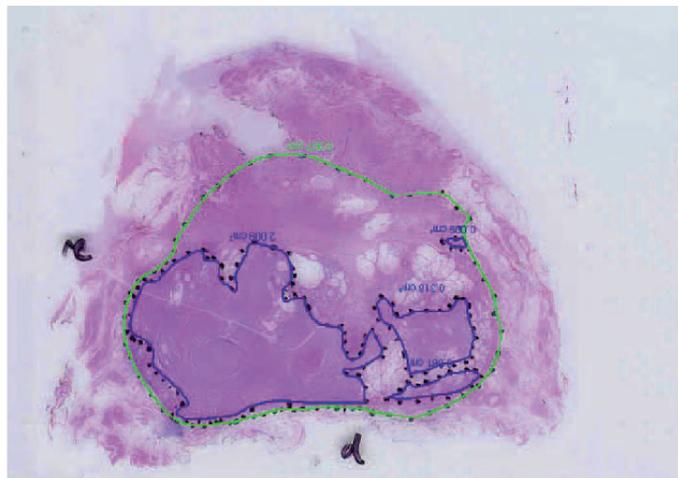
F. BILDANHANG

Abb. 23 a–1: Beispiel eines nach dem Stanford-Protokoll aufgearbeiteten Prostatektomiepräparates. Großes, schlecht differenziertes, multifokal wachsendes Adenokarzinom der peripheren Zone, pT 4, N0, M0, G3, Gleason Score 8 (4+4).

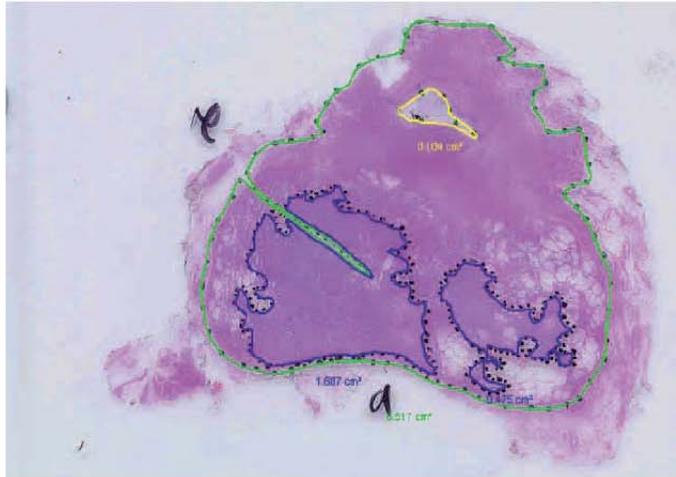
a – b: Infiltration des Blasenhalses



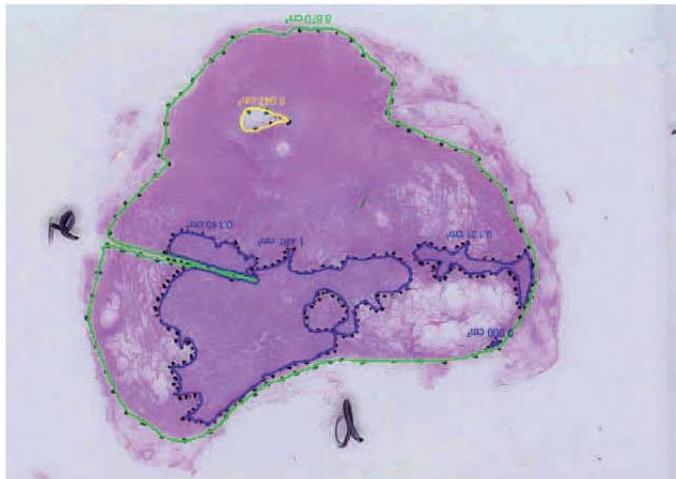
c – f: multifokale Infiltration beider c)
Lappen in den basalen und mittlere
Schnittlamellen



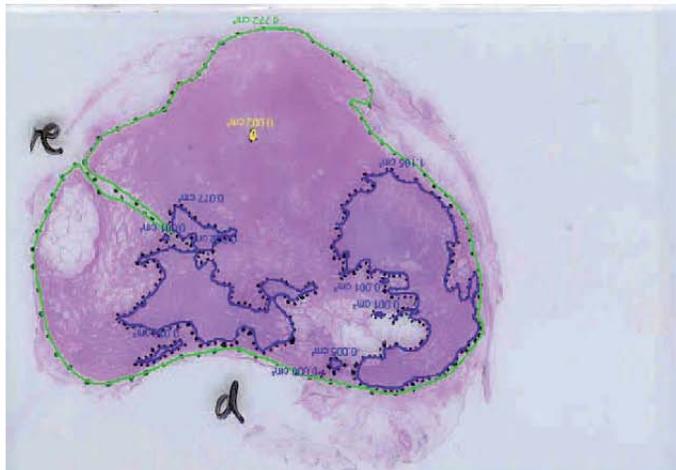
d)



e)

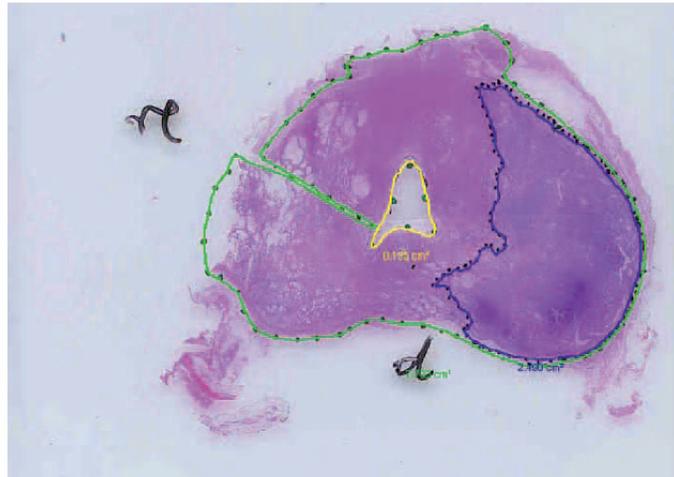


f)

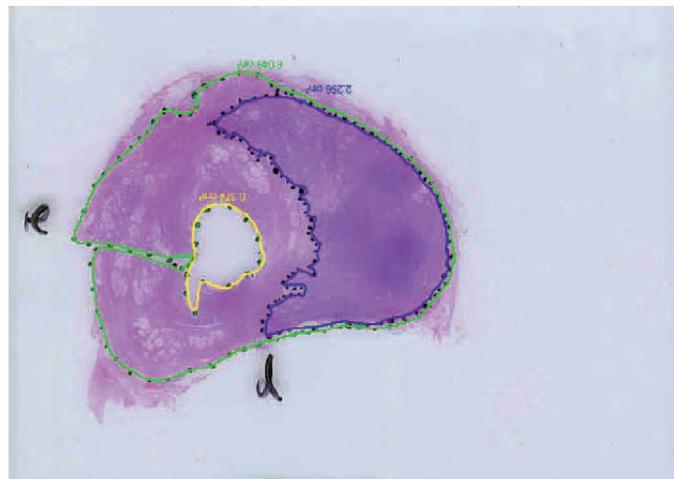


g – h: größter Tumorfokus im linken
Seitenlappen

g)

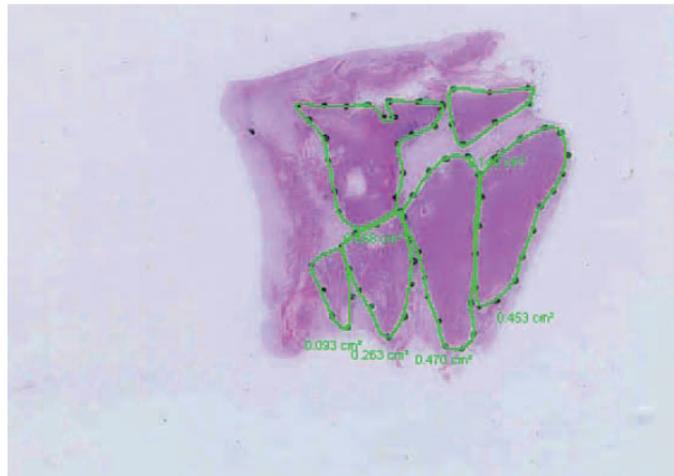


h)

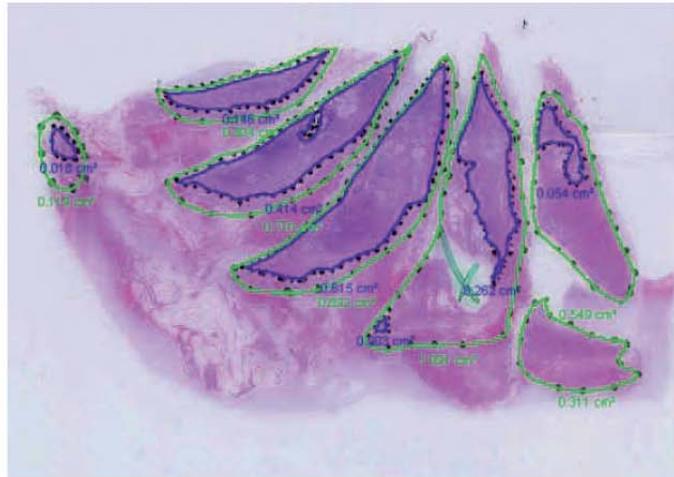


i – j: ausgeprägter Karzinombefall
apikal li.

i)

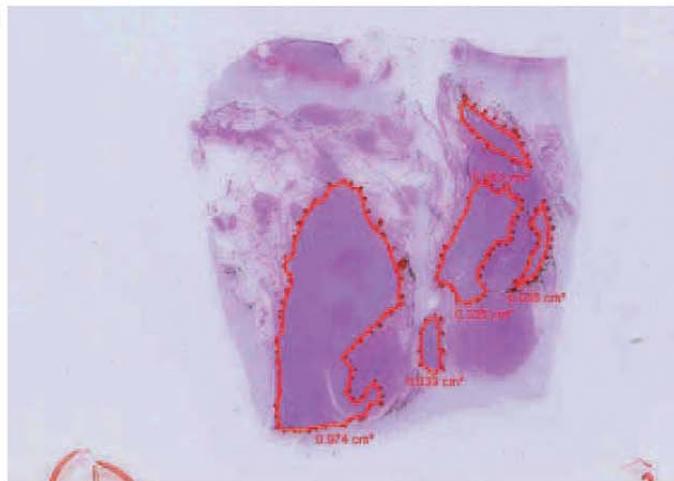


j)



k - 1: Samenblaseninfiltration bds.

k)



l)



G. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1: Klassifizierung des Adenokarzinoms der Prostata nach Dhom (1981)
- Tab. 2: WHO-Differenzierungsgrade nach der UICC
- Tab. 3: Grading nach Gleason
- Tab. 4: Grading nach dem Pathologisch-Urologischen Arbeitskreis „Prostatakarzinom“
- Tab. 5: Vergleich verschiedener Gradingssysteme und deren Prognose
- Tab. 6: Tumoreinteilung nach dem TNM-System (UICC 1997)
- Tab. 7: Altersabhängige Serum-PSA-Grenzwerte
- Tab. 8: Reihenfolge der einzelnen Dehydrierungsschritte
- Tab. 9: Zusammenfassung aller erhobenen Parameter
- Tab. 10: Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt in Jahren
- Tab. 11: PC-Vol.Gesamt, PC-Vol.intra. und PC-Vol.extra. in cm³
- Tab. 12: Darstellung des Tumorumens (in cm³) bezüglich dem pT-Stadium
- Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Samenblaseninfiltration (SB.-infil.)
- Tab. 14: Darstellung des Tumorumens (in cm³) bezüglich der Samenblaseninfiltration
- Tab. 15: Intravesikales Karzinomvolumen (PC-Vol.SB.) in cm³
- Tab. 16: Häufigkeitsverteilung negativer und positiver Absetzungsränder (R - Status)
- Tab. 17: Darstellung des Tumorumens (in cm³) bezüglich der R-Situation (R0-/R1-Status)
- Tab. 18: Häufigkeitsverteilung des pN-Stadiums (5. Auflage der UICC 1997)
- Tab. 19: Darstellung des Tumorumens (in cm³) bezüglich dem pN-Stadium (pN0- / pN1-Stadium)
- Tab. 20: Darstellung des Tumorumens (in cm³) bezüglich dem histopathologischen Grading
- Tab. 21: Häufigkeitsverteilung verschiedener kategorisierter Malignitätsgrade nach Gleason
- Tab. 22: Darstellung des Tumorumens (in cm³) bezüglich dem Grading nach Gleason
- Tab. 23: Postoperativer Beobachtungszeitraum in Monaten
- Tab. 24: Häufigkeitsverteilung der „PSA-Rezidive“ (>5ng/ml)
- Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive
- Tab. 26: Häufigkeitsverteilung der Metastasierung
- Tab. 27: Häufigkeitsverteilung lebender und verstorbener Patienten zum Zeitpunkt des Follow-Up

- Tab. 28: Vierfeldertafel mit dazugehöriger Formel zur Berechnung des „Relativen-Risiko-Faktors“
- Tab. 29: Cut - Off des Karzinomvolumens bezüglich extraprostatischer Ausbreitung
- Tab. 30: Häufigkeitsverteilung kategorisierter pT-Stadien in den Gruppen „PC-Vol. $\geq 3,4\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 3,4\text{cm}^3$ “
- Tab. 31: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich des Samenblasenbefalles
- Tab. 32: Häufigkeitsverteilung des Samenblasenbefalls in den Gruppen „PC-Vol. $\geq 3,7\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 3,7\text{cm}^3$ “
- Tab. 33: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich der Lymphknotenmetastasierung
- Tab. 34: Häufigkeitsverteilung karzinomatösen Lymphknotenbefalls der Gruppen „PC-Vol. $\geq 4,5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 4,5\text{cm}^3$ “
- Tab. 35: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich eines positiven R-Status
- Tab. 36: Häufigkeitsverteilung des R-Status in den Gruppen „PC-Vol. $\geq 4,1\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 4,1\text{cm}^3$ “
- Tab. 37: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich eines ungünstigen Malignitätsgrades (G3/G4)
- Tab. 38: Häufigkeitsverteilung kategorisierter Malignitätsgrade bezüglich der Gruppen „PC-Vol. $\geq 3,4\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 3,4\text{cm}^3$ “
- Tab. 39: Cut-Off des Karzinomvolumens bezüglich eines ungünstigen Gleason Scores (> 6)
- Tab. 40: Häufigkeitsverteilung kategorisierter Gleason Scores bezüglich der Gruppen „PC-Vol. $\geq 2,0\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $< 2,0\text{cm}^3$ “
- Tab. 41: Cox-Regression: Auswertung der Fallverarbeitung
- Tab. 42: Cox - Regression: Häufigkeitsverteilung innerhalb der Kovariatenkategorien
- Tab. 43: Multivariate Analyse: Cox-Regression
- Tab. 44: 5JÜR und Relatives Risiko der Kategorien „PC-Vol. $< 2\text{cm}^3$ “, „PC-Vol.2-4 cm^3 “ und „PC-Vol. $> 4\text{cm}^3$ “
- Tab. 45: 5JÜR und Median des Karzinomvolumens der Kategorien „RF 1-6“, „RF 8-30“ und „RF 36-50“
- Tab. 46: Übersicht der verschiedene Karzinomvolumenbestimmungsmethoden
- Tab. 47: Übersicht verschiedener verwendeter Schrumpfungsfaktoren und Schichtdicken

H. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1: Zonaler Aufbau der Prostata nach Mc Neal
- Abb. 2: Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms
- Abb. 3: Häufigkeitsverteilung des Patientenalters in Jahrzehnten
- Abb. 4: Häufigkeitsverteilung des Klinischen T-Stadiums
- Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums
- Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade
- Abb. 7: Beispiel einer ROC-Kurve
- Abb. 8: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und pT-Stadium ($\leq 2b / > 2b$)
- Abb. 9: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und Samenblasenbefall (SB.-infil. (pT3b) / keine SB.-infil.)
- Abb. 10: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und pN-Stadium (pN1 / pN0)
- Abb. 11: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und R-Status (R1 / R0)
- Abb. 12: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und postoperativem Grading (G1,G2 / G3,G4)
- Abb. 13: ROC-Analyse zu Karzinomvolumen und Gleason Score ($\leq 6 / > 6$)
- Abb. 14: PSA-rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol. $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “
- Abb. 15: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol. $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “
- Abb. 16: Fernmetastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol. $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “
- Abb. 17: Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol. $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “
- Abb. 18: PC-abhängige Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Kategorien „PC-Vol. $<5\text{cm}^3$ “ und „PC-Vol. $\geq 5\text{cm}^3$ “
- Abb. 19: Zusammenfassung der Cut-Off-Wert Bestimmung
- Abb. 20: PSA-rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Kategorien „PC-Vol. $<2\text{cm}^3$ “, „PC-Vol.2-4cm³“ und „PC-Vol. $>4\text{cm}^3$ “
- Abb. 21: PSA-frezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Kategorien „RF 1-6“, „RF 8-30“ und „RF 36-50“

Abb. 22: Niedriges, intermediäres und hohes PSA-Progress-Risiko

Abb. 23 a-l: Beispiel eines nach dem Stanford-Protokoll aufgearbeiteten Prostatektomiepräparates

I. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Babaian** R.J., Mettlin C., Kane R., Murphy G.P., Lee F., Drago J.R., Chesley A.
The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.
Cancer 69 (1992); 1195-1200
2. **Babaian** R.J., Troncoso P., Steelhammer L.C., Lloreta-Trull J., Ramirez E.I.
Tumor volume and prostate specific antigen: Implications for early detection and defining a window of curability.
J Urol 154 (1995); 1808-1812
3. **Bai** X.Z., Masters J.R.W., O'Donoghue N., Kirby R., Pan L.X., Young M., Stafford M., Parkinson M.C.
Prognostic markers in clinically localised prostate cancer.
Int J Oncol 14 (1999); 785-791
4. **Bauer** J.J., Connelly R.R., Sesterhenn I.A.
Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk for prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy.
Cancer 79 (1997); 952-962
5. **Bauer** J.J., Connelly R.R., Sesterhenn I.A.
Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer.
J Urol. 159 (1998); 929-933
6. **Binks** S., Clelland C.A., Layton C.
A comparison of pathological methods of measuring lung cancer volume.
J Clin Pathol 49 (1996); 654-656

7. **Blackwell K.L.**, Bostwick D.G., Myers R.P., Zincke H., Oesterling J.E.
Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: The influence of prostate specific antigen cancer density.
J Urol 151 (1994); 1565-1570
8. **Breul F.**, Zimmermann P., Paul R.
Manual Prostatakarzinom
Zuckschwerdt Verlag München, 2003, 1-3
9. **Bucher O.**, Wartenberg H.
Männliche Geschlechtsorgane, Prostata
In „Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen“, Bucher O., Wartenberg H.
Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Toronto, 1992, 11. Auflage, 513-515
10. **Cantrell B.B.**, DeKlerk D.P., Eggleston J.C., Boitnott J.K., Walsh P.C.
Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade.
J Urol 125 (1981); 516-520
11. **Carter B.S.**, Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Walsh P.C.
Mendelian inheritance of familial prostate cancer.
Proc Natl Acad Sci USA 89 (1992); 3367-71
12. **Carvalho G.F.**, Humphrey P.A., Thorson P., Yan Y., Ramos C.G., Catalona W.J.
Visual estimate of percentage of Carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy.
Cancer 89 (2000); 1308-1314
13. **Catalona W.J.**, Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Coplen D.E., Yuan J.J., Petros J.A., Andriole G.L.
Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.
N Engl J Med 324 (1991); 1156-1161

14. **Cheng L.**, Darson M.F., Bergstralh E.J., Slezak J., Myers R.P., Bostwick D.G.
Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma.
Cancer 86 (1999); 1775-1782
15. **Christensen W.N.**, Partin A.W., Walsh P.C., Epstein J.I.
Pathologic findings in clinical stage A2 prostate cancer – Relation of tumor volume, grade, and location to pathologic stage.
Cancer 65 (1990); 1021-1027
16. **Cupp M.R.**, Bostwick D.G., Myers R.P., Oesterling J.E.
The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis.
J Urol 153 (1995); 1543-1548
17. **D`Amico A.**, Chang H., Holupka E., Renshaw A., Desjarden A., Chen M., Loughlin K.R., Richie J.P.
Calculated prostate cancer volume: The optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage.
Urology 49 (1997); 385-391
18. **D`Amico A.**, Propert K.J.
Prostate cancer volume adds significantly to prostate-specific antigen in the prediction of early biochemical failure after external beam radiation therapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 35 (1996); 273-279
19. **D`Amico A.**, Whittington R., Kaplan I., Beard C., Schultz D., Malkowicz S.B., Wein A., Tomaszewski J.E., Coleman C.N.
Calculated prostate carcinoma volume: The optimal predictor of 3-year prostate specific antigen (PSA) failure free survival after surgery or radiation therapy of patients with pretreatment PSA levels of 4-20 nanograms per milliliter.
Cancer 82 (1998); 334-41

20. **D'Amico A.**, Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Kaplan I., Beard C., Tomaszewski J.E., Renshaw A.A., Loughlin K.R., Richie J.P., Wein A.
Calculated prostate cancer volume greater than 4.0cm³ identifies patients with localized prostate cancer who have a poor prognosis following radical prostatectomy or external beam radiation therapy.
J. Clin. Oncol. 16 (1998); 3094-3100
21. **D'Amico A.V.**, Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Tomaszewski J.E., Wein A.
Prostate-specific antigen failure despite pathologically organ-confined and margin-negative prostate cancer: the basis for an adjuvant therapy trial.
J Clin Oncol 15 (1997); 1465-1469
22. **D'Amico A. V.**, Whittington R., Malkowicz S. B., Schultz D., Tomaszewski J. E., Wein A.
A prostate gland volume of more than 75cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer.
Urology 52 (1998); 631-636
23. **Denis L.J.**, Murphey G.P., Schroder F.H.
Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer.
Cancer 75 (1995); 1187-1207
24. **Dhom G.**
Pathologie des Prostatakarzinoms.
Verh Dtsch Ges Urol 32 (1981); 9-16
25. **Djavan B.**, Susani M., Bursa B., Basharkhak A., Simak R., Marberger M.
Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical Prostatectomy specimen.
Tech Urol. 5 (1999); 139-142

26. **Dörner K.**
Hormone
In „Klinische Chemie und Hämatologie“
Enke Verlag, Stuttgart, 1999,189-222
27. **Epstein J.I., Carmichael M., Partin A.W., Walsh P.C.**
Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy ? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup.
J Urol 149 (1993); 1478-1481
28. **Epstein J.I., Carmichael M., Walsh P.C.**
Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: Definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis.
J Urol 149 (1993); 1040-1045
29. **Epstein J.I., Partin A.W., Sauvageot J., Walsh P.C.**
Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up.
Am J Surg Pathol. 20 (1996); 286-292
30. **Frauscher F., Klauser A., Berger A.P., Halpern E.J., Feuchtner G., Koppelstaetter F., Pallwein L., Pinggera G.M., Weirich H., Horninger W., Bartsch G., zur Nedden D.**
Sonographie des Prostatakarzinoms – Derzeitiger Stand und Zukunftsperspektiven.
Radiologie 43 (2003); 455-463
31. **Freiha F.S.**
Selection criteria for radical prostatectomy based on morphometric studies.
In “ NIH Consensus Development Conference on Management of Clinically Localized Prostate Cancer”
Programm und Abstract, 1987, Seite 73

32. **Goshing J.A., Dixon J.S.**
Applied Anatomy of the Urinary Tract, The Prostate Gland
In "Comprehensive Urology", Weiss R., George N., Reilly P.,
Mosby-Verlag, London-Edinburgh-New-York-Philadelphia-St.Louis-Sydney-Toronto,
2001, 1. Auflage, 39-41
33. **Greene D.R., Egawa S., Neerhut G., Flanagan W., Wheeler T.M., Scardino P.T.**
The distribution of residual cancer in radical prostatectomy specimens in stage A
prostate cancer.
J Urol 145 (1991); 324-329
34. **Häggman M., Nybacka O., Nordin B., Busch C.**
Standardized in vitro mapping with multiple core biopsies of total prostatectomy
specimens: localization and prediction of tumour volume and grade.
British J of Urology 74 (1994); 617-625
35. **Haese A., Graefen M., Palisaar J., Huland E., Huland H.**
Serummarker in der Früherkennung und dem Staging des Prostatakarzinoms.
Urologe [A] 42 (2003); 1172-1187
36. **Hanley J.A., Mc Neil B.J.**
The meaning and use of the area under an ROC curve
Radiology 143 (1982); 129-133
37. **Harms V.**
Analyse von Überlebenszeiten
In „Biomathematik, Statistik und Dokumentation“, Harms V.
Harms Verlag, Kiel, 1998, 7. Auflage, 216-221
38. **Healy B.**
From the National Institutes of Health: Does vasectomy cause prostate cancer?
JAMA 269 (1993); 2620

39. **Heuck A.**, Scheidler J., Sommer B., Graser A., Müller-Lisse U.G., Maßmann J.
MR – Tomographie des Prostatakarzinoms.
Radiologe 43 (2003) ; 464-473
40. **Hofstetter A.**, Zaak D.
Therapie des Prostatakarzinoms
In „Prostatakarzinom – Fortschritte in Diagnostik und Therapie“, Hofstetter A.
Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft, München, 2004, 51-72
41. **Holstein AF**
Die männlichen Geschlechtsorgane.
In „Benninghoff Anatomie“
Fleischhauer K., Staubesand J., Zencker W.
Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1985, 14. Auflage, 493-497
42. **Horninger W.**, Berger A.P., Rogatsch H., Gschwendtner A., Steiner H., Niescher M.,
Klocker H., Bartsch G.
Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels.
Prostate 58 (2004); 232-237
43. http://www.krebsinfo.de/ki/epidaten/Inz_Mort1.html
44. <http://www.medac.de/patient/fachbereiche/urologie/indikationen/prostatakarzinom>.
45. **Humphrey P.A.**
Complete histologic serial sectioning of a prostate gland with adenocarcinoma.
Am J Surg Pathol 17 (1993); 468-472
46. **Humphrey P.A.**, Keetch D.W., Smith D.S., Shepherd D.L., Catalon W.J.
Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected
via serum prostate-specific antigen based screening.
J Urol 155 (1996); 816-820

47. **Humphrey P.A., Vollmer R.T.**
Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: Application of a grid method to prostatectomy specimens.
Hum Pathol 21 (1990); 799-804
48. **Humphrey P.A., Vollmer R.T.**
Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues.
Mod Pathol 10 (1997); 326-333
49. **Humphrey P.A., Walther P.J., Currin S.M., Vollmer R.T.**
Histologic grade, DNA ploidy, and intraglandular tumor extent as indicators of tumor progression of clinical stage B prostatic carcinoma.
Am J Surg Pathol 15 (1991); 1165-1170
50. **Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M.**
Cancer Statistic 2003
CA Cancer J Clin 53 (2003); 5-26
51. **John E.M., Whittmore A.S., Wu A.H.**
Vasectomy and prostate cancer: Results from a multethnic case control study.
J. Natl Cancer Inst 87 (1995); 662-669
52. **Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T.**
Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer.
J Clin Oncol 17 (1999);1499-1507
53. **Kikuchi E., Scardino P.T., Wheeler T.M., Slawin K.M., Ohori M.**
Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer?
J Urol 172 (2004); 508-511

54. **Lander S.**, Forster G., Praetorius G.-M.
Intra- und postoperative Komplikationen bei 1200 radikalen Prostatektomien.
Akt. Urol. 28 (1997); 207-211
55. **Landis S.H.**, Murray T., Bolden S.
Cancer Statistics 1998
CA Cancer J Clin 48 (1998); 6-29
56. **Lee N.**, Fawaaz R., Olsson C.A.
Which patients with a newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan?
An analysis based on 631 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (2000); 1443-1446
57. **Lerner S.E.**, Blute M.L., Bergstralh E.J., Bostwick D.G., Eickholt J.T., Zincke H.
Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy.
J Urol. 156 (1996); 137-143
58. **Lippert H.**
Männliche Geschlechtsorgane, Vorsteherdrüse (Prostata)
In „Lehrbuch Anatomie“, Lippert H.
Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1996, 4. Auflage, 422-425
59. **Malavaud B.**, Game X., Villers A., Mouzin M., Mazerolles C., Rischmann P., Sarramon J.P.
Secondary biological recurrence after radical prostatectomy: multivariate analysis of prognostic clinical, biological and histologic factors.
Prog Urol 11 (2001); 277-282
60. **Manoharan M.**, Civantos F., Kim S., Gomez P., Soloway M.S.
Visual estimate of percent of carcinoma predicts recurrence after radical prostatectomy.
J Urol 170 (2003); 1194-1198

61. **Massmann J.**, Praetorius G.M., Mayr B., Altwein J.
Kritischer Kommentar zu S. Hailemariam, S. Hawelski, F. Trinkler, D.S. Engeler und Th. Hardmeier:
Pathologisch-anatomische Untersuchung von Prostatovesikulektomie-präparaten beim Prostatakarzinom.
Pathologie 17 (1996); 227-230
62. **McNeal J.E.**
Origin and development of carcinoma in the prostate.
Cancer 23 (1969); 24-34
63. **McNeal J.E.**
Letters to the Editor: Prostate Cancer Volume
Am. J. Surg. Pathol. 21 (1997); 1392-1393
64. **McNeal J.E.**
Cancer Volume and Site of Origin of Adenocarcinoma in the Prostate: Relationship to Local and Distant Spread.
Hum Pathol 23 (1992); 258-266
65. **McNeal J.E.**, Arnauld A., Villers A., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.
Capsular penetration in prostate cancer: Significance for natural history and treatment.
Am J Surg Pathol 14 (1990); 240-247
66. **McNeal J.E.**, Haillet O.
Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume.
The Prostate 49 (2001);48-57
67. **McNeal J.E.**, Kindrachuk R.A., Freiha F.S.
Patterns of progression in prostate cancer.
Lancet 1 (1986); 60-63

68. **McNeal J.E.**, Price H.M., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.
Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance.
J Urol 139 (1988); 61-65
69. **McNeal J.E.**, Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.
Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: Correlation with histologic pattern and direction of spread.
Am J Surg Pathol 12 (1988); 897-906
70. **McNeal J.E.**, Villers A., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.
Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate.
Cancer 66 (1990); 1225-1233
71. **Mersdorf A.**, Kramer W., Jonas D.
Anatomie und Physiologie, Prostata
In „Urologie“, Hautmann R., Huland H.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 2000, 2. Auflage, 18-20
72. **Metz C.E.**
Basic principles of ROC analysis
Seminars in Nuclear Medicine 8 (1978); 283-298
73. **Miller G.J.**, Cygan J.M.
Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration.
J Urol 152 (1994); 1709-1713
74. **Miller K.**, Weißbach L.
Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen.
Urologe [A] 38 (1999); 388-401

75. **Mostofi** F.K., Davis C.J., Sesterehnn I.A.
Pathology of the carcinoma of the prostate.
Cancer 70 (1992); 235-253
76. **Müller-Lisse** U.L., Hofstetter A.
Urologische Diagnostik des Prostatakarzinoms
Der Radiologe 43 (2003); 432-440
77. **Noguchi** M., Stamey T.A., McNeal J.E., Yemoto C.E.M.
Assessment of morphometric measurements of prostate carcinoma volume.
Cancer 89 (2000); 1056-64
78. **Noguchi** M., Stamey T.A., McNeal J.E., Nolley R.
Prognostic factors for multifocal cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of
Significance of secondary cancers.
J Urol 170 (2) (2003);459-463
79. **Ohori** M., Wheeler T.M., Kattan W., Goto Y., Scardino P.T.
Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy
specimens.
J Urol. 154 (1995); 1818-1824
80. **Palisaar** J., Eggert T., Graefen M., Haese A., Huland H.
Ultraschallgesteuerte transrektale Prostatastanzbiopsien.
Urologe [A] 42 (2003); 1188-1195
81. **Palisaar** J., Graefen M., Karakiewicz P.I., Hammerer P.G., Huland E., Haese A.,
Fernandez S., Erbersdobler A., Henke R.P., Huland H.
Assessment of clinical and pathological characteristics predisposing to disease
recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined
prostate cancer.
European Urology 41 (2002); 155-161

82. **Parker S.L.**, Davis K.J., Wingo P.A., Ries L.A.G., Heath C.W.
Cancer Statistics by Race and Ethnicity
CA Cancer J Clin 48 (1998); 31-48
83. **Partin A.W.**, Epstein J.I., Cho K.R., Gittelsohn A.M., Walsh P.C.
Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer.
J Urol 141 (1989); 341-345
84. **Partin A.W.**, Mangold L.A., Lamm D.M., Walsh P.C., Epstein J.I., Pearson J.D.
Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium.
Urology 58 (2001); 843-848
85. **Partin A.W.**, Piantadosi S., Marshall F.F.
Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy.
Urology 45 (1995); 831-838
86. **Partin A.W.**, Pound C.R., Clemens J.Q., Epstein J.I., Walsh P.C.
Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years.
Urol Clin North Am 20 (1993); 713-725
87. **Partin A.W.**, Steinberg G.D., Pitcock R.V., Piantadosi S., Coffey D.S., Epstein J.I.
Use of nuclear morphometry, gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease-free survival among patients with prostate cancer.
Cancer 70 (1992); 161-168
88. **Paul R.**, Dettmar P., Breul J.
PIN – Intraepitheliale Neoplasie der Prostata, eine obligate Präkanzerose des Prostatakarzinoms mit therapeutischer Konsequenz ?
Aktuelle Onkologie 113 (2001); 125-133

89. **Pisansky** T.M., Kahn M.J., Bostwick D.G.
An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate.
Cancer 79 (1997); 2154-2161
90. **Polaschik** T.J., Oesterling J.E., Partin A.W.
Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going.
J Urol 162 (1999); 293-306
91. **Rashid** M., Wojno K.J., Marcovich R., Rubin M., Montie J.E., Sanda M.G.
Maximum tumor dimension provides a clinically useful and independently significant measure for predicting PSA-free survival following radical prostatectomy.
J Urol 161 (1999); 241
92. **Renshaw** A.A., Chang H., D’Amico A.V.
Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice.
Am J Clin Pathol 107 (1997); 704-708
93. **Renshaw** A.A., Richi J.P., Loughlin K.R., Jiroutek M., Chung A., D’Amico A.V.
The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens.
Cancer 83 (1998); 48-52
94. **Rohen** W., Lütjen-Drecoll E.
Fortpflanzungsorgane (Reproduktionssystem)
In: „Funktionelle Histologie“
Rohen W., Lütjen-Drecoll E.
Schattauer-Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2000, 4. Auflage, 363-365

95. **Ruijter** E.T., van de Kaa C.A., Schalken J.A., Debruyne F.M., Ruiter D.J.
Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications.
J Pathol. 180 (1996); 295-299
96. **Salomon** L., Levrel O., Anastasiadis A.G., Irani J., De La Taille A., Saint F., Vordos D., Cicco A., Hoznek A., Chopin D., Abbou C.C.
Prognostic significance of Tumor Volume after Radical Prostatectomy: A Multivariate Analysis of Pathological Prognostic Factors
European Urology 43 (2003); 39-44
97. **Sakr** W.A., Grignon D.J., Crissmann J.D. et al
High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases.
In Vivo 8 (1994); 439-443
98. **Schmid** H.P., McNeal J.E.
An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer.
Am J Surg Pathol 16 (1992); 184-191
99. **Schned** A.R., Wheeler K.J., Hodorowski C.A., Heaney J.A., Ernstoff M.S., Amdur R.J., Harris R.D.
Tissue-shrinkage Correction Factor in the Calculation of Prostate Cancer Volume.
Am J Surg Pathol 20 (1996); 1501-1506
100. **Sofer** M., Savoie M., Kimm S.S., Civantos F., Soloway M.S.
Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion.
J Urol. 169 (2003); 153-156

101. **Soh S.**, Kattan W., Berkman S., Wheeler T.M., Scardino P.T.
Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy ?
J Urol. 157 (1997); 2212-2218
102. **Stamey T.A.**, Donaldson A.N., Yemoto C.E., McNeal J.E., Sözen S., Gill H.
Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes.
J. Urol. 60 (1998); 2412-2417
103. **Stamey T.A.**, Freiha F.S., McNeal J.E., Redwine E.A., Whittemore A.S.
Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer.
Cancer 71 (1993); 933-938
104. **Stamey T.A.**, McNeal J.E., Freiha F.S., Redwine E.A.
Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies.
J Urol 139 (1988); 1235-1241
105. **Stamey T.A.**, McNeal J.E., Yemoto C.M., Sigal B.M., Johnstone I.M.
Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer.
JAMA 281 (1999); 1395-1400
106. **Stamey T.A.**, Sözen T.S., Yemoto C.M., McNeal J.E.
Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups.
J Urol 159 (1998); 2009-2012
107. **Stephenson R.A.**, Smart C.R., Mineau G.P., James B.C., Janerich D.T., Dibble R.L.
The fall in incidence of prostate carcinoma. On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence – data from the Utha Cancer Registry.
Cancer 77 (1996); 1342

108. **Tannenbaum M.**
Histologic grading and staging of prostatic carcinoma.
In "Urologic Pathology: The Prostate", Gleason D.F.
Lea & Febiger, Philadelphia, 1977, 171-198
109. **Vesalainen S., Lipponen P., Talja M., Kasurinen J., Syrjanen K.**
Nuclear morphometry is of independent prognostic value only in T1 prostatic adenocarcinomas.
Prostate 27 (1995); 110-117
110. **Walsh P.C., Worthington J. F., Deutsche Bearbeitung: Wolff J. M., Marx F. J., Weißbach L.**
Die Prostata
In „Prostatakrebs“
Zuckschwerdt Verlag, München-Bern-Wien-New-York, 2000, 8-13 und 25-26
111. **Weiß C.**
Bivariate Datenbeschreibung, Die Kontingenztafel
In „Basiswissen Medizinische Statistik“, Weiß C.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 2001, 2. Auflage, 69-70, 277-283
112. **Wheeler T.M., Dillioglulil Ö., Kattan M.W., Aprakawa A., Soh S., Suyama K., Otori M., Scardino P.T.**
Clinical and Pathological Significance of the Level and Extent of Capsular Invasion in Clinical Stage T1-2 Prostate Cancer
Human Pathology 29 (1998); 856-863
113. **Wolf C.M.**
An investigation of the familiar aspects of carcinoma of the prostate.
Cancer 13 (1960); 739-743

114. **Young R., Srigley J., Amin M., Ulbright T., Cubilla A.**
Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis, The normal prostate gland: Classification of Tumors and Tumor-like Lesions
In "Atlas of Tumor Pathology", Young R., Srigley J., Amin M., Ulbright T., Cubilla A
AFIP, Washington D.C., 2000, 1-25

J. DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. habil. Roger Paul, leitender Oberarzt der Urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar in München, für die Überlassung des interessanten Themas und sein in mich gesetztes Vertrauen bei der Bearbeitung.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. habil. Jörg Maßmann für die Bereitstellung seiner aufgearbeiteten Prostatektomiepräparate, und die stets wohlwollende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Praetorius, Chefarzt der Urologischen Klinik Planegg, für die Überlassung der klinikinternen Patientenakten bedanken.

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

Des weiteren geht mein Dank an das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München für die freundliche Beratung bei der Verfassung der Statistik.