

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Einsatz von Nomogrammen beim
Prostatakarzinom**

Hammerer P

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 6-8

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Zusammenfassung des Vortrages von PD Dr. P. Hammerer:

EINSATZ VON NOMOGRAMMEN BEIM PROSTATAKARZINOM

DAS PROSTATAKARZINOM ALS VORHERSAGBARER TUMOR

Soll ein 52-jähriger, gesunder, sexuell aktiver Patient mit einem PSA-Wert von 5,4, bei dem bei DRE rechts ein derber Seitenlappen getastet wurde, biopsiert werden? Das Risiko, daß dieser Mann ein Prostatakarzinom hat, liegt bei ca. 25 bis 30 %. Nomogramme ermöglichen die Vorhersage der Biopsie-Genauigkeit für diesen Patienten. Hier zeigt sich, daß neben dem PSA-Wert auch der Tastbefund enorm wichtig ist. Nur den PSA-Wert zu messen, ist nicht ausreichend. Das Risiko des beschriebenen Patienten mit PSA 5,4 ist – wenn er einen unauffälligen Tastbefund hat – relativ gering. Wenn er jedoch zusätzlich einen positiven Tastbefund hat, erhöht sich das Risiko um das Dreifache. Ein nützlicher zusätzlicher diagnostischer Parameter ist das prozentuelle freie PSA, das laut Partin und Haese, Johns-Hopkins-Klinik (Journal of Urology 2002) bei Männern mit niedrigen PSA-Werten zwischen 2 und 6 bei einem f-PSA-Cut-off von 20 % ca. 70 % unnötiger Biopsien spart.

Wird bei dem beschriebenen 52-jährigen Patienten ein Prostatakarzinom – Gleason 3 + 3 in 2 von 6 Bio-



psien – diagnostiziert, stellt sich die Frage nach dem am besten geeigneten Vorgehen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten: radikale Prostatektomie, externe Bestrahlung oder Brachytherapie. Die Entscheidung wird einerseits beeinflusst von objektiven Faktoren wie der Prognose und der Verfügbarkeit der Methodik, andererseits aber auch von eher subjektiven Parametern wie Lebensqualität und Erfahrung des Arztes. Für eine evidenzbasierte Prognose ist die Höhe des präoperativen PSA-Wertes mit der Prognose nach radikaler Prostatektomie korreliert. Bei einem niedrigen Ausgangs-PSA-Wert ist die 5-Jahres-Heilungschance extrem gut. Je höher der PSA-Wert ist, desto geringer sind die Heilungschancen, z. B. beträgt bei einem PSA von 30 ng/ml die 5 Jahres-Heilungschance im Mittel 30 %. Durch Kombination verschiedener Parameter steigt die Vorhersagegenauigkeit.

PRÄTHERAPEUTISCHE PROGNOSE: WICHTIGSTER PROGNOSTISCHER FAKTOR IST DAS VOLUMEN DES WENIGDIFFERENZIIERTEN TUMORGEWEBES

Nomogramme ermöglichen durch Kombination verschiedener präoperativer Faktoren die Vorhersage des pathologischen Stadiums und der Prognose. Es gibt 42 verschiedene Nomogramme; weltweit am häufigsten benutzt werden die Partin-Tabellen (JAMA 1997), mit denen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines organbegrenzten Tumors anhand von 3 Parametern bestimmt werden kann: PSA-Wert, klinisches Stadium (Tastbefund) und Gleason-Summen-Score. Wesentlich für die Aussagekraft ist die Qualität und die Anzahl der Biopsien, die unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden sollen, und die Erfahrung des Pathologen, da die Interobserver-Variabilität in der Befundung des Gleason-Scores sehr hoch sein kann. Besonders hohe Diskrepanzen sind laut einer amerikanischen Untersuchung bei einem primär als niedrig, z. B. Gleason Grad 1 + 1 (Summenscore 2), oder als hoch eingestuften Gleason-Score (8–10) zu erwarten. Es emp-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse: Karzinomvolumen Gleason 4/5

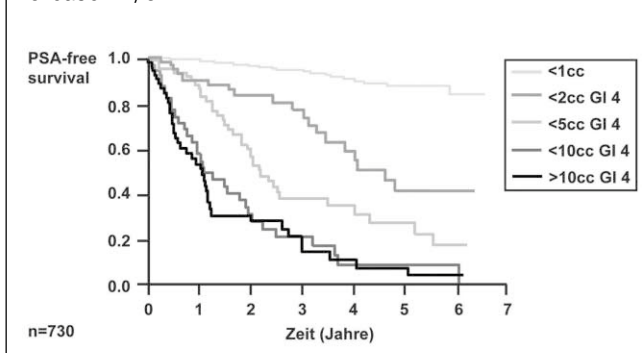
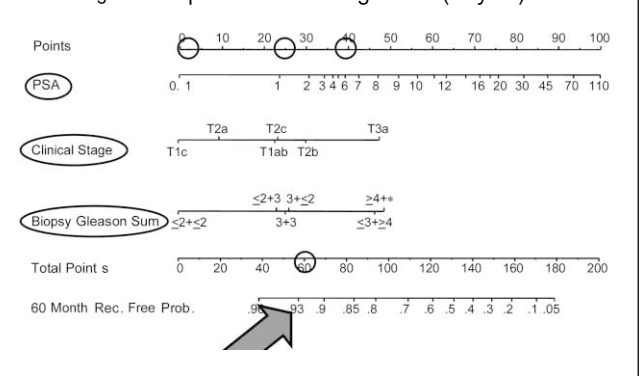


Abbildung 2: Präoperatives Nomogramm (Baylor)



fehlt sich, in beiden Fällen die Meinung eines zweiten Pathologen einzuholen. Je mehr Biopsien von einem bestimmten Patienten beurteilt werden können, desto verlässlicher ist die Diagnose. Das Optimum liegt zwischen 6 und 18 Biopsien.

Die Partin-Tabellen, die auf Daten amerikanischer Patienten basieren, sind auch für europäische Patienten validiert. Eine neue, noch nicht validierte Version – im Dezember 2001 in „Urology“ publiziert – unterscheidet sich durch kleinere PSA-Schritte und durch eine Unterteilung der Gleason-Summe in die zwei vorherrschenden Gleason-Grade und erlaubt potentiell eine höhere Vorhersagegenauigkeit. Der wichtigste histopathologische prognostische Faktor ist das Volumen niedrig-differenzierten Tumorgewebes. Je mehr Volumen von Gleason 4 und 5, desto schlechter ist die Prognose in bezug auf Rezidiv- und Überlebensrate (Abb. 1). Zur Erhaltung der erektilen Funktion sollte eine unilaterale oder – mit deutlich besserem Ergebnis – eine bilaterale nervschonende radikale Prostatektomie angestrebt werden. Dies ist jedoch nur nach entsprechender sorgfältiger Patientenselektion bei organbegrenztem Tumor sinnvoll. Die Indikation für eine nervsparende Operation basiert an der Hamburger Urologischen Universitätsklinik auf einer CART-Analyse (Classification and regression tree analysis). Mit einer quantitativen Analyse von 6 systematischen Biopsien, d. h. anhand der Anzahl der Biopsien mit Gleason 4 oder 5 oder der Anzahl der Biopsien mit mehr als 50 % Gleason 4 oder 5 und den präoperativen PSA-Werten können der Lymphknotenstatus und die Kapselpenetration auf beiden Seiten der Prostata mit befriedigendem, positiv und negativ prädiktivem Wert und ausreichender Spezifität geschätzt werden. Damit kann bei ca. 80 % der Low-risk-Patienten eine routinemäßige Lymphadenektomie vermieden werden. Zum Beispiel beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Vor-

liegen eines organbegrenzten Tumors bei einem Patienten, der weniger als eine Biopsie mit Gleason Grad 4 und 5 hat und dessen PSA-Wert unter 10 liegt, 86 %. Bei einem solchen Patienten kann – nach Ausschluß einer präoperativen erektilen Dysfunktion – eine nervschonende radikale Prostatektomie durchgeführt werden.

EINE EINSCHÄTZUNG DER HEILUNGSCHANCEN IST DURCH KATTAN- (BAYLOR-) NOMOGRAMME MÖGLICH

Den Patienten interessiert in der Regel weniger die Ausdehnung des Tumors, sondern vielmehr seine Heilungschancen. Es geht darum, daß man dem Patienten eine realistische Einschätzung gibt, wie hoch seine Heilungschancen sind und ob eine Zusatzbehandlung notwendig ist. Hier ist wesentlich, dem Patienten zu vermitteln, ob er gute oder mittlere Chancen hat oder eventuell mit einer zusätzlichen Hormontherapie oder Bestrahlung rechnen muß. Das Kattan- (oder Baylor-) Nomogramm ermöglicht anhand von drei Faktoren – PSA-Wert, klinisches Stadium und Gleason-Summen-Score – die Einschätzung der Heilungschancen. Beispielsweise ergeben sich bei einem PSA von 5,4 knapp 40 Punkte, durch ein klinisches Stadium T1c 0 Punkte und durch die Biopsie 3 + 3 weitere 25 Punkte. Die Summe ergibt 65 Punkte; die Wahrscheinlichkeit, daß er nach radikaler Prostatektomie 5 Jahre rezidivfrei ist, beträgt somit 92 % (Abb. 2). Auch für

eine Bestrahlung als Primärtherapie liegen Nomogramme vor.

LOKALREZIDIV: ENTSCHEIDENDER FAKTOR IST EIN PSA-WERT UNTER 1 NG/ML VOR STRAHLENTHERAPIE

Knapp 30 % der Patienten nach radikaler Prostatektomie erhalten eine Sekundärtherapie (Tab. 1). Grundsätzlich ist bei einem PSA-Progreß zwischen lokalem und systemischem Rezidiv zu unterscheiden. Die Wahrscheinlichkeit für ein systemisches Rezidiv ist umso höher, je schlechter differenziert der primäre Tumor war, je kürzer das Intervall zwischen Operation und PSA-Anstieg und je rapider die PSA-Verdopplungszeit. Bei systemischem Rezidiv wird eine Hormontherapie durchgeführt. Eine Option bei PSA-Relapse ist auch die Bestrahlung. Je nach Studie sprechen zwischen 20 und 65 % der Patienten an. Wesentlich ist die Patientenselektion. Der Erfolg einer Strahlentherapie nach PSA-Progreß hängt ab vom PSA-Wert vor der Bestrahlung, vom Gleason-Score, von der Dosis, von der Zeitspanne bis zum PSA-Progreß, vom Vorliegen einer Samenblaseninfiltration oder eines Lymphknotenbefalls und von der Höhe des Ausgangs-PSA-Werts vor radikaler Prostatektomie. Der entscheidende Faktor ist jedoch ein PSA-Wert von unter 1 vor der Bestrahlung. Laut einem Konsensus der ASTRO der amerikanischen Strahlentherapeuten (1999) korreliert der postoperative Wert nach radikaler Prostatektomie

Tabelle 1: Sekundärtherapie nach radikaler Prostatektomie (nach Grossfeld et al. J Urol 2002)

Radiatio	Hormontherapie	Brachytherapie	Kryotherapie
52 %	47,5 %	0 %	0,5 %

mit dem Ansprechen nach Radiotherapie; der empfohlene Grenzwert beträgt 1,5 ng/ml. Die Strahlendosis sollte mindestens 64 Gy betragen mit 1,8 oder 2 Gy/Fraktion. Mehrere Studien sprechen für die Verbesserung der Ergebnisse durch eine kombinierte Strahlen- und Hormontherapie. In der von Bolla (Lancet 2002) publizierten Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren bestrahlt. Eine Gruppe wurde ausschließlich bestrahlt, die andere Gruppe erhielt zusätzlich eine Hormontherapie. Die Patienten, die Bestrahlung plus Hormontherapie erhielten, überlebten länger als Patienten, die nur bestrahlt worden waren.

Welche Daten liegen vor für eine alleinige Hormontherapie nach PSA-Relapse? Nach retrospektiven Daten aus der Mayo-Klinik (Sey 1998) von prostatektomierten Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten die hormonsupprimierten Patienten eine deutlich geringere, klinische Progressionsrate im Vergleich zu den Patienten, die keine Hormone erhalten hatten. Eine prospektive Studie (Messing) teilte Patienten nach radikaler Prostatektomie mit positivem Lymphknotenstatus randomisiert in eine Gruppe mit sofortiger Hormontherapie und in eine, die erst bei Progression eine Hormontherapie erhielt. Die im New England Journal of Medicine 1999 veröffentlichten Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten der sofort initiierten Hormontherapie. Wenn auch durch die geringe Fallzahl in der Aussage limitiert, liefert diese Studie dennoch Hinweise, daß eine frühe Hormontherapie bei schlechter Prognose, also bei N+ Patienten, von Vorteil sein könnte.

PROGNOSEFAKTOREN FÜR DIE HORMONTHERAPIE: DIE ZENTRALE ROLLE DES PSA-WERTES

Der entscheidende Parameter, ob eine Hormontherapie wirkt, ist der Abfall des PSA, der Nadir-PSA. Je weiter der PSA-Wert nach der Hormontherapie sinkt, desto besser. Ein Patient mit einem Ausgangs-PSA von 30 oder 20 ng/ml, bei dem durch eine Hormontherapie der PSA-Wert auf unter 0,2 abfällt, hat eine extrem gute Prognose. Bleibt der PSA-Wert bei ca. 12 ng/ml stehen, hat dieser Patient ein 4½-fach erhöhtes Risiko für einen Progref. Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumor, die auf eine Hormontherapie gut ansprechen – gemessen am PSA-Wert –, werden für viele Jahre progressionsfrei leben können. Hingegen haben Patienten, deren PSA-Wert sich unter einer Hormontherapie bestenfalls halbiert, nur eine Überlebenszeit von 2 Jahren. Möglicherweise sollte man solche Patienten mit schlechtem PSA-Ansprechen auch früher einer Chemotherapie zuführen.

FAZIT

Durch Nomogramme ist eine relativ genaue Abschätzung der Heilung möglich. Partin-Tabellen sind hilfreich für die Vorhersage des Tumorstadiums, die Kattan-Tabelle für die Vorhersage der Heilung. Für die Vorhersage des Ansprechens auf eine Hormontherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren ist der wichtigste Parameter der Abfall des PSA-Wertes.

Literatur:

- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 168–72.
- Cagiannos I, Graefen M, Karakiewicz PI, Ohori M, Eastham JA, Rabbani F, Fair W, Wheeler TM, Hammerer PG, Haese A, Erbersdobler A, Huland H, Scardino PT, Kattan MW. Analysis of clinical stage T2 prostate cancer. Do current subclassifications represent an improvement? *J Clin Oncol* 2002; 20: 2025–30.
- Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, Hammerer PG, Noldus J, Butz K, Erbersdobler A, Henke RP, Michl U, Fernandez S, Huland H. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 165: 857–63.
- Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, et al. Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. *Eur Urol* 1999; 361: 21–30.
- Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging, and random biopsies in identifying lymph-node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 281–6.
- Hammerer P, Safarik L. Transrectal ultrasound (TRUS) and biopsy – practical aspects. *Eur Urol* 2002; 41: 1–10.
- Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Ca Inst* 1998; 90: 766–71.
- Kattan MW, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. Evaluation of a nomogram for predicting pathological stage of men with clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1997; 79: 528–37.
- Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996; 155: 607–9.
- Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 74–8.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110–4.
- Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.
- Sieber PR, Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Harpster LE. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J Urol* 1997; 157: 2199–200.
- Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol* 1994; 1525: 1923–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)