

5. Diskussion

Verfolgt man die nationalen und internationalen Veröffentlichungen zum Thema Prostatakarzinom, wird das zunehmende Interesse an dieser Thematik deutlich. Eine aktuelle Recherche zu dieser Fragestellung ergibt nahezu 50000 Einträge in der Datenbank der National Library of Medicine.

Die aktuelle Diskussion um das Thema Früherkennung des Prostatakarzinoms lässt erkennen, dass vor allem in der Bevölkerung, aber auch in Fachkreisen große Verunsicherung beim Umgang mit dieser Problematik besteht (Ruoppolo 2005).

Die historische Entwicklung der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms unterstreicht diese Schwierigkeiten in besonderer Weise. Gab es noch vor 20 Jahren nur selten die Möglichkeit zur Durchführung einer kurativen Therapie, haben sich die Bedingungen im weiteren zeitlichen Verlauf diesbezüglich deutlich verändert. Der Anteil der potentiell heilbaren Karzinome ist durch die rechtzeitige Durchführung der erforderlichen Diagnostik deutlich angestiegen. Vor allem die Einführung des PSA-Testes hat diesen Bereich nachhaltig verändert (Merrill 2001). Gleichzeitig konnten therapeutische Standards erarbeitet und zunehmend etabliert werden, die mit einer hohen technischen und onkologischen Sicherheit verbunden sind (Roy, Servois et al. 2006).

Die radikale Prostatektomie ist als Standardverfahren integraler Bestandteil der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Auf der Grundlage fundierter Langzeiterfahrungen konnte hierbei ein hohes Maß an onkologischer und technischer Sicherheit erreicht werden (Schumacher, Thalmann et al. 2006). Alternative Behandlungskonzepte ergeben sich durch die Anwendungen der Strahlentherapie (Sooriakumaran, Khaksar et al. 2006).

Allerdings spielen in der aktuellen Diskussion auch vor allem jene Fragen eine Rolle, die gegenwärtig noch nicht endgültig bzw. mit ausreichend hoher Sicherheit beantwortet werden können.

Es existieren keine allgemein gültigen Kriterien, nach denen eine gezielte Selektion jener Patienten erfolgen kann, die von einer definitiven Therapie des Prostatakarzinoms auch tatsächlich profitieren würden. Hierbei spielen einerseits Überlegungen zum natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms eine wesentliche Rolle (Gann and Han

2005). Die Frage, welcher Patient mit einem Prostatakarzinom auch behandelt werden sollte, kann derzeit nicht definitiv beantwortet werden (Moul and Saad 2005).

Andererseits ergeben sich bei der Beurteilung vorliegender Befunde immer wieder Unsicherheiten im Hinblick auf die Einschätzung, ob ein Patient von einer lokalen kurativen Therapie profitieren würde. Diese Frage wird in zunehmender Weise auch unter dem Aspekt der patientenbezogenen Lebensqualität diskutiert.

Trotz der erfolgreichen Entwicklung bei der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms im Hinblick auf die onkologischen und operationsbezogenen Ergebnisse besteht eine wesentliche Aufgabe der Urologen dementsprechend darin, die Qualität der prätherapeutischen Diagnostik weiter zu erhöhen. Insbesondere müssen dabei jene Faktoren berücksichtigt werden, die eine noch genauere Vorhersage des lokalen und systemischen Tumorstatus möglich machen (Song, Kang et al. 2005).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse der radikalen Prostatektomie bei 427 Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom an den Kliniken Berlin-Friedrichshain und Cottbus in den Jahren 1992 bis 2001 dargestellt. Es sollten insbesondere Zusammenhänge zwischen den präoperativ verfügbaren Parametern einerseits und den histologischen Befunden der Operationspräparate andererseits dargestellt werden.

Anhand der retrospektiven Untersuchung sollte insbesondere die Frage geklärt werden, ob sich anhand der vorliegenden Daten Kriterien ableiten lassen, die eine möglichst exakte Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums auf der Grundlage präoperativer Befunde erlauben. Bei der Bewertung muss aber unbedingt berücksichtigt werden, dass es sich um ein historisches Patientenkollektiv handelt und bestimmte diagnostische bzw. therapeutische Konzepte in der Zwischenzeit einer erheblichen Entwicklung unterzogen wurden.

5.1 Methoden

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 427 Patienten untersucht, welches an zwei urologischen Kliniken im Zeitraum von 1992 bis 2001 wegen eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurde. Als operativer Zugangsweg wurden das retropubisch-aszendierende sowie perineale Verfahren gewählt.

Im Untersuchungszeitraum ergaben sich mehrfache Änderungen der TNM-Klassifikation, so dass diesbezüglich eine Angleichung der histopathologischen Befunde erforderlich war. Als Referenz gilt hierbei die aktuelle Version (6. Auflage der UICC von 2002).

Da beide urologischen Kliniken ein vergleichbares Patientengut hatten und auch Diagnostik und Therapie an übereinstimmenden Leitlinien orientiert waren, lassen sich regionale Unterschiede bei der Studiauswertung vernachlässigen.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden mit Hilfe der logistischen Regression die Zusammenhänge zwischen den vorliegenden präoperativen Parametern sowie den histopathologischen Befunden der Operationspräparate untersucht. Auf der Grundlage dieser Modelle wurden sämtliche Befunde in Form von Korrelationsanalysen einander gegenübergestellt. Der Schwerpunkt lag hierbei in der Darstellung typischer Konstellationen, die in vergleichbarer Form bei der Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse so dargestellt, dass ein Vergleich mit bereits etablierten Prognosemodellen möglich wird.

5.2 Patientenverteilung

Insgesamt wurden die Daten von 427 Patienten untersucht, die zwischen 1992 und 2001 einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag bei durchschnittlich 64 Jahren (minimal 44,8 Jahre, maximal 76,4 Jahre).

Durchschnittlich vergingen 11 Wochen zwischen bioptischer Sicherung der Diagnose und Operation.

Im Rahmen der Datenerfassung wurde eine familiäre Häufung als Hinweis auf eine genetische Disposition bei 6,8 % der Patienten gefunden, wobei dieser Anteil etwas geringer ist, als in der Literatur (9 – 12 %) angegeben wird (Bastacky, Wojno et al. 1995).

Der Anteil der T1c-Karzinome, die also wegen einer PSA-Auffälligkeit bei klinisch nicht tastbarem Tumor diagnostiziert wurden, lag in unserem Patientenkollektiv bei knapp 30 % und damit deutlich niedriger als in aktuellen Untersuchungen. Beispielsweise wird in

den Untersuchungen von Partin et al. ein Anteil von ca. 60 % angegeben (Partin, Mangold et al. 2001).

Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass unsere Patientenerfassung mit Daten aus dem Jahre 1992 begann, und zum damaligen Zeitpunkt eine systematische PSA-gestützte Früherkennung in Deutschland noch nicht stattgefunden hat. Diesbezüglich lässt sich bei der Analyse unserer Daten feststellen, dass der überwiegende Anteil der T1c-Karzinome in den letzten Jahren der Patientenerfassung detektiert wurden. Bei der Sichtung aktueller eigener Ergebnisse setzt sich dieser Trend in vergleichbarer Weise fort.

Der PSA-Wert vor Durchführung der Operation reichte in unserem Patientengut von 0,1 bis 271 ng/ml und lag durchschnittlich bei ca. 14 ng/ml. Der größte Teil der Patienten (48 %, 206 Patienten) hatte hierbei einen PSA zwischen 4 und 10 ng/ml mit einem Median von 8,2 ng/ml und entspricht damit auch den Angaben aus internationalen Veröffentlichungen (Kupelian, Katcher et al. 1996).

Der zusätzliche Nachweis des sog. freien PSA erfolgte bei 55 Patienten. Hierbei konnte bei einem Grenzwert von 20 % eine Sensitivität von ca. 96 % nachgewiesen werden und entspricht damit den Angaben in der Literatur (Lein, Jung et al. 2001)

Die Berechnung des PSA-Prostatavolumen-Quotienten (PSA-Dichte) ergab bei einem Grenzwert von 0,15 ng/ml² keine überzeugenden Ergebnisse und kann damit auch in Übereinstimmung mit Literaturangaben anhand der vorliegenden Daten nicht empfohlen werden (Manseck, Benusch et al. 1997; van der Kwast and Roobol 2006).

Bei allen 427 Patienten erfolgte die histologische Sicherung des Karzinoms im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie. Bei ca. 30 % kam hierbei eine ultraschallgestützte Mehrfachbiopsie mit Entnahme von mindestens 6 Biopsiezylindern zur Anwendung. Dieser geringe Anteil erklärt sich durch die Vorgehensweise zum Zeitpunkt der Untersuchung. Es findet sich daher auch ein insbesondere zu Beginn der Patientenerfassung nachweisbarer deutlicher Anteil von ausschließlich gezielten oder Seitenlappenbiopsien. Diese Vorgehensweise gilt inzwischen als obsolet und spielt daher bei aktuellen Patientenkollektiven keine Rolle mehr (Brossner, Madersbacher et al. 2005).

Bei allen 427 Patienten wurde im Rahmen der pathologischen Befundung der Biopsien und des Prostatektomiepräparates ein Malignitätsgrad (Grading) angegeben. Zusätzlich erfolgte bei einem großen Teil der Fälle die gleichzeitige Angabe des Gleason-Score. Insbesondere in den Anfangsjahren der Patientenerhebung war dieses Vorgehen noch

nicht elementarer Bestandteil der pathologischen Diagnostik und hat sich erst im weiteren zeitlichen Verlauf als diagnostischer Standard weitgehend etabliert. Vergleicht man die Befunde der Stanzbiopsien einerseits sowie der Prostatektomiepräparate andererseits, ergibt sich für den Malignitätsgrad (Grading) eine definitive Übereinstimmung in ca. 75 % der Fälle. Für den Gleason-Score kann eine ± 1 -Korrelation in ca. 86 % der Fälle gefunden werden, was auch den Angaben in der Literatur entspricht (Bostwick 1994; Ruijter, van Leenders et al. 2000).

Insgesamt ergab die pathologische Befundung der Prostatektomiepräparate in annähernd 98 % der Fälle ein Adenokarzinom der Prostata. Zusätzlich wurden 7 neuroendokrine Karzinome und 1 Prostatasarkom diagnostiziert. Diese Angaben zur Verteilung entsprechen somit den typischen Angaben in der Literatur (Helpap 1998). Einer der wesentlichen Faktoren, der die langfristige Prognose eines Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie beeinflusst, ist das pathologische Tumorstadium. Die erste analysierte Prostatektomieserie von Young vor über 80 Jahren ergab bei lediglich 10 % der Patienten ein organbegrenzt Karzinom. Der Vergleich aktueller Ergebnisse mit historischen Patientenkollektiven lässt deutlich erkennen, dass der Anteil der Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom im zeitlichen Verlauf deutlich zugenommen hat. Eine der herausragenden Veröffentlichungen ist die Studie von Partin et al. aus dem Johns-Hopkins-Hospital in Baltimore. Während in der Prostatektomieserie von 1982 bis 1996 der Anteil der organbegrenzten Karzinome noch bei ca. 45 % lag, wurde dieser Anteil für den Zeitraum von 1996 bis 2000 bereits bei über 60 % der operierten Patienten beschrieben (Partin, Kattan et al. 1997; Partin, Mangold et al. 2001).

In unserem Patientenkollektiv konnte in ca. 64 % der Fälle ein lokal begrenztes Karzinom (pT2) nachgewiesen werden. Unter Einschluss der aufgetretenen Lymphknotenmetastasierung ergibt sich für insgesamt 63,5 % der Fälle ein organbegrenztes Karzinom („organ confined“). Der Anteil lokal fortgeschrittener Karzinome (pT3) liegt bei knapp 33 %, wobei in ca. 17 % der Fälle ausschließlich eine Infiltration jenseits der Prostatakapsel vorlag (pT3a). Bei lediglich 2 % der Fälle wurde eine Blasenhalminfiltration diagnostiziert, so dass diese Fälle als pT4 klassifiziert wurden.

Gemessen an den zuvor genannten Daten aus internationalen Veröffentlichungen belegen diese Zahlen in eindeutiger Weise, dass die in unserem Patientengut

angewendeten Kriterien der Patientenselektion bereits ein hohes Maß an diagnostischer Sicherheit repräsentieren.

Ein weiterer wesentlicher Faktor im Hinblick auf das onkologische Ergebnis der Operation sowie die langfristige Prognose eines Patienten nach radikaler Prostatektomie ist der pathologische Residualtumorstatus (R-Klassifikation). In der Literatur werden Angaben zwischen 11 und 47 % für das Auftreten eines positiven Schnittrandes gemacht (Swanson, Cupps et al. 1994), (Blute, Bergstralh et al. 2001; Bott, Freeman et al. 2005).

In unserem Patientenkollektiv ergab sich bei insgesamt 38 % der Fälle ein positiver Schnittrand. Hierbei zeigte sich eine eindeutige Korrelation zwischen zunehmendem lokalen Tumorstatus und der Häufigkeit des Auftretens eines R1-Befundes. Bezogen auf das jeweilige lokale Tumorstadium ergab sich dementsprechend für 23 % der pT2-Karzinome, 64 % der pT3-Karzinome sowie 90 % der pT4 Karzinome der Nachweis eines positiven Residualtumors (R1).

Die Entscheidung zur Ableitung therapeutischer Konsequenzen bei Nachweis eines positiven Schnittrandes ist in vielen Fällen problematisch. Insbesondere pT2-Karzinome mit Nachweis eines R1-Befundes stellen eine besondere Herausforderung an das weitere diagnostische und therapeutische Management dar (Swindle, Eastham et al. 2005).

Zur besseren prognostischen Beurteilung erfolgte deshalb in allen Fällen bereits intraoperativ die Entnahme einer PE aus dem in situ verbliebenen korrespondierenden Schnittrand (Nachschnitt). Interessant ist, dass hierbei trotz R1-Befund am Prostatektomiepräparat in 65% der Fälle histologisch kein Residualtumor im Nachschnitt nachgewiesen werden konnte. Unter Einbeziehung dieser Daten ergab sich bei lediglich 13 % aller Patienten ein R1-Befund am Operationspräparat mit gleichzeitigem Karzinomnachweis im korrespondierenden Nachschnitt.

Die Lokalisation der Residualbefunde hing hierbei in entscheidendem Maße vom gewählten operativen Zugangsweg ab. Bei der perinealen Technik waren sämtliche R1-Befunde im dorso-lateralen Anteil nachweisbar. Bei der retropubischen Prostatektomie trat der überwiegende Teil (ca. 68 %) im apikalen Absetzungsbereich auf. Ähnliche Verteilungsmuster für R1-Befunde in Abhängigkeit vom operativen Verfahren finden sich auch in der Literatur (Korman, Leu et al. 2002).

Im Rahmen der pathologischen Diagnostik wurde bei allen Patienten der Malignitätsgrad (Grading) bestimmt. Hierbei wurde in ca. 75 % der Fälle ein mäßig

differenziertes (G2) Prostatakarzinom diagnostiziert. Bei 20 % der Patienten handelte es sich um ein hoch differenziertes (G1) und bei 15 % um ein niedrig differenziertes (G3) Prostatakarzinom.

Zusätzlich erfolgte bei 215 Patienten die Angabe des Gleason-Score. Wie bereits zuvor erwähnt, war dieses Verfahren zu Beginn des Erfassungszeitraumes noch nicht als Standard etabliert, so dass leider nicht für alle Patienten entsprechende Daten vorliegen. Allerdings zeigen auch unsere Untersuchungen, dass insbesondere die prognostische Wertigkeit dieses histologischen Befundes im Vergleich zum Grading deutlich höher einzuschätzen ist.

Der überwiegende Anteil der Karzinome wurde mit einem Gleason-Score 5-6 klassifiziert und beträgt in unserem Patientengut ca. 48 %. Bei ca. 27 % ergab sich ein Gleason 7 und bei ca. 11 % ein Gleason 8 – 10 Prostatakarzinom. Der Anteil der Karzinome mit einem Gleason 2 – 4 betrug ca. 13 %. Ein interessanter Aspekt dieser Verteilung ist die annähernde Übereinstimmung mit den Daten der Studie aus dem Johns-Hopkins-Hospital (Pound, Partin et al. 1999).

Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass unsere Daten durchaus repräsentativen Charakter haben und auch im Vergleich mit weitaus größer angelegten Untersuchungen bestehen können.

Bei allen 427 Patienten unserer Untersuchung erfolgte die Beurteilung des pathologischen Lymphknotenstatus. Hierbei wurde bei insgesamt 43 (ca. 10 %) eine Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert. Allerdings handelt es sich bei 15 Patienten ausschließlich um eine Mikrometastasierung, die nur mit Hilfe immunhistologischer Verfahren nachgewiesen werden konnte. Inwieweit diese Befunde eine klinische Relevanz haben, lässt sich auch zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht mit ausreichender Sicherheit beantworten (Deguchi, Yang et al. 1997; Heidenreich and Ohlmann 2005; Janetschek 2005).

Berücksichtigt man nur die konventionell-histologisch gesicherten Befunde, so ergibt sich ein Nachweis positiver Lymphknoten bei ca. 6,5 % der operierten Patienten. Im Vergleich mit der Literatur werden diesbezüglich Angaben zwischen 5 und 25 % gemacht. (Zincke, Lau et al. 2001).

In der bereits zuvor genannten Studie aus dem Johns-Hopkins-Hospital betrug der Anteil positiver Lymphknoten 6 % (Pound, Partin et al. 1999).

Der enge Zusammenhang zwischen zunehmender lokaler Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasierung lässt sich auch in unserem Patientengut eindrucksvoll

darstellen. Bei den lokal begrenzten pT2-Karzinomen beträgt der Anteil positiver Lymphknoten ca. 1,5 %. Bei Nachweis einer Kapselperforation (pT3a) erhöht sich dieser Anteil auf ca. 16,5 %. Bei den lokal deutlich fortgeschrittenen Karzinomen mit Samenblaseninfiltration bzw. extraprostatischer Tumormanifestation (pT3b / pT4) musste bei einem Drittel der Patienten (33 %) eine Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert werden.

Insbesondere im Zusammenhang mit der zunehmenden Etablierung minimal invasiver Operationstechniken (perineale, laparoskopische bzw. endoskopisch-extraperitoneale Prostatektomie) ergibt sich die Frage, unter welchen Bedingungen der Verzicht auf eine diagnostische Lymphadenektomie vertretbar ist. Neben der Verwendung spezieller risikostratifizierter Nomogramme hat sich in der täglichen Praxis die Definition von Ausschlusskriterien aufgrund der Kombination klinischer, paraklinischer und histologischer Befunde (klinisch maximal T2, Gleason < 7, PSA < 10 ng/ml) bewährt (Ekman 1997).

Unter Berücksichtigung dieser 3 Kriterien ergibt sich in unserem Patientengut ein Anteil positiver Lymphknoten von unter 1 %. Bei Abweichung eines oder mehrerer Befunde erhöht sich dieser Anteil auf fast 20 %!

Allerdings muss man diesbezüglich berücksichtigen, dass insbesondere die Beurteilung des klinischen Befundes sehr untersucherabhängig und dementsprechend objektiv nicht in allen Fällen reproduzierbar ist. Weiterhin ergeben sich vor allem bei Karzinomen mit einem Gleason-Score 7 Unsicherheiten bei der prognostischen Beurteilung, wobei in diesen Fällen das o.g. Schema nicht mehr angewendet werden kann.

Bei allen Patienten dieser Untersuchung wurde eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Der überwiegende Teil erfolgte hierbei als Lymphadenektomie im Bereich der A. iliaca externa und der Fossa obturatoria im Rahmen der retropubischen Prostatektomie. Bei einem Teil der Patienten (41 Fälle) wurde eine laparoskopische Staging-Lymphadenektomie durchgeführt, wobei hierbei ausschließlich die Lymphknoten der Fossa obturatoria entfernt wurden.

In unserem Patientengut ergab sich in 25 % ein isolierter Befall der Obturatoriusgruppe, in 37 % ein isolierter Befall der Externusgruppe sowie in 35 % ein Befall in beiden Gruppen. Aufgrund dieser Daten muss die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine ausschließliche Lymphadenektomie im Bereich der Fossa obturatoria im Rahmen einer laparoskopischen Staging-Lymphadenektomie mit einem Staging-Fehler von fast 40 % verbunden ist und demnach nicht empfohlen werden kann.

Neben der klassischen pelvinen Lymphadenektomie werden in der Literatur zwei davon abweichende Vorgehensweisen beschrieben. Einige Autoren favorisieren eine erweiterte radikale Lymphadenektomie mit Einschluss der präsakralen Lymphknotenstation und beschreiben hierbei einen zusätzlichen Staging-Nutzen von 15 % (Heidenreich, Varga et al. 2002).

Im Gegensatz hierzu beruht das Prinzip der Sentinel-Lymphadenektomie auf der gezielten Entfernung des primären Abstromgebietes der Prostata nach präoperativer Lymphszintigrafie. Ein wesentlicher Vorteil dieses Verfahrens besteht insbesondere in der Detektion von Lymphknoten, die sich außerhalb der klassischen Abstromgebiete befinden (Wawroschek, Vogt et al. 2001).

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Topographie der Lymphknotenmetastasen. In unserem Patientenkollektiv fand sich in der Mehrzahl der Fälle ein ipsilaterales und in nur 4 % der Fälle ein gegensätzliches Metastasierungsmuster. Bei klinisch sicherer Tumorlokalisierung und entsprechendem Risiko sollte eine Lymphadenektomie zumindest auf der tumortragenden Seite ausgedehnt werden.

5.3 Entscheidungskriterien vor radikaler Prostatektomie

Die Aufgabe der radikalen Prostatektomie ist die vollständige Entfernung des Karzinoms, um eine Progression der malignen Erkrankung zu vermeiden.

Dieser Zielsetzung steht die Erkenntnis gegenüber, dass bei Vorliegen eines organüberschreitenden Karzinomwachstums, Nachweis von Lymphknotenmetastasen und/oder positiven Resektionsrändern diese Erwartung nicht erfüllt wurde bzw. zumindest in Frage gestellt werden muss. In welchem Ausmaß sich aus einem oder mehreren dieser Befunde ein Fortschreiten der Erkrankung ergibt, kann aufgrund der durchgeführten Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Insbesondere die prognostische Bedeutung positiver Absetzungsränder ist Gegenstand der aktuellen Diskussion und kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden (Swindle, Eastham et al. 2005).

Unstrittig ist jedoch die Tatsache, dass bei Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung bzw. eines organüberschreitenden Karzinomwachstum das kurative Therapieziel der Operation nicht erreicht werden konnte. Ob eine mit der Operation verbundene Reduktion der Tumormasse die Progression des Prostatakarzinoms zwar nicht

verhindern, aber möglicherweise verzögern kann, lässt sich aufgrund fehlender randomisierter Untersuchungen zu diesem Thema nicht sicher sagen (Soloway and Roach 2005). Diese Fragestellung tritt jedoch in Anbetracht der gravierenden Beeinflussung der Lebensqualität durch die Operation sowie verfügbarer palliativer Behandlungskonzepte in den Hintergrund.

In unserem Patientenkollektiv konnte bei 210 Patienten (ca. 49 %) das optimale kurative Therapieziel (pT2, pN0, R0) erreicht werden. Diese Ergebnisse entsprechen auch annähernd den Angaben in der Literatur und sind dementsprechend gut vergleichbar (Goeman, Salomon et al. 2006).

Allerdings ergibt sich daraus auch die Erkenntnis, dass bei annähernd der Hälfte der Patienten das kurative onkologische Ziel nicht erreicht wurde.

Unter diesem Aspekt wurden die Daten unseres Patientenkollektivs hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit präoperativ verfügbarer Parameter zur Vorhersage des pathologischen Stadiums untersucht.

Auf die Wertigkeit des klinischen Stadiums wurde in diesem Zusammenhang bewusst verzichtet. Einerseits ist die klinische Untersuchung in großem Maße untersucherabhängig und dementsprechend objektiv nicht reproduzierbar (Catalona, Richie et al. 1994). Andererseits ist eine ausreichende Diskriminierung mit sich daraus ergebender Definition sicherer Vorhersagekriterien auf dieser Grundlage nicht möglich, da der klinische Befund in unserem Patientengut nur als suspekt (T2) oder nicht suspekt (T1c) erhoben wurde. Eine zusätzliche Differenzierung im Hinblick auf die lokale Tumorausdehnung ist nicht dokumentiert worden, so dass sich maximal 2 verschiedene Gruppierungen ergeben würden. Aufgrund der Vielfältigkeit der anderen möglichen Einflussfaktoren ist ein Erkenntnisgewinn hierbei nicht zu erwarten.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde dementsprechend zunächst untersucht, wie gut sich anhand der objektiven präoperativen Parameter PSA-Wert und Grading des Biopsates die Zielgrößen pT-Klassifikation, pN-Klassifikation und R-Klassifikation erklären lassen.

Aufgrund der großen Zahl einzelner Befunde ergab sich eine erhebliche Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten, so dass eine Klassifikation durchgeführt wurde. Zu diesem Zweck war es erforderlich, den PSA-Wert zunächst in 5 vergleichbare Gruppen zu unterteilen. Bezüglich der pathologischen T-Klassifikation wurde eine Gruppierung basierend auf der Einschätzung der lokalen Operabilität durchgeführt. Der

Lymphknotenstatus und das Grading wurde entsprechend der Angabe im pathohistologischen Befund in die Berechnungen einbezogen.

Zusammenfassend können anhand unserer Daten folgende Aussagen getroffen werden.

Der präoperative PSA-Wert hat als Einzelparameter die größte prognostische Wertigkeit im Hinblick auf eine Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums. Bei einem Wald-Wert von 44 ist der Zusammenhang zwischen einem steigenden PSA-Wert und dem Risiko eines lokal inoperablen Prostatakarzinoms statistisch signifikant. Im Vergleich ergibt sich bereits bei einem PSA-Wert über 10 ng/ml ein fast zweifach erhöhtes Risiko für ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Bei einem präoperativen PSA über 20 ng/ml findet sich sogar ein nahezu fünffach erhöhtes Risiko, das kurative lokale Operationsergebnis nicht zu erreichen.

Ein interessanter Aspekt ist die Tatsache, dass im Bereich sehr niedriger PSA-Werte (0 – 4 ng/ml) der Anteil lokal ausgedehnter Tumoren deutlich höher ist, als man anhand der statistischen Wahrscheinlichkeit vermuten würde. Das entspricht auch den Erfahrungen in der klinischen Praxis. Bei diesen Befunden handelt es sich in der überwiegenden Zahl um bereits primär fortgeschrittene Befunde, die nur aufgrund eines pathologischen Tastbefundes detektiert wurden. Zusätzlich besteht gleichzeitig eine abnehmende Differenzierung, so dass man hierbei von einer Hochrisikogruppe mit Nachweis sehr aggressiv wachsender Karzinome ausgehen muss.

Auch bezüglich der Risikobeurteilung einer Lymphknotenmetastasierung ergibt sich für den PSA als Einzelparameter die höchste Wertigkeit. Mit einem Wald-Wert von 36 ($p = 0,001$) ist der Zusammenhang zwischen steigendem PSA-Wert und zunehmendem Risiko für positive Lymphknoten statistisch signifikant. Bei einem PSA-Wert über 10 ng/ml ist das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung bereits fünffach erhöht, bei Werten über 30 ng/ml sogar annähernd fünfzehnfach.

Im Hinblick auf die Vorhersage eines positiven Residualbefundes ergeben sich allerdings Unsicherheiten. Obwohl auch hierbei statistische Zusammenhänge dargestellt werden können, ist die Interpretation auch aus klinischer Sicht schwierig. Wie bereits im Ergebnisteil gezeigt werden konnte, korreliert ein R1-Befund mit einer zunehmenden lokalen Tumorausdehnung. Insofern ergibt sich bei steigendem PSA-Wert ein erhöhtes Risiko für ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und damit auch für einen positiven Residualbefund.

Die prognostische Wertigkeit des pathohistologischen Befundes der Stanzbiopsie durch Angabe des Malignitätsgrades ist im Hinblick auf die Abschätzung des pathologischen Tumorstadiums im Vergleich mit dem PSA-Wert als Einzelbefund etwas geringer. Mit abnehmender Differenzierung steigt das Risiko für ein lokal fortgeschrittenes Karzinom. Bei Vorliegen eines G3-Karzinoms ist dieses Risiko mehr als dreifach erhöht.

Bei der Analyse im Hinblick auf eine Lymphknotenmetastasierung stellt sich die Situation etwas deutlicher dar. Hier muss bei Nachweis eines G3-Prostatakarzinoms in der Stanzbiopsie mit einem mehr als zwanzigfach erhöhten Risiko für das Auftreten einer Lymphknotenmetastasierung gerechnet werden.

Zusammenfassend lassen sich folgende Rückschlüsse im Hinblick auf die prognostische Wertigkeit der Einzelparameter treffen.

Ein steigender PSA-Wert ist mit einem zunehmendem Risiko für ein lokal fortgeschrittenes bzw. lymphogen metastasiertes Tumorwachstum verbunden. Aufgrund der Tumorbilogie finden sich jedoch auch bei Vorliegen sehr niedriger PSA-Werte bereits lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Karzinome, so dass ein sicherer Grenzwert für den präoperativen PSA-Wert zur Vorhersage eines organbegrenzten Karzinoms nicht definiert werden kann.

Mit zunehmendem Malignitätsgrad steigt das Risiko für ein lokal fortgeschrittenes bzw. lymphogen metastasiertes Prostatakarzinom. Insbesondere bei Nachweis eines G3-Karzinoms in der Stanzbiopsie muss mit einem hohen Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung gerechnet werden.

Unter Verwendung des Gleason-Score lassen sich diese Erkenntnisse differenzierter darstellen. Hierbei kann geschlussfolgert werden, dass bei Nachweis eines Karzinoms mit einem Gleason-Score 2 – 4 die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines organüberschreitenden Karzinoms bzw. Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen äußerst gering ist. Mit steigendem Gleason-Score erhöht sich dieses Risiko entsprechend der zugrunde liegenden Tumorbilogie. Auffällig ist der gravierende Risikoanstieg für Karzinome mit einem Gleason-Score 7, insbesondere in Abhängigkeit vom prädominierenden Anteil.

Insgesamt kann aus der Analyse unserer Daten bestätigt werden, dass die Vorhersage des pathologischen Stadiums unter ausschließlicher Verwendung der Einzelparameter nicht ausreichend sicher möglich ist.

Dementsprechend wurden die Ergebnisse unserer Untersuchung im Hinblick auf die Kombination der präoperativ verfügbaren Einzelparameter analysiert.

Hierbei können folgende Schlussfolgerungen abgeleitet werden.

Bei Vorliegen eines Karzinoms mit einem Malignitätsgrad G1 bzw. Gleason-Score 2 – 4 und einem PSA-Wert unter 10 ng/ml kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem organbegrenzten Karzinom ausgegangen werden, so dass in diesen Fällen auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden kann.

Bei Vorliegen eines Karzinoms mit einem Malignitätsgrad G2 bzw. Gleason-Score 5 – 6 und einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ist das Risiko für ein organüberschreitendes bzw. metastasiertes Tumorwachstum gering. Allerdings lässt sich eine definitive Empfehlung zur Durchführung einer Staging-Lymphadenektomie ohne Kenntnis der lokalen Tumorausdehnung nicht geben. Besondere Beachtung muss man insbesondere den Karzinomen (G2, Gleason 5 – 6) mit einem PSA unter 4 ng/ml schenken, da in diesen Fällen bei primär auffälligem Tastbefund ein relativ erhöhtes Risiko für ein organüberschreitendes Tumorwachstum besteht.

Eine besondere Gruppe stellen die Karzinome mit einem Gleason-Score 7, insbesondere unter Berücksichtigung des prädominierenden Anteils dar. Hierbei muss mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein organüberschreitendes und vor allem metastasiertes Tumorwachstum gerechnet werden. Bei Nachweis eines Karzinoms mit einem Gleason-Score 3 + 4 sollte zumindest bei PSA-Werten über 10 ng/ml eine Staging-Lymphadenektomie angestrebt werden. Bei Vorliegen eines Karzinoms mit Gleason-Score 4 + 3 steigt dieses Risiko signifikant und auch bei niedrigem PSA-Wert, so dass in allen Fällen eine Staging-Lymphadenektomie zu empfehlen ist.

Zusätzlich zeigt sich auch in dieser Gruppe, dass niedrige PSA-Werte (0 – 4 ng/ml) in hohem Maße mit einem lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum assoziiert sind, so dass dem lokalen Staging eine besondere Bedeutung zukommt. Das entspricht auch der klinischen Erfahrung, da diese Karzinome in erster Linie aufgrund einer pathologischen digitalen rektalen Untersuchung detektiert werden.

Bei Nachweis eines Karzinoms mit einem Malignitätsgrad G3 bzw. Gleason-Score 8 – 10 besteht unabhängig vom PSA-Wert ein sehr hohes Risiko für ein organüberschreitendes bzw. metastasiertes Tumorwachstum. Der Anteil der Fälle mit einem PSA über 10 ng/ml ist in dieser Gruppe am höchsten. Ein vollständiges und umfassendes Staging ist in diesen Fällen unerlässlich. Allerdings muss aufgrund unserer Ergebnisse bezweifelt werden, dass diese Patienten selbst bei unauffälliger Lymphknotendiagnostik von einer radikalen lokalen Therapie profitieren können.

Zusammenfassend können aufgrund unserer Ergebnisse folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Die Entscheidung zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie hängt aus operativer Sicht in entscheidendem Maße von der Vorhersage eines organbegrenzten Karzinoms ab. In allen anderen Fällen kann das onkologische Ziel mit dieser Therapieform nicht erreicht werden. Dementsprechend kommt der prognostischen Wertung der präoperativ verfügbaren Parameter PSA-Wert und histologischer Befund der Prostatabiopsie die entscheidende Bedeutung zu. Anhand unserer Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Aussagekraft des Gleason-Score im Vergleich zum Grading aufgrund der besseren Differenzierung wesentlich höher einzuschätzen ist. Insbesondere die Gruppe der Karzinome mit einem Gleason-Score 7 stellen eine Besonderheit dar, welche sich durch das Grading nicht ausreichend prägnant darstellen lässt.

Die bereits zuvor beschriebenen Einschlusskriterien (Ekman 1997) mit einem PSA unter 10 ng/ml, Gleason-Score < 7 bei Vorliegen eines klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinoms lassen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein organbegrenztes Prostatakarzinom schließen. Der Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen betrug in dieser Gruppe unter 1 %. Hierbei muss jedoch insbesondere jenen Karzinomen besondere Beachtung geschenkt werden, bei denen der PSA-Wert unter 4 ng/ml beträgt. Anhand unserer Daten konnte gezeigt werden, dass diese Gruppe mit einem erhöhten Risiko für ein organüberschreitendes bzw. lymphogen metastasiertes Prostatakarzinom verbunden sind. Das entspricht auch der klinischen Erfahrung, so dass vermutet werden muss, dass in diesen Fällen das Risiko für ein „Understaging“ besonders hoch ist.

Als Einschlusskriterien für ein mit hoher Wahrscheinlichkeit lokal begrenztes Karzinom würden wir dementsprechend klinisch lokal begrenzte Tumore mit einem PSA zwischen 4 und 10 ng/ml und einem Gleason-Score unter 7 definieren.

Das diagnostisch-therapeutische Management bei stanzbiptischem Nachweis eines Prostatakarzinoms mit einem Gleason-Score 7 sollte in jedem Fall die Durchführung einer Staging-Lymphadenektomie vor Durchführung der Radikaloperation beinhalten. Insbesondere bei nachgewiesenem Gleason-Score 4 + 3 sollte darauf nicht verzichtet werden. Nach Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung und bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines organbegrenzten Karzinoms sehr hoch, so dass die lokale radikale Therapie empfohlen

werden kann. Bei Vorliegen eines PSA-Wertes unter 4 ng/ml ist mit einem höheren Risiko für ein lokal fortgeschrittenes Karzinomwachstum zu rechnen, so dass über die Durchführung einer radikalen operativen Therapie kritisch entscheiden werden muss. Karzinome mit einem Gleason-Score 8 – 10 haben unabhängig vom PSA ein sehr hohes malignes Potential. Auch nach Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung muss in einem hohen Anteil mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom gerechnet werden, so dass eine radikale operative Therapie in diesen Fällen nicht empfohlen werden kann.

Im Rahmen der bisherigen Darstellung wurden die präoperativ verfügbaren objektiven Parameter PSA sowie Histologie der Stanzbiopsie im Hinblick auf ihre prognostische Wertigkeit zur Abschätzung des pathologischen Stadiums analysiert.

Die klinische Stadienbeurteilung wurde hierbei bewusst nicht berücksichtigt, da bei allen Patienten präoperativ ein klinisch lokal begrenztes Prostatakarzinom vermutet wurde. Trotzdem musste in unserem Patientenkollektiv bei fast der Hälfte der Fälle ein lokal fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Karzinomwachstum diagnostiziert werden.

In dieser Arbeit wurden bereits mehrfach die Arbeiten aus dem Johns-Hopkins-Hospital zitiert. Die Arbeitsgruppe um Partin hat aufgrund ihrer Ergebnisse Nomogramme zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums erarbeitet (Partin, Kattan et al. 1997; Partin, Mangold et al. 2001).

Die Nutzung dieser Nomogramme, vor allem nach Aktualisierung der Daten, hat zu einer deutlichen Verbesserung der Vorhersagequalität des pathologischen Stadiums, insbesondere der Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen, geführt, so dass sie mittlerweile routinemäßiger Bestandteil der klinischen Entscheidungsfindung ist.

Als wesentliche Parameter fließen hierbei der PSA-Wert, Gleason-Score der Biopsie sowie das klinische Tumorstadium in die Klassifikation ein. Die prognostische Wertigkeit der beiden objektiven Befunde PSA und Gleason-Score konnte auch im Rahmen unserer Arbeit unter Beweis gestellt werden. Die Ergebnisse sind denen der o.g. Arbeitsgruppe vergleichbar.

Der Stellenwert der digitalen rektalen Untersuchung im Rahmen der urologischen Diagnostik wurde bereits zuvor beschrieben. Die Sensitivität und Spezifität ist bei erfahrenen Untersuchern, insbesondere in Kombination mit anderen Verfahren (TRUS) hoch. Allerdings kann man in der klinischen Praxis immer wieder feststellen, dass bei

der klinischen Stadienbeurteilung erhebliche untersucherabhängige Unterschiede zu berücksichtigen sind.

Aus diesem Grund muss man die kritische Frage stellen, ob die Risikobeurteilung auf der Basis dieses Befundes den hohen Anforderungen moderner urologisch-onkologischer Entscheidungsprozesse noch gerecht werden kann. Dabei sollte man auch bedenken, dass die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der anderen, für die Klassifikation relevanten Befunde (PSA, Histologie) in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

Aufgrund dieser Überlegungen wurden die Ergebnisse unserer Untersuchung nochmals einer Analyse unterzogen. Die Darstellung erfolgte ganz bewusst in Anlehnung an die zuvor zitierten „Partin-Nomogramme“. Neben den bekannten Parametern PSA-Wert und Gleason-Score der Biopsie wurde jedoch anstelle des klinischen Befundes der Anteil der tumortragenden Biopsien in die Klassifikation einbezogen. Es wurden dabei alle Fälle berücksichtigt, bei denen eine systematische Mehrfachbiopsie durchgeführt und im Rahmen der histologischen Befundung ein Gleason-Score angegeben wurde. Leider konnten diese Kriterien nicht bei allen Patienten erfüllt werden, so dass daher anhand unserer Daten nur eine hypothetische Aussage getroffen werden kann.

Grundlage dieser Darstellungsform ist die Überlegung, dass auf der Basis systematisch durchgeführter Stanzbiopsien die lokale Tumortopographie sehr gut nachvollzogen werden kann. Ergänzt man diese Angaben noch durch den Tumoranteil innerhalb der einzelnen Biopsien, so besteht die Möglichkeit, eine Art Kartographie des Prostatakarzinoms zu erstellen. Dadurch könnte es möglich werden, direkt auf das zu erwartende Tumolvolumen und pathologische Tumorstadium zu schließen.

Im Rahmen unserer Untersuchung können diese Überlegungen im Ansatz nachvollzogen werden. Interessant ist, dass bei der von uns gewählten Gruppierung eine sehr hohe, teilweise vollständige Übereinstimmung mit den vorbeschriebenen „Partin-Nomogrammen“ besteht. Der Vorteil liegt also in erster Linie in der Objektivität und Reproduzierbarkeit der erhobenen Befunde. Die Darstellung soll auf keinen Fall den Anspruch auf Vollständigkeit bzw. Endgültigkeit erheben. Die aufgeführten Tabellen sollen in dieser Form auch nicht als Nomogramm zur Risikoerhebung dienen, sondern beschreiben nur die in unserem Patientengut aufgetreten Befundkonstellationen.

Trotz dieser Einschränkungen lässt sich bereits erkennen, dass vor allem bei problematischen Befunden eine genauere Prognose möglich sein wird, wenn die exakte lokale Tumorkonfiguration in die Risikoprofilierung einbezogen wird.