

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Präoperative Vorhersage der
Rezidivrate des klinisch
lokalisierten Prostatakarzinoms
nach einer radikalen Prostatektomie**

Graefen M, Conrad S, Fernandez S

Haese A, Hammerer P, Henke RP

Huland H, Noldus J, Pichelmeier U

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 1999; 6 (1) (Ausgabe
für Schweiz), 10-17*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 1999; 6 (1) (Ausgabe
für Österreich), 7-15*

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

PRÄOPERATIVE VORHERSAGE DER REZIDIVRATE DES KLINISCH LOKALISIERTEN PROSTATAKARZINOMS NACH EINER RADIKALEN PROSTATEKTOMIE

PRÄOPERATIVE
VORHERSAGE
DER
REZIDIVRATE

PSA relapse after radical retropubic prostatectomy: Prediction on the basis of preoperative tumor characteristics

Summary

In radical prostatectomy (RP) series recurrence rates up to 40 % are noted. We therefore analysed preoperative data of 318 patients who underwent RP for clinically localized prostate cancer in order to define tumor characteristics which allow to predict postoperative progression. In all patients the data of a systematic sextant biopsy of the prostate were available. In a multivariate

analysis the amount of high grade cancer reached highest significance levels followed by the number of positive biopsies and postoperative PSA. In a presented CART analysis patient groups at a certain risk of postoperative progression were defined and allow the prediction of the likelihood of progression in a given individual patient.

Key words: prostate cancer, PSA, radical prostatectomy, recurrence

Rezidivrisiko sowie 80 % für solche mit einem hohen Rezidivrisiko 2 Jahre nach der Operation betrug.

Der niedrigdifferenzierte Tumoranteil hat somit den größten Einfluß auf die Prognose eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms. Anhand der präsentierten CART-Analysen wurden einfache anwendbare Entscheidungsbäume entwickelt, mit denen eine Abschätzung des Therapieerfolges des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms bereits vor einer Operation möglich ist.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, Radikale Prostatektomie, Rezidiv, PSA

ZUSAMMENFASSUNG

Die radikale Prostatektomie scheint die zur Zeit effektivste Therapie des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms zu sein. Dennoch liegt die Rezidivrate bei bis zu 40 % der operierten Patienten. Mit dieser Arbeit wurde anhand präoperativer Befunde ein Algorithmus entwickelt, mit welchem die Prognose des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms bereits vor einer operativen Therapie abgeschätzt werden kann. Hierzu wurden multiple präoperative Befunde, welche bei der Diagnose des Prostatakarzinoms erhoben werden, bezüglich ihres Einflusses auf einen PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie geprüft. Dies erfolgte mittels einer univariaten Kaplan-Meier Analyse sowie einer multivariaten Statistik

(Cox-Regression und CART-Analyse). Schwerpunkt bildete hierbei die Einbeziehung der Ergebnisse der systematischen Sextanten-Biopsie der Prostata.

Alle präoperativen Befunde haben in der univariaten Kaplan-Meier Analyse einen signifikanten Einfluß auf ein PSA-Rezidiv. In der Cox-Regression hatte der Anteil an niedrigdifferenziertem Prostatakarzinom den größten Einfluß auf das Auftreten eines Tumorprogresses, gefolgt von der Anzahl der positiven Stanzungen in der Biopsie und dem präoperativen PSA-Wert; alle anderen Parameter hatten keinen unabhängig signifikanten Einfluß auf den Tumorprogress. Mittels der zusätzlich durchgeführten CART Analyse konnten verschiedene Risikogruppen definiert werden, deren Rezidivrisiko bei 3 % für Patienten mit geringem

EINLEITUNG

Die radikale Prostatektomie stellt die zur Zeit häufigste Therapieform des lokalisierten Prostatakarzinoms dar. Diese Operation gilt heute als sicheres Verfahren mit einer Mortalität < 1 % [1]. Sie kann jedoch die Lebensqualität beeinträchtigen, wenn – die zwar immer seltener werdende – Inkontinenz und ein Verlust der erektilen Funktion auftritt. Weiterhin zeigen Langzeitverlaufskontrollen, daß es in bis zu 40 % der operierten Patienten – zumindest bei einer Patientenselektion, wie sie vor 5–10 Jahren bestand – zu einem Rezidiv kommt [1–6]. Man muß davon ausgehen, daß im Falle eines Rezidives die Operation für den Patienten

möglicherweise keinen lebensverlängernden Effekt hatte. Ein Erkennen solcher potentiellen Therapieversager bereits vor einer Operation könnte helfen, die Indikation zu einer operativen Therapie präziser zu stellen, den Patienten gegebenenfalls einer anderen Therapieform zuzuführen oder auch frühzeitig weitere Therapieformen nach, eventuell aber auch schon während einer Operation anzustreben. Zusätzlich könnte die Aufklärung des Patienten verbessert werden, wenn die Erfolgsaussichten der Operation genauer abzuschätzen sind.

In der Literatur findet man zahlreiche Studien, welche sich mit der Korrelation einzelner präoperativer Befunde und den Heilungschancen einer radikalen Prostatektomie auseinandersetzen [1, 7–10]. Seltener hingegen sind Studien, welche eine multivariate Untersuchungstechnik anwenden, die den simultanen Effekt der einbezogenen Parameter mitberücksichtigt [11–15]. In der vorliegenden Arbeit wurde besonderes Gewicht wurde auf die Einbeziehung der Ergebnisse der systematischen Sextantenbiopsie gelegt, da mehrere Arbeitsgruppen bereits zeigen konnten, daß die detaillierte histologische Begutachtung der Biopsie der Prostata eine präzise präoperative Beschreibung des lokalisierten Prostatakarzinomes durch ihre gute Korrelation mit dem Tumorumfang und dem Anteil an entdifferenziertem Karzinom erlaubt [7, 16–17].

Es wurde eine univariate Analyse der erhobenen präoperativen Befunde durchgeführt, weiterhin wurde mittels der Cox-Regression

sogenannte Kolinearitäten der einzelnen Befunde berücksichtigt, um so die entscheidenden Prognosefaktoren des lokalisierten Prostatakarzinoms herausstellen zu können. Die präsentierte CART-Analyse dient der Erarbeitung eines Klassifikationsschemas, mit welchem das Risikoprofil eines gegebenen Patienten bezüglich eines postoperativen Tumorrezidives bereits vor einer Operation abgeschätzt werden kann.

MATERIAL UND METHODEN

Ausgewertet wurde die Daten von 318 Patienten, welche sich im Zeitraum von Februar 1992 bis Januar 1997 einer pelvinen Lymphadenektomie und – bei im Schnellschnitt tumorfreien Lymphknoten – einer radikalen Prostatektomie aufgrund eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinom in unserer Klinik unterzogen. Patienten mit einer präoperativen Hormontherapie wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Bei allen untersuchten Patienten lagen die Ergebnisse einer systematischen Biopsie der Prostata vor. Die Grad-Einteilung des Karzinoms erfolgte nach der Gleason-Klassifikation [18]. Ein Gleason-Grad und ein Gleason-Summenscore wurden jeder einzelnen Biopsie zugewiesen und die beiden vorwiegenden Entdifferenzierungsmuster in jeder einzelnen Stanze benannt. Nur Stanzbefunde mit einer Länge von mehr als 7 mm pro Biopsat wurden berücksichtigt; weiterhin wurde die histologische Begutachtung von einem einzigen Pathologen vorgenommen (R-P. H.).

Bei allen Patienten wurde vor einer Manipulation der Prostata das prostataspezifische Antigen (PSA) mittels eines kommerziellen PSA-Assays (Abbott ImX, Normwert 0–4 ng/ml) bestimmt. Das klinische Stadium wurde mittels digitaler rektaler Untersuchung erhoben, zusätzlich wurden die Ergebnisse des transrektalen Ultraschalles dokumentiert.

Die pelvine Lymphadenektomie wurde bei Patienten mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom (T1/T2, selten T3) vor einer retropubischen radikalen Prostatektomie durchgeführt. Waren die pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt tumorfrei, wurde die Prostatektomie durchgeführt; wurden Lymphknotenmetastasen gefunden, wurde die Operation abgebrochen.

In die statistische Auswertung flossen insgesamt 7 Parameter ein, welche alle präoperativ erhoben wurden: als klinische Daten der Serum-PSA-Wert, das klinische mittels Palpation erhobene Stadium und die Ergebnisse des transrektalen Ultraschalles. Zusätzlich wurden aus der systematischen Sextantenbiopsie der sog. Gleason-Score der Stanzbiopsien (also die Summe der beiden vorherrschenden Gleason-Grade berechnet, wobei die niedrigstdifferenzierteste aller Stenzen verwendet wurde, zusätzlich wurde die Anzahl aller positiven der 6 entnommenen Stenzen gezählt. Um den Anteil an niedrigdifferenziertem Tumor abzuschätzen, wurde die Anzahl der Stenzen, welche einen niedrigdifferenzierten Gleason 4 oder 5-Tumor enthielten und auch die Anzahl der Biopsien, in denen ein niedrigdifferenzierter

Tumor dominierte, miteinbezogen.

Bei den im Rahmen der Verlaufskontrolle in halbjährlichen Abständen durchgeführten Untersuchungen der operierten Patienten wurde neben der körperlichen Untersuchung sowie einer transrektalen Ultraschalluntersuchung der postoperative PSA-Wert bestimmt. Ein PSA-Anstieg $\geq 0,4$ ng/ml wurde als Rezidiv gewertet. Nur Patienten mit einer Verlaufskontrolle von mindestens 12 Monaten wurden berücksichtigt, die maximale Verlaufskontrolle betrug 48 Monate (Median 28 Monate).

Zur statistischen Aufarbeitung wurden univariate Kaplan-Meier-Analysen sämtlicher erhobener klinischer Parameter berechnet, zusätzlich wurde eine multivariate Cox-Regression zur Definition der unabhängigen signifikanten Parameter angefertigt.

Zur Erstellung eines einfach anwendbaren Entscheidungsbaumes sowie zur Definition von Risikogruppen bezüglich eines Progresses wurde eine CART-Analyse (CART = Classification and regression trees) angefertigt [19, 20]. Die CART-Analyse bestimmt eng definierte Interaktionen und findet homogene Subgruppen von Patienten in dem verwendeten Datensatz. Der Algorithmus beginnt mit dem kompletten Patientenkollektiv und wählt eine Unterteilung in zwei Gruppen mittels einer optimalen Auftrennung des Parameters mit der höchsten prognostischen Bedeutung. In den dann folgenden Schritten werden die Subgruppen entsprechend der Vorgehensweise des vorigen

Schrittes und des Parameters mit der zweithäufigsten Aussagekraft weiter unterteilt. Die Berechnung ist beendet, wenn eine weitere, statistisch relevante Unterteilung nicht mehr durchgeführt werden kann oder die Anzahl einer Subgruppe 15 Patienten unterschreitet. Es handelt sich hierbei um eine multivariate Vorgehensweise, bei der in den jeweiligen Subgruppen stets alle Parameter analysiert werden, aber nur solche berücksichtigt werden, welche eine unabhängige prognostische Aussagekraft besitzen. Die Ergebnisse der CART-Analyse werden in einem verzweigten Diagramm dargestellt, um einen Algorithmus zu liefern, welcher in der Lage ist, einen gegebenen Patienten in eine definierte

Risikogruppe mit kalkuliertem Risiko einzuordnen.

ERGEBNISSE

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine gesamte PSA-rezidivfreie Überlebenszeit nach 42 Monaten von 66 % (95 % Konfidenzintervall 57–74 %). Es konnte gezeigt werden, daß in univariaten Analysen alle untersuchten präoperativen Parameter eine signifikante Assoziation zu einem biochemischen Progreß haben (Tabelle 1 u. 2). Die Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach univariater Analyse sind nicht abgebildet.

Tabelle 1: Korrelation des klinischen Stadiums, des präoperativen PSA-Wertes und der Ergebnisse des transrektalen Ultraschalls mit einem PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie (n = 318*)

	events#/n	2 Jahres PSA-freie Überlebensrate/CI	Logrank p-Wert
Klinisches Stadium (rektale Palpation)			
T1a-c	3/46	0,95 (0,88; 1,0)	0,0013
T2a	19/137	0,86 (0,78; 0,94)	
T2b	20/84	0,72 (0,60; 0,84)	
T2c	9/35	0,82 (0,69; 0,95)	
T3	8/15	0,58 (0,32; 0,84)	
PSA			
0-4 ng/ml	4/35	0,95 (0,85; 1,0)	< 0,0001
4,1-10 ng/ml	19/133	0,86 (0,78; 0,94)	
10,1- 20 ng/ml	10/85	0,91 (0,84; 0,98)	
> 20 ng/ml	25/59	0,51 (0,35; 0,66)	
TRUS			
Unauffällig	13/75	0,81 (0,70; 0,92)	0,0238
Echoarme Läsion	18/131	0,86 (0,78; 0,94)	
Kapselpenetration	8/23	0,70 (0,49; 0,91)	
Samenblaseninfiltration	14/40	0,65 (0,48; 0,82)	

* Da einzelne Parameter fehlen können, kann die n-Zahl kleiner 318 sein;
#: events= Anzahl der Patienten mit einem PSA-Rezidiv; CI: Konfidenz Intervall

In der Cox-Regressions-Analyse erreichte der niedrigdifferenzierte Karzinomanteil, welcher durch die Anzahl der betroffenen Stanzten erfaßt wurde, das höchste Signifikanzniveau; dies wurde gefolgt von dem Anteil positiver Stanzten sowie dem PSA-Wert. Alle anderen Parameter erreichten kein Signifikanzniveau (siehe Tabelle 3).

Die CART-Analyse aller präoperativen Charakteristika wurde mit der Zielsetzung der Erstellung von Subgruppen mit ähnlichem Risiko des Progresses durchgeführt (Abb. 1). Entsprechend den Ergebnissen dieser Bestimmung hat der Anteil der präoperativen Stanzten, die einen niedrigdifferenzierten Gleason Grad 4 oder 5 Tumor enthielten, die größte prognostische Bedeutung und war damit der aussagekräftigste Parameter zur Vorhersage des postoperativen Progresses. Alle Patienten, die 5 oder 6 Stanzten mit einem Gleason Grad 4 oder 5-Tumor in den präoperativen Biopsien aufwiesen (n = 17; 5,5 %), zeigten nach einem Zeitraum von 30 Monaten ein Rezidiv. In der Analyse der Rezidiv-freien Überlebensrate nach 2 Jahren, wie sie in der CART-Analyse präsentiert wird, wurden 75,1 % der Patienten (n = 232) einer Gruppe zugeteilt, die ein niedriges Risiko eines postoperativen Progresses aufwiesen. Alle Patienten dieser Gruppe hatten weniger als 4 Biopsien, die einen Gleason Grad 4 oder 5-Tumor beinhalteten, maximal eine Biopsie mit vorherrschendem Gleason Grad 4 oder 5-Tumor und einen präoperativen PSA-Wert < 20 ng/ml. 96 % der Patienten dieser Gruppe waren nach 2 Jahren noch rezidivfrei.

Tabelle 2: Korrelation der Ergebnisse der systematischen Sextantenbiopsie mit einem PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie (n = 318*)

	events#/n	2 Jahres PSA-freie Überlebensrate/CI	Logrank p-Wert
Anzahl der positiven Biopsien			
1	5/97	0,94 (0,85; 1,0)	< 0,0001
2	13/81	0,87 (0,78; 0,96)	
3-4	22/111	0,80 (0,71; 0,89)	
5-6	20/45	0,52 (0,34; 0,70)	
Gleason Summenscore in den Biopsien			
≤ 3+3	14/169	0,93 (0,89; 0,97)	< 0,0001
3+4	22/96	0,76 (0,65; 0,87)	
4+3	10/26	0,71 (0,50; 0,92)	
≥ 4+4	12/19	0,39 (0,14; 0,64)	
Anzahl der Stanzten mit niedrigdifferenziertem Gleason 4/5 Karzinom			
0	13/174	0,94 (0,90; 0,98)	< 0,0001
1	7/41	0,80 (0,65; 0,95)	
2	13/38	0,72 (0,54; 0,90)	
3 oder 6	26/62	0,58 (0,44; 0,72)	
Anzahl der Stanzten mit überwiegend niedrigdifferenziertem Gleason 4/5 Karzinom			
0	37/269	0,86 (0,81; 0,91)	< 0,0001
1	1/14	0,93 (0,80; 1,00)	
2	8/15	0,58 (0,28; 0,88)	
3 oder 6	13/18	0,27 (0,03; 0,51)	
* Da einzelne Parameter fehlen können, kann die n-Zahl kleiner 318 sein; #: events = Anzahl der Patienten mit einem PSA-Rezidiv; CI: Konfidenz Intervall			

Tabelle 3: Cox Regression (final model) der untersuchten präoperativen Parameter bezüglich ihres Einflusses auf einen postoperativen PSA-Progress bei 318 Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom

Variable	Hazard ratio	95 % CI	p-Wert
Anzahl der Stanzten mit überwiegend niedrigdifferenziertem Gleason 4/5 Karzinom			
0	1,0		0,0003
1	0,543	(0,07–4,03)	
2	4,8254	(2,06–11,26)	
3-6	3,0861	(1,35–7,02)	
Anzahl der positiven Biopsien			
1	1,0		0,0094
2	1,6919	(0,50–5,63)	
3	2,2486	(0,74–6,74)	
4-6	5,967	(1,78–19,97)	
Präoperativer PSA-Wert(ng/ml)			
0–4	1,0		0,04
> 4–10	1,2461	(0,40–3,83)	
> 10–20	1,0862	(0,33–3,56)	
> 20	2,8170	(0,93–8,47)	

Zwischen diesen beiden Gruppen konnten zwei weitere Gruppen mit mittlerem Rezidivrisiko ermittelt werden; die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven des PSA-freien Überlebens dieser einzelnen Risikogruppen finden sich in der Tabelle 3.

DISKUSSION

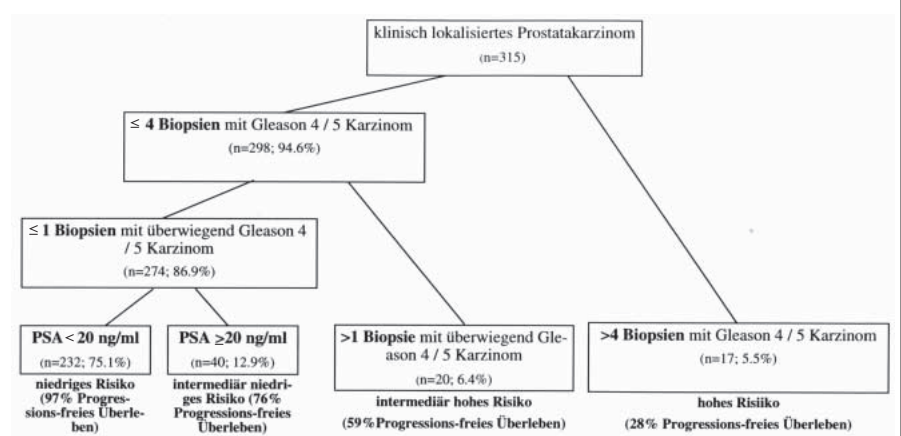
Ziel dieser Studie war es, eine Vorhersage eines postoperativen Progresses anhand prätherapeutischer Befunde zu treffen. 66 % der untersuchten Patienten waren nach einer Verlaufskontrolle von 4 Jahren ohne Anhalt für ein PSA-Rezidiv. Vergleicht man dies mit veröffentlichten 5- und 10-Jahres-PSA-freien-Überlebensraten aus großen amerikanischen Zentren, welche zwischen 69 und 80,6 % liegen [1–6], erscheinen diese 66 % relativ niedrig; es zeigt sich in dieser Diskrepanz, wie unterschiedlich die untersuchten Patientenkollektive sind. Die von uns operierten Patienten basieren auf einem Kollektiv, in dem die PSA-Bestimmung zur Detektion des Prostatakarzinoms deutlich weniger angewandt wird als in den USA. So berichteten beispielsweise Catalona und Smith von einer 5-Jahres-PSA-freien Überlebensrate von 78 %, allerdings lag bei 67 % der Patienten ein pT1- oder pT2-Tumor vor [6]. Im Vergleich hierzu lag in unserem Patientengut der Anteil von pT2-Tumoren bei nur 37 %. Walsh und Mitarbeiter veröffentlichten Langzeitverlaufstudien, bei denen 80,5 % der Patienten einen Gleason-Score von ≤ 6 hatten [1]. Weiterhin hatten in der von Walsh veröffentlichten Studie 15 % der Patienten einen pT1a/b-

Tumor, bei nur 7 % lag eine Invasion der Samenblasen vor. In der hier präsentierten Serie lag bei lediglich 2 % ein pT1a/b-Tumor vor, eine Samenblaseninfiltration bei immerhin 25 %. Dies demonstriert sehr deutlich die unterschiedlichen Patientenkollektive, die stets bei der Beurteilung von Verlaufsergebnissen berücksichtigt werden müssen. Erfreulicherweise konnten wir aber auch in den letzten Jahren eine Verschiebung des Kollektives hin zu einer höheren Anzahl organbegrenzter Tumoren feststellen; waren in den Jahren 1992–94 nur ca. 30 % der von uns operierten Tumoren organbegrenzt, so sind in den Jahren 1997–98 bereits in 60 % der operierten Patienten pT2 Tumoren gefunden worden. Im gleichen Zeitraum stieg der Anteil von T1c Tumoren von 7,4 auf 46 % [21]. Am wahrscheinlichsten ist dies eine Folge der zunehmenden PSA-Bestimmung zur Detektion des Prostatakarzinoms, welche konsekutiv zu

einer Erkennung des Prostatakarzinoms in einem früheren Stadium führt. In den USA wurde erstmals auch ein Rückgang der Mortalität des Prostatakarzinoms aufgrund einer verbesserten Früherkennung beschrieben [22].

Ein allen Studien gemeinsames Merkmal ist die Tatsache, daß es einen gewissen Prozentsatz an Patienten gibt, welche durch eine radikale Prostatektomie allein nicht geheilt werden können. Es erscheint somit notwendig, präoperative Parameter zu definieren, welche ein Therapieversagen bereits vor der Operation erkennen lassen. Gleichzeitig ist es aber auch zu einer differenzierten Aufklärung aller Patienten wünschenswert, anhand eines Risikoprofiles, welches mittels der klinischen Befunde erstellt wurde, eine individuellere und zuverlässigere Beratung zu den Erfolgsaussichten der geplanten operativen Therapie bieten zu können. Es existieren verschiedene Publi-

Abbildung 1: Klassifikation des Risikos eines PSA-Rezidives, nach radikaler Prostatektomie bei 315* Patienten mit einem klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom: Wahrscheinlichkeit des Rezidiv-freien Überlebens nach 2 Jahren.



* Bei 6 Patienten waren in den Subgruppen einzelne Parameter nicht vorhanden, deshalb beruht die angegebene Prozentzahl auf 309 Patienten

kationen, in welchen einzelne präoperative Parameter wie z. B. der PSA-Wert oder das klinische Stadium mit einem späteren Progress nach radikaler Prostatektomie in Beziehung gesetzt wurden [2–4]. Diese univariaten Untersuchungen eignen sich jedoch nicht dazu, die Prognose des einzelnen Patienten abzuschätzen, da die Schwankungsbreite dieser einzelnen Parameter recht groß sein kann; zusätzlich liegen sogenannte Ko-Linearitäten der Befunde vor, beispielsweise gehen schlecht differenzierte Tumoren häufig mit einem hohen PSA-Wert, einem schlechteren klinischen Stadium und fortgeschrittenen Befunden im transrektalen Ultraschall einher. Um dieser Tatsache gerecht zu werden, erscheinen deshalb univariate Analysen zur Vorhersage der Prognose eines Prostatakarzinoms nicht ausreichend.

In den Studien, welche sich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms auseinandersetzen, wurde als wichtigster, die Prognose bestimmender Faktor die Tumordifferenzierung beschrieben [23, 24]. Dies war in den von uns durchgeführten Analysen ebenfalls nachweisbar. Kenntnis über den Differenzierungsgrad des Tumors kann problemlos durch Prostatabiopsien erhalten werden. In einer multivariaten Analyse konnten Scardino et al. zeigen, daß lediglich der Tumorgrad und der Serum-PSA-Wert unabhängige prognostisch signifikante Parameter darstellen [25]. Zusätzlich zu einer bloßen Analyse des Tumorgrades, also der Erkenntnis, daß beispielsweise ein Gleason 3+4 Prostatakarzinom vorliegt, ist es möglich, durch die systemati-

sche Sextantenbiopsie eine quantitative Aussage über den Anteil der vorhandenen Tumorgrade zu treffen. Dies ergibt sich aus der standardisierten Biopsietechnik, welche letztendlich durch eine einfache Auszählung der betroffenen Stenzen, aber auch durch eine quantitative Bestimmung der tumorbehafteten Biopsien eine Einschätzung des Tumolvolumens erlauben.

Aus früheren Studien ist bekannt, daß entdifferenzierter Tumor die Heilungsrate entscheidend negativ beeinflusst [7, 16, 17, 26]; dies war für uns der Anlaß, nicht nur den niedrigdifferenzierten Tumor durch die Biopsie zu erkennen, sondern diesen auch durch eine Analyse der systematischen Biopsie in seiner Ausdehnung zu quantifizieren. Unsere Analysen basieren somit schwerpunktmäßig auf der Verfügbarkeit der Ergebnisse der systematischen Sextantenbiopsie.

Der Gleason-Grad stellt den bislang exaktesten präoperativen Parameter zur Vorhersage eines Tumorrezidives dar [1, 2, 25]. Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, daß die absolute Menge an schlechtdifferenziertem Tumor einen noch bedeutenderen Einfluß auf die Prognose des Prostatakarzinoms besitzt als der Gleason-Grad per se. Nur der Anteil des entdifferenzierten Tumors (repräsentiert durch die Anzahl der Stenzen mit Gleason Grad 4 oder 5 Karzinom), die Ausdehnung des Tumors (reflektiert in der Anzahl der positiven Stenzen) und der präoperative PSA-Wert hatten in der multivariaten Analyse einen signifikanten unabhängigen Einfluß auf das Auftreten eines

PSA-Rezidives. Alle anderen erhobenen Parameter, wie zum Beispiel der Tastbefund oder der transrektale Ultraschallbefund konnten keine zusätzliche Information zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines PSA-Rezidives liefern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie unserer Arbeitsgruppe, welche zur Prädiktion positiver Lymphknoten beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom erstellt wurde; auch hier wurde als entscheidendes Kriterium der Anteil der Stenzen mit niedrigdifferenziertem Karzinom gefunden [27].

Mit der präsentierten CART-Analyse wurde zusätzlich zur Cox-Regression ein asymmetrischer Entscheidungsbaum konstruiert, welcher übergeordnete Interaktionen, die nur in einzelnen Untergruppen von Patienten von Relevanz sind, erkennt. Ein besonderer Vorteil dieser Methode ist, daß die Ergebnisse trotz ihrer Komplexität in einem einfachen Flußdiagramm dargestellt werden können und so im Klinikalltag eine unkomplizierte Anwendbarkeit zur Beratung des individuellen Patienten ermöglichen. Liegen die entscheidenden präoperativen Untersuchungen vor, kann der Patient einer bestimmten Risikogruppe zugeordnet und somit das Auftreten eines Rezidives abgeschätzt werden. Dies ermöglicht es, den individuellen Patienten risikoadaptiert über die Therapie zu beraten, bei hoher Erfolgswahrscheinlichkeit zur Operation zu motivieren, aber auch bei schlechterer Prognose eine dem fortgeschrittenen Stadium angepaßte Therapieform, wie zum Beispiel die primäre Hormontherapie, anzubieten und aufgrund eines bereits zu diesem

Zeitpunkt abzusehenden postoperativen Rezidives unnötige Operationen zu vermeiden. Weiterhin erscheint eine frühzeitige Zuführung des Patienten zu einer zusätzlichen Therapie oder eine engmaschigere Nachsorge als Konsequenz der Erkenntnis einer hohen Rezidivwahrscheinlichkeit denkbar; eine prospektive Validierung der Ergebnisse vor einer Einbeziehung der CART-Analyse in den klinischen Alltag sollte erfolgen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Der Anteil an schlecht differenziertem Tumor hat die größte prognostische Bedeutung bei Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom. Diesen Tumoranteil kann man durch eine systematische Sextantenbiopsie präoperativ abschätzen und hierdurch die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Tumorprogresses bereits vor dem geplanten Eingriff evaluieren. Die präsentierte CART-Analyse erlaubt eine Zuordnung des einzelnen Patienten in Risikogruppen und stellt somit eine vielversprechende Methode zur Anwendbarkeit komplexer statistischer Zusammenhänge im klinischen Alltag dar.

UNTERSTÜTZUNG

Unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe.

Literatur:

- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473.
- Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein IJ, Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 713.
- Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821.
- Ohuri M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 1994; 152: 1714.
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850.
- Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837.
- Stamey TA. Making the most out of systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein IJ, Walsh PC. 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.
- Partin AW, Piantadosi S, Sanda M.G, Epstein IJ, Marshall FF, Mohler JL, Brendler CB, Walsh PC, Simmons J. Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* 1995; 45: 831.
- Hammerer P, Huland H, Sparenberg. Digital rectal examination, imaging and systematic sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 281.
- Huland H, Hammerer P, Henke PP, Huland E. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal examination, prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J Urol* 1996; 155: 1344.
- Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* 1996; 156: 1059.
- Stapleton AMF, Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Scardino PT. Which factors best predict treatment failure after radical prostatectomy (RP) for clinically localized prostate cancer? *J Urol* 1997; 154: 395.
- Ohuri M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154: 1818.
- Epstein IJ, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71: 3582.
- Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 75.
- Dietrick DD, McNeal JE, Stamey TA. Core cancer length in ultrasound-guided systematic sextant biopsies: a preoperative evaluation of prostate cancer volume. *Urology* 1995; 45: 987.
- Gleason DF and Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum M (ed.). *Urologic pathology: The prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977; 171–97.
- Laussen B, Sauerbrei W, Schumacher M. Classification and regression trees used for the exploration of prognostic factors measured in different scales. In: Dirschedl P, Ostermann R (eds.). *Computational statistics*. Physica, Heidelberg, 1993; 483–96.
- Laussen B, Schumacher M. Maximally selected rank statistics. *Biometrics* 1992; 48: 73.
- Noldus J, Graefen M, Hammerer P, Henke RP, Huland H. Entwicklung der Tumorselektion anhand des pathologischen Stadiums beim klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom. *Urol A* 1998; 37: 195–8.
- Mettlin CJ, Murphy GP. Why is the

prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 1998; 249–51.

23. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267: 2191.

24. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Natural course of clinically localized prostate adenocarcinoma in men less than 70 years old. *J Urol* 1996; 146: 96.

25. Scardino P. Prostate Cancer Treatment: Stage by Stage. *AUA Seminar* 9655, 1996.

26. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastases in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 1225.

27. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke PP, Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1998; 159: 2023.

*Eingegangen am 17. 12. 98.
Angenommen nach Review am
01. 02. 99*



Dr. med. Markus Graefen

Geboren 1965 in Föndenberg, D. Studium der Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn sowie an der University of California, San Diego, von 1986 bis 1992. Von 1992 bis 1993 Chirurgisches Jahr am Blackburn Royal Infirmary, England, und am Edinburgh

Royal Infirmary, Schottland. Urologische Ausbildung in Neuss bei Prof. Boeminghaus von 1993 bis 1994, an der Universitätsklinik Düsseldorf (Prof. Dr. R. Ackermann) von 1994 bis 1995, sowie seit 1995 an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. H. Huland.

Der Forschungsschwerpunkt ist die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Zahlreiche deutsch- und englischsprachige Publikationen als Erst- und Co-Autor, insbesondere auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms. 1998 Preisträger der Hamburger Krebsgesellschaft.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Markus Graefen
Abteilung Urologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf
D-20246 Hamburg, Martinistraße 52*

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](#)