

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Urologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. L. Hertle-

**Besitzt die Bestimmung tumorvolumen-assoziiertes Parameter  
oder die Anzahl der Tumorherde eine prognostische  
Aussagekraft nach radikaler Prostatektomie?**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms-Universität

vorgelegt von

Reemt Hinkelammert

aus Osnabrück

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. L. Hertle

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. O. Bettendorf

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. L. Hertle-  
Referent: Univ.-Prof. Dr. L. Hertle  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. O. Bettendorf

### **Zusammenfassung**

**Besitzt die Bestimmung tumorvolumen-assoziiertes Parameter oder die Anzahl der Tumorherde eine prognostische Aussagekraft nach radikaler Prostatektomie?**

**Hinkelammert, Reemt**

Das Tumorvolumen, der Tumorprozentanteil am Gesamtprostatavolumen und die Anzahl der Tumorherde werden nach radikaler Prostatektomie nicht standardmäßig bestimmt. Mehrere Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob das Tumorvolumen bzw. der Tumorprozentanteil einen prognostischen Nutzen bezüglich der Vorhersage eines biochemischen Rezidivs beim Prostatakarzinom besitzt. Die Ergebnisse sind widersprüchlich. Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Anzahl der Tumorherde als Prädiktor für das biochemische Rezidiv beschäftigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Aussagekraft der o.g. histopathologischen Informationen zu prüfen.

Das Kollektiv dieser Studie bestand aus 758 Patienten, die sich zwischen den Jahren 2000 und 2005 aufgrund eines klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster unterzogen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 62 Monate. Das Tumorvolumen, der Tumorprozentanteil und die Anzahl der Tumorherde wurden visuell mit Hilfe einer vom Pathologen angefertigten Prostatakarte des Prostatektomiepräparates bestimmt. Zusätzlich wurden das Tumorvolumen und der Tumorprozentanteil als kategorisierte Variable (Trennung beim Median) untersucht sowie eine risikostratifizierte Subgruppenanalyse (hohes Risiko: Tumorstadium > pT2 oder Gleason-Score 8-10 oder PSA > 20 ng/ml; niedriges Risiko: ≤ pT2 und Gleason-Score ≤ 7 und PSA ≤ 20 ng/ml) durchgeführt. Endpunkt der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen war das biochemische Rezidiv.

Das Tumorvolumen, der Tumorprozentanteil und die Anzahl der Tumorherde korrelierten signifikant mit dem Tumorstadium, dem Gleason-Score, dem chirurgischen Marginstatus und dem präoperativen prostataspezifischen Antigen (PSA). In der univariaten Analyse ergaben sich für alle konventionellen histopathologischen Parameter inklusive des Tumorvolumens, des Tumorprozentanteils und der Anzahl der Tumorherde signifikante Ergebnisse. In der multivariaten Analyse konnte der Tumorprozentanteil neben dem Tumorstadium, dem Gleason-Score und dem präoperativen PSA als unabhängiger Prognoseparameter für das biochemische Rezidiv identifiziert werden. Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko war der Tumorprozentanteil weiterhin ein unabhängiger Prädiktor des biochemischen Rezidivs. In der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risiko ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für den Tumorprozentanteil bzw. die tumorvolumen-assoziierten Parameter.

Zusammenfassend konnte somit für den Tumorprozentanteil - nicht jedoch für das Tumorvolumen und die Anzahl der Tumorherde - ein zusätzlicher, unabhängiger prognostischer Nutzen nachgewiesen werden. Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv erwies sich die Bestimmung des Tumorprozentanteils als zusätzlicher Vorhersageparameter. Die kontroverse Datenlage lässt sich auf Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven zurückführen. Mit Hilfe der Prostatakarte ist die Bestimmung der zusätzlichen histopathologischen Informationen unkompliziert und wird mittlerweile regelhaft am Gerhardt-Domagk-Institut für Pathologie Münster durchgeführt.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2013

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Besitzt die Bestimmung tumorvolumen-assoziiertes Parameter  
oder die Anzahl der Tumorherde eine prognostische  
Aussagekraft nach radikaler Prostatektomie?

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik und Poliklinik für Urologie des UKM

unter der Anleitung von:

Hr. Prof. Dr. med. Axel Semjonow

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 18.03.2013

Ort, Datum

Name: R. Hinkelammert  
(in Druckbuchstaben)

Unterschrift

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>3</b>
1.1	Anatomie der Prostata	5
1.2	Pathologische Veränderungen der Prostata	7
1.2.1	Benigne Prostatahyperplasie	7
1.2.2	Prostatische intraepitheliale Neoplasie	7
1.2.3	Prostatakarzinom	8
1.3	Klassifikation des Prostatakarzinoms	9
1.4	Diagnostik des Prostatakarzinoms	12
1.4.1	Digital-rektale Untersuchung	12
1.4.2	PSA-Wert-Bestimmung	12
1.4.3	Transrektaler Ultraschall	13
1.4.4	Prostatastanzbiopsie	13
1.5	Operative Therapie des Prostatakarzinoms	14
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1	Patientenkollektiv	16
2.2	Systematische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates	16
2.3	Visuelles Schätzen des Tumorumfanges/Tumorprozentanteils und Erfassung der Tumorherde anhand der Prostatakarte	19
2.4	Follow-up	20
2.5	Statistische Analyse	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Pathologische Charakteristika des Patientenkollektivs	22
3.2	Biochemisches Rezidiv	22
3.3	Subklassifizierung der pT2-Tumore und Hochrisikogruppe	23
3.4	Anzahl der Tumorherde	24

3.5	Klinische und histopathologische Charakteristika des untersuchten Kollektivs	25
3.6	Kaplan-Meier-Kurven für kumulatives PSA-freies Überleben	27
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>30</b>
4.1.	Kontroverse Datenlage zur Bestimmung des Tumorumfanges	30
4.2	Prognostischer Nutzen der Anzahl der Tumorherde	33
4.3	Standort der Arbeit und Limitationen	36
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>43</b>

## 1 Einleitung und Problemstellung

Das Prostatakarzinom ist derzeit in Deutschland der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor beim Mann und stellt die dritthäufigste Krebstodesursache nach dem Bronchial- und Kolonkarzinom mit aktuell jährlich ca. 12000 Todesfällen dar (20).

Durch die Einführung der Früherkennungsuntersuchung mittels Palpation der Prostata und der Möglichkeit der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) seit Anfang der 1980er Jahre ergab sich eine steigende Inzidenz (aktuell ca. 63400 Neuerkrankungen/Jahr) bei nahezu gleichbleibender Mortalität (20).

Mit Hilfe vorhandener Klassifikationen wie dem TNM-Stadium, dem Gleason-Score und dem Helpap-Grading können prognostische Aussagen bezüglich eines biochemischen PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie gemacht werden.

Neben diesen etablierten Standardparametern können zusätzliche Informationen erfasst werden, die jedoch bisher keinen routinemäßig durchgeführter Bestandteil bei der pathologischen Beurteilung des Prostatektomiepräparates darstellen: Sowohl die Anzahl der Tumorherde als auch tumorvolumetrische Untersuchungen wie z.B. die Bestimmung des absoluten Tumorumfanges bzw. des Tumorprozentanteils an der gesamten Prostata werden als mögliche prognostische Marker diskutiert.

Während mehrere Studien einen unabhängigen prognostischen Wert des Tumorumfanges und assoziierter Parameter beschreiben (5,16,22,23,31,37,38,40,42), konnten andere Arbeitsgruppen diesen Nutzen nicht bestätigen (17,18,30,35,45).

Bezüglich der Tumorumfangbestimmung werden verschiedene Methoden angewendet. Die computerplanimetrische Bestimmung ergibt die genauesten Ergebnisse. Aufgrund des hohen Zeitaufwands ist sie jedoch im klinischen Alltag nicht anwendbar. Daher wurden vereinfachte Bestimmungsmethoden wie das visuelle Schätzen (4,17,22) oder die Bestimmung des maximalen Tumordurchmessers (27) entwickelt.

Neben den verschiedenen Bestimmungsmethoden könnten auch Unterschiede in den Studienpopulationen Ursache der kontroversen Ergebnisse sein.

Das Tumorstadium pT2 beinhaltet Tumore ohne Prostatakapselperforation. Das TNM-System subklassifiziert diese Tumore lediglich danach, ob beide Prostataseitenlappen (pT2c) oder ob mehr (pT2b) bzw. weniger (pT2a) als die Hälfte eines Seitenlappens der Prostata durch das Karzinom infiltriert werden (36). Dies bedeutet, dass kleine Tumore als pT2c klassifiziert werden, wenn beide Seitenlappen befallen sind, während ein großer Tumor als pT2a oder pT2b klassifiziert wird, wenn er nur einen Seitenlappen befällt. Dementsprechend erscheint der prognostische Nutzen dieser Klassifizierung eingeschränkt (14,44). In der vorliegenden Studie wurde daher die Rolle des Tumolvolumens und assoziierter Parameter als möglicher unabhängiger Prognosefaktor in der Subklassifikation der pT2-Tumore untersucht.

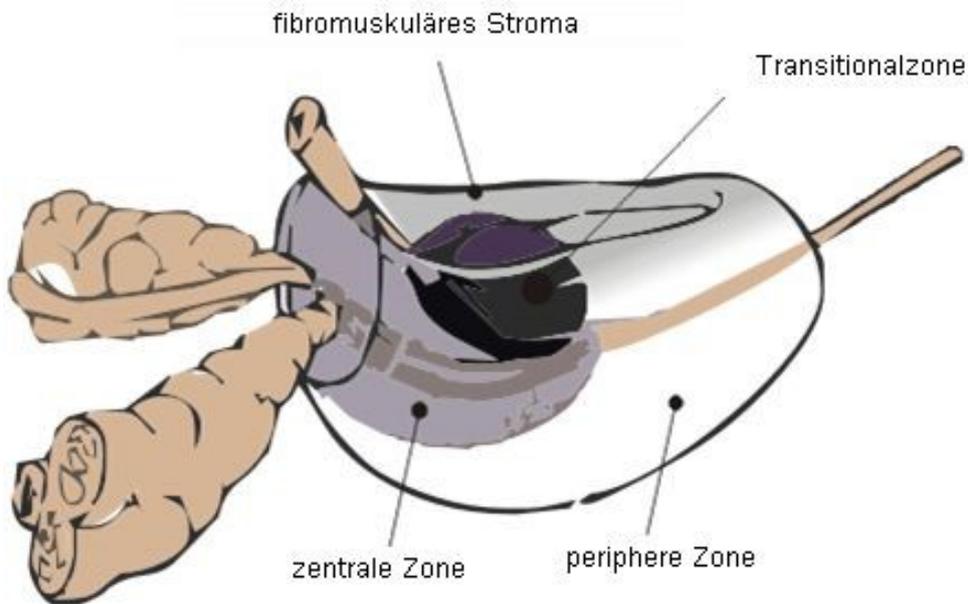
Nur wenige Studien haben den Einfluss der Anzahl der Tumorherde als Vorhersageparameter für das biochemische Rezidiv untersucht (16,23,28,33). Allein Rice et al. konnten in der multivariaten Analyse eine schlechtere Prognose bei unifokalen Tumoren nachweisen. Im Gegensatz hierzu werden multifokale Tumore jedoch als genetisch heterogene Erkrankung mit hohen Proliferationsraten beschrieben (3,15). Diese Eigenschaften könnten Grundlage einer gesteigerten Rezidivrate sein. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der prognostische Nutzen der Anzahl der Tumorherde unter Berücksichtigung der pathologischen Standardparameter analysiert.

## 1.1 Anatomie der Prostata

Die esskastaniengroße Prostata ist eine unpaarig angelegte Drüse. Topographisch liegt sie mit ihrer Basis der Harnblase an, während die Spitze, der Apex, durch den Hiatus urogenitalis ragt. Die Hinterfläche der Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist der ventralen Rektumwand zugewandt und hier der klinischen Untersuchung zugänglich. Das extraperitoneal gelegene Organ ist in das Bindegewebe des Spatium subperitoneale eingebettet und grenzt sich von diesem durch eine derbe Pseudokapsel ab. Die Prostata umgibt den nach ihr benannten ersten Teil der Harnröhre (Pars prostatica), welche vom Blasen Hals ausgehend vertikal von der Basis bis zum Apex verläuft. Im Inneren der Prostata befinden sich tubulo-alveoläre Drüsen, deren 12 - 20 Ausführungsgänge im Bereich des Colliculus seminalis in die Harnröhre münden. Diese Drüsen werden durch Bindegewebszüge und glatte Muskelzellen voneinander separiert. Auf dem Colliculus seminalis münden die Ductus ejaculatorii, welche aus dem Zusammenschluss von Ductus deferens und Ductus excretorius entstehen. Sie verlaufen von der dorsalen Prostatabasis zum mittleren Abschnitt der Pars prostatica der Harnröhre.

Die tubulo-alveolären Drüsen weisen ein bestimmtes Verteilungsmuster innerhalb der Drüse auf. McNeal entwickelte auf dieser Grundlage das heute gültige Vier-Zonen-Modell der Prostata (Abbildung 1) (24). Man beschreibt aufgrund dieser Entdeckung heute eine periphere Zone, welche den größten Teil der Drüse (ca. 75 %) ausmacht und am häufigsten als Entstehungsort des Prostatakarzinoms gesehen wird. Umgeben ist die periphere Zone von der Pseudokapsel; ihre Drüsen verlaufen radiär zur Urethra. Die zentrale Zone ist mit ca. 25 % der zweitgrößte Anteil der Vorsteherdrüse. Sie wird von der peripheren Zone nahezu komplett ummantelt. Periurethral gelegen umschließt sie die Ductus ejaculatorii. Als Ursprungslokalisation der benignen Prostatahyperplasie ist die Transitional- oder Übergangszone von klinischem Interesse. Sie umschlingt den Verlauf der Pars prostatica Urethra vom Blasen Hals bis zum Colliculus.

Das fibromuskuläre Stroma bildet den vierten Abschnitt. Anterior gelegen und drüsenfrei grenzt es die Prostata vom Spatium retropublicum ab.



**Abbildung 1:** Zonale Anatomie der Prostata nach McNeal (24); Abbildung aus (13)

## 1.2 Pathologische Veränderungen der Prostata

### 1.2.1 Benigne Prostatahyperplasie

Die knotige Proliferation von Drüsen und Stroma der Vorsteherdrüse und die daraus folgende zirkuläre Verengung der Harnröhre wird als benigne Prostatahyperplasie bezeichnet. Entstehungsort dieser Veränderung ist vornehmlich die Transitionalzone. Histologisch zeigen sich fibrovaskuläre, fibromuskuläre sowie leiomyomatöse Knoten. Insgesamt sind die nodulären Hyperplasien äußerst heterogen aufgebaut. Neben der Einengung der Urethra führt die benigne Prostatahyperplasie auch zur Kompression der peripheren Drüsenanteile, welche mit der Bildung einer Pseudokapsel reagieren kann. Diese „chirurgische“ Kapsel wird klinisch bei der Enukleation der knotigen Areale genutzt. Bildet sich im Eingangsbereich der Urethra ein großer Knoten, kann dieser deckelartig den Harnweg verlegen und somit eine Obstruktion verursachen. Die benigne Prostatahyperplasie ist beteiligt an der Pathogenese verschiedenster Erkrankungen des Urogenitaltrakts (Prostatitis, Zystitis, Blasenwandhypertrophie mit Ausbildung einer Balkenblase, etc.).

### 1.2.2 Prostatistische intraepitheliale Neoplasie

Die prostatistische intraepitheliale Neoplasie ist wahrscheinlich eine Präkanzerose. Sie wird in eine high-, sowie eine low-grade intraepitheliale Neoplasie unterteilt. Die high-grade intraepitheliale Neoplasie ähnelt einem intraduktal, nicht invasiv wachsenden Karzinom. Mikroskopisch ist sie durch ein papillär oder kribiformes Epithelwachstum gekennzeichnet. Patienten mit dem Nachweis einer high-grade intraepithelialen Neoplasie haben ein deutlich erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf ein Prostatakarzinom zu entwickeln (26).

### 1.2.3 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die Tumorerkrankung mit der höchsten Inzidenz beim Mann. In Deutschland sterben jährlich ca. 12000 Menschen an den Folgen dieses Malignoms (20). Das Alter ist neben der genetischen Disposition (43) ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters und tritt selten vor dem 50. Lebensjahr auf (12). Aufgrund des demographischen Wandels wird deshalb mit einer weiteren Zunahme der Fälle gerechnet.

In ca. 95 % der Fälle handelt es sich um ein Adenokarzinom der Prostata. Hierbei wird in das hoch-, mittel- und niedrigdifferenzierte bzw. anaplastische Karzinom unterteilt. Desweiteren finden sich seltene Formen wie etwa das Plattenepithelkarzinom der Prostata oder das Übergangszellkarzinom, das dem periurethralen Drüsengewebe entspringt.

Das Prostatakarzinom entsteht typischerweise in der peripheren Drüsenzzone und wächst zunächst intraprostatisch. Nach der Perforation der Kapsel kommt es zur Infiltration der Nachbarorgane (Samenblasen-, Rektum- und Blaseninfiltration).

Das Prostatakarzinom metastasiert lymphogen in die regionalen Lymphknoten und hämatogen über den prävertebralen Venenplexus in die Wirbelsäule, den Femur und die Beckenknochen (2). Die ossären Filiae sind vom osteoplastischen Typ.

Man unterscheidet nach dem klinischen Erscheinungsbild vier Formen des Prostatakarzinoms:

Das latente Karzinom wird erst durch die Obduktion entdeckt. Bei über 80-Jährigen wird es in ca. 70 % der Fälle diagnostiziert.

Das inzidentelle Prostatakarzinom wird „zufällig“ im Rahmen einer transurethralen Resektion wegen einer benignen Prostatahyperplasie durch den Pathologen diagnostiziert.

Das pT1c-Prostatakarzinom ist nicht palpabel und wird nur durch die Erhöhung des PSA erkannt.

Das manifeste Prostatakarzinom wird durch die digitale rektale Untersuchung entdeckt und histologisch durch die Prostatastanzbiopsie gesichert.

### 1.3 Klassifikation des Prostatakarzinoms

Das Adenokarzinom der Prostata wird heute durch das TNM-System von 2010 klassifiziert (36). Das TNM-System berücksichtigt die Ausbreitung des Primärtumors, den Befall regionärer Lymphknoten sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (Abbildung 2). 1992 einigten sich die Union Internationale contre le cancer (UICC) und die amerikanische Committee on Cancer (AJCC) auf ein standardisiertes System mit dem Ziel ein international gültiges Modell zu entwickeln. Im Laufe der Jahre kam es zu neuen Anpassungen (1997, 2002 und 2010).

In der Klassifikation von 2010 werden Karzinome mit mikroskopischer Blasenhalsoinfiltration als pT3a-Tumore - und nicht wie in der Version von 2002 als pT4-Tumore - gewertet (36).

Das mikroskopische Grading des Prostatakarzinoms klassifiziert die histologischen wie auch zytologischen Merkmale des Tumors. Gleason entwickelte 1974 den nach ihm benannten Gleason-Score. Dieser berücksichtigt das Wachstumsmuster des Tumors (Abbildung 3).

<b>T-Stadium: Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	nicht palpabler Inzidentaltumor Diagnose im Rahmen der operativen Therapie einer benignen Prostatahyperplasie oder stanzbioptisch bei erhöhtem PSA
T1a	Tumorbefall in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1b	Tumorbefall in $> 5\%$ des resezierten Gewebes
T1c	Tumornachweis durch Stanzbiopsie
T2	organbegrenzter Tumor
T2a	Tumorbefall $< 50\%$ eines Prostatalappens
T2b	Tumorbefall $> 50\%$ eines Prostatalappens
T2c	Tumor befällt beide Prostatalappen
T3	organüberschreitender Tumor
T3a	Tumor perforiert Prostatakapsel (eingeschlossen mikroskopische Infiltration des Blasenhalses)
T3b	Tumorinfiltration der Samenblasen
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen (Harnblase, Rektum, etc.)
<b>N: Lymphknotenstatus</b>	
NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M: Fernmetastasen</b>	
MX	Metastasierung nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	ossäre Metastasen
M1c	sonstige Metastasen

**Abbildung 2:** Das UICC TNM-System von 2010 (36)

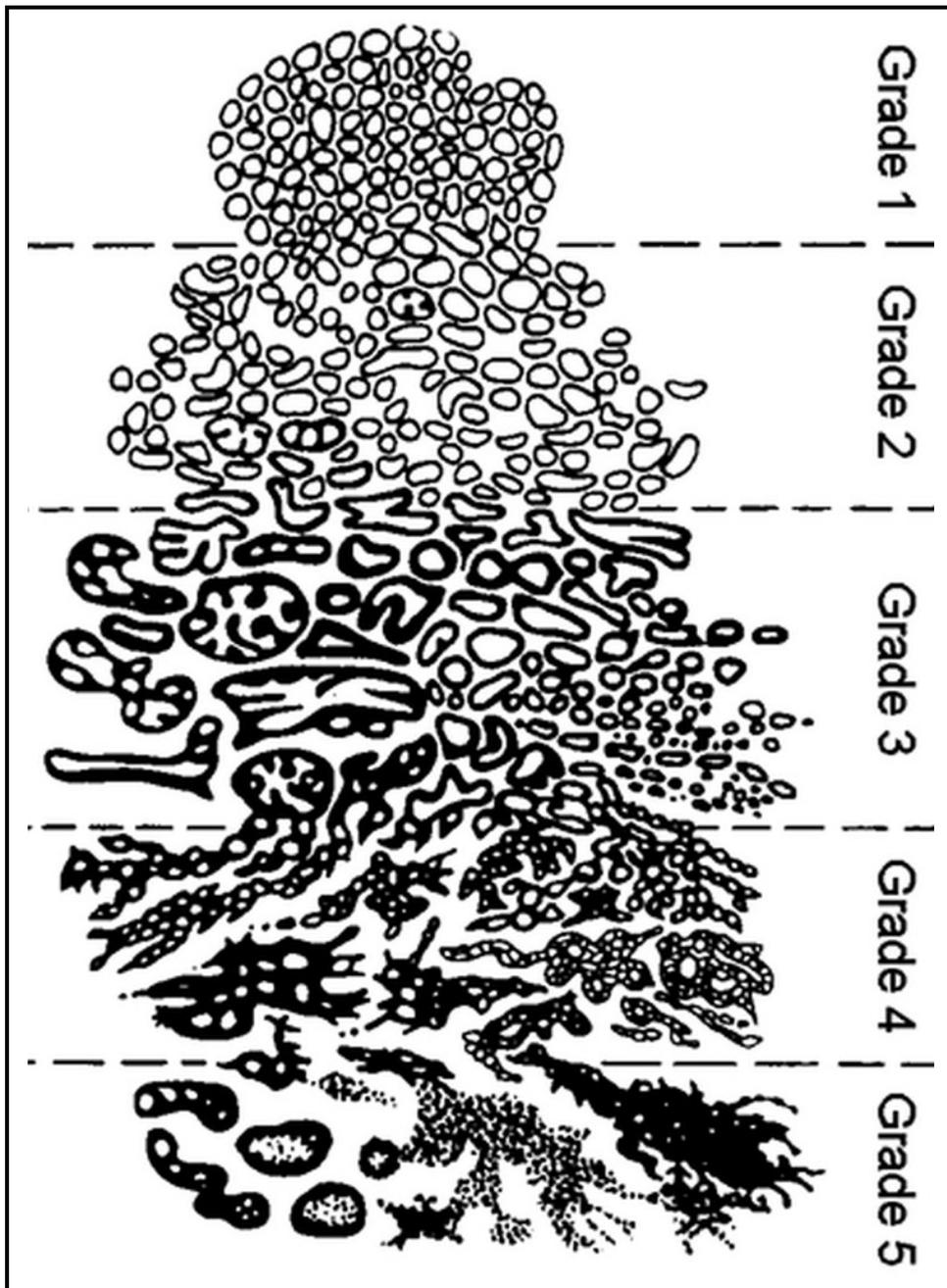


Abbildung 3: Einteilung des Wachstumsmusters nach Gleason (11)

## 1.4 Diagnostik des Prostatakarzinoms

### 1.4.1 Digital-rektale Untersuchung

Die digital-rektale Untersuchung ist ein einfaches, kostengünstiges und schnell durchführbares Untersuchungsverfahren. Im Rahmen der Untersuchung kann die Größe, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit der Drüse beurteilt werden.

Indurationen gelten als malignitätsverdächtig. Bei einem PSA-Wert unter 4 ng/ml ist ein Prostatakarzinom eher selten. Nur etwa 10 – 15 % der Karzinome fallen bei PSA-Werten < 4 ng/ml nur durch einen auffälligen Tastbefund auf (21).

### 1.4.2 PSA-Bestimmung

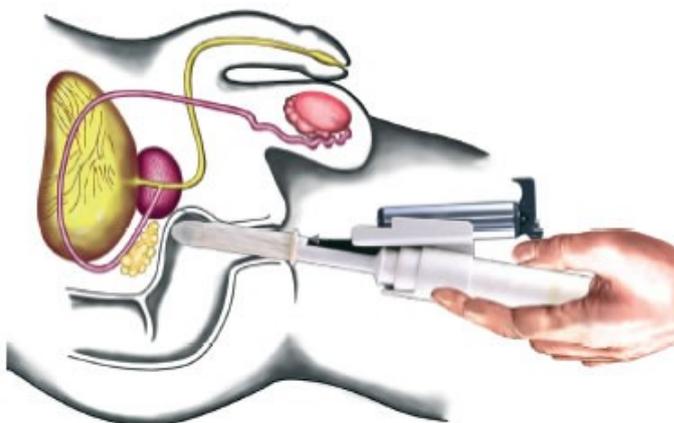
Das PSA ist ein organspezifisches Enzym, das physiologischerweise bei der Ejakulation in die Samenflüssigkeit abgegeben wird. Dort wird es in freier Form aktiv und spaltet Fibrinogen und gelbindende Proteine des Ejakulats, damit den Spermien eine höhere Mobilität ermöglicht wird. Ein geringer Teil des PSA ist im Blut nachweisbar und tritt in freier als auch in gebundener Form auf. Das PSA dient als Tumormarker zur Früherkennung, zum Staging und zum Therapiemonitoring beim Prostatakarzinom. Die Spezifität des PSA kann durch die Bestimmung des Quotienten aus freiem und gebundenem PSA, der PSA-Density (Verhältnis des PSA zur Prostatagröße), der PSA-Velocity (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit) und unter Berücksichtigung der altersspezifischen Grenzwerte gesteigert werden. Das PSA ist nicht karzinomspezifisch. Die Werte können auch durch entzündliche Prozesse (z.B. Prostatitis, Harnwegsinfektion), Manipulationen (z.B. Fahrradfahren, digital-rektale Untersuchung) oder eine benigne Prostatahyperplasie erhöht sein. Ein normwertiger PSA-Wert wiederum schließt das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nicht aus (41).

### 1.4.3 Transrektaler Ultraschall

Seit Anfang der 1980er Jahre ist die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata verfügbar. Die Geräte nutzen eine Frequenz von 5 - 10 MHz und ermöglichen die Beurteilung der Prostataform, -größe und -innenstruktur. Echoarme Areale gelten als malignitätsverdächtig und können gezielt biopsiert werden. Das Prostatakarzinom weist jedoch häufig eine dem normalen Prostatagewebe gleichende Echogenität auf, so dass die Untersuchung nicht zum Staging des Prostatakarzinoms geeignet ist (29).

### 1.4.4 Prostatastanzbiopsie

Die Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms erfolgt typischerweise durch die ultraschallgesteuerte transrektale Biopsie der Prostata. Optimalerweise sollte eine systemische Entnahme von 10 - 12 Biopsien erfolgen (8). Nach einer Antibiotikaprophylaxe werden die Gewebeprobe vom After aus mit Hilfe einer Biopsienadel gewonnen (Abbildung 4). Diese Gewebezylinder werden im Anschluss histopathologisch untersucht. Bei Nachweis eines Prostatakarzinoms kann unter Berücksichtigung der klinischen Situation und evtl. weiterführender Diagnostik, wie z.B. einer Knochenszintigraphie zum Ausschluss ossärer Metastasen, die Indikation zum operativen Vorgehen gestellt werden.



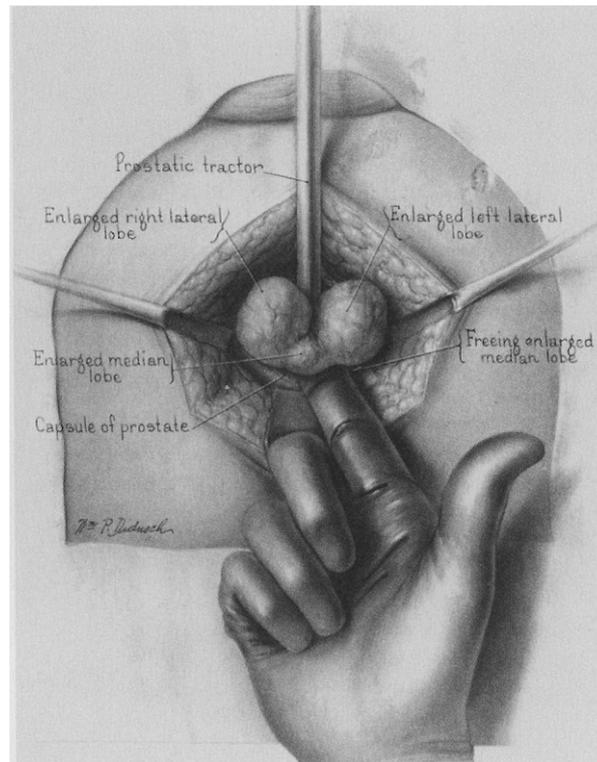
**Abbildung 4:** Ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie

## 1.5 Operative Therapie des Prostatakarzinoms

Bei fehlendem Hinweis auf eine Metastasierung oder einen lokal fortgeschrittenen Befund und unter Berücksichtigung der Patienteneigenschaften (Alter, Allgemeinzustand, Patientenwunsch, etc.) besteht beim stanzbiologisch gesicherten Prostatakarzinom die Möglichkeit einer kurativ intendierten operativen Entfernung der Prostata. Neben verschiedenen strahlentherapeutischen Maßnahmen ist auch der hochintensiv-fokussierte Ultraschall (HIFU) eine kurativ intendierte Therapiemaßnahme. An dieser Stelle soll jedoch nur auf die verschiedenen Formen der radikalen Prostatektomie eingegangen werden.

Hugh Hampton Young unternahm 1904 die erste radikale Prostatektomie. Der Zugang zur Prostata erfolgte von perineal (Abbildung 5).

1947 fand die erste retropubische Prostatektomie durch Millin statt. Sie wurde von Patrick Walsh als nerverhaltende retropubische Prostatektomie weiterentwickelt und erstmalig 1982 durchgeführt (19). Der retropubische Zugang zur Prostata erfolgt hierbei extraperitoneal und bietet, neben der geringeren Gefahr für Einschränkungen der Potenz und Kontinenz, die Möglichkeit der pelvinen Lymphadenektomie inklusive intraoperativer Schnellschnittdiagnostik. Die offen-chirurgisch durchgeführte retropubische radikale Prostatektomie ist eine häufig angewandte Operationstechnik. In den 90er Jahren wurden minimal-invasive Methoden entwickelt. Hier ist neben der endoskopischen extraperitonealen radikalen Prostatektomie (EERPE) die Robotor-assistierte radikale Prostatektomie (RARP) zu erwähnen. Langzeitdaten zur endgültigen Beurteilung dieser Techniken im Vergleich zur klassischen, nerverhaltenden retropubischen radikalen Prostatektomie stehen zum jetzigen Zeitpunkt aus.



**Abbildung 5:** Perineale Prostatektomie nach einer Zeichnung von Hugh Hampton Young aus dem Jahre 1920 (19)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 2000 und 2005 unterzogen sich 821 Männer aufgrund eines stanzbiologisch gesicherten, klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Münster. Bei allen Patienten wurde ein präoperativer PSA-Wert (Hybritech Kalibrierung) bestimmt. Anhand des Prostatektomiepräparates wurden der Gleason-Score, das TNM-Stadium in der Version von 2010 (36), der chirurgische Schnittrand-Status (auch Marginstatus genannt), das Tumolvolumen, der Tumorprozentanteil und die Anzahl der Tumorherde bestimmt. 63 Patienten wurden aufgrund von Lymphknotenmetastasen und der darauf folgenden Androgenentzugstherapie aus der Auswertung ausgeschlossen. Patienten mit Lymphknotenmetastasen wiesen signifikant höhere Werte für das Tumolvolumen bzw. den Tumorprozentanteil ( $12,74 \text{ cm}^3$  vs.  $7,50 \text{ cm}^3$  bzw.  $18,5 \%$  vs.  $11,5 \%$ ;  $p < 0,001$ ) auf als Patienten mit unauffälligem Nodalstatus. Keiner der 758 Männer erhielt eine (neo-)adjuvante Therapie bevor ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen wurde. Alle Follow-up-Daten wurden prospektiv erfasst.

### 2.2 Systematische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates

Die Prostatektomiepräparate des o.g. Patientenkollektivs wurden allesamt durch MitarbeiterInnen des Gerhard-Domagk-Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Münster bearbeitet. Nach der radikalen Prostatektomie untersucht der Operateur das Präparat und versendet es zur pathologischen Weiterbearbeitung. Dort erfolgt zur Kennzeichnung operativer Schnittränder eine Färbung des Präparates mit Tinte. Unmittelbar im Anschluss wird das Präparat in Formalin für 24 - 48 Stunden fixiert. Daraufhin wird das Gewicht der Prostata mit und ohne Samenblasen bestimmt. Hierzu werden die

Samenblasen an der Prostatabasis mit einem transversalen Schnitt rechtwinklig zur rektalen Oberfläche amputiert. Die Samenblasen werden separat von der Prostata eingebettet. Danach erfolgen Zuschnitt und Einbettung der Prostata nach einem standardisierten Protokoll (34).

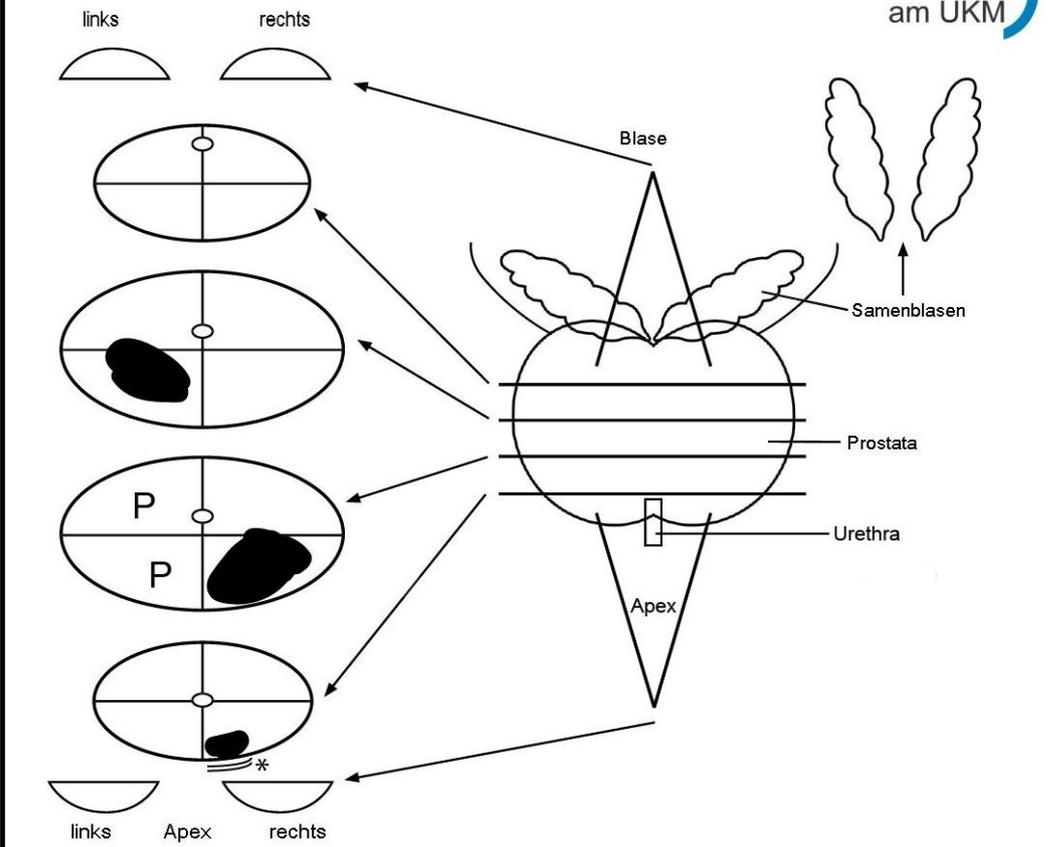
Das Ziel dieser systematischen Schnittführung ist es, die Prostata, die Samenblasen und den Blasen Hals in kassettengerechte Stücke zu zerteilen und eine topographische Zuordnung zu gewährleisten. Vor den Mikrotomschnitten folgt eine weitere Fixierung der Kassetten in Formalin. Nach Abschluss dieser Schnitzzubereitung befinden sich die Prostataanteile seitengetreunt von apikal bis basal in den Einbettkassetten und werden anschließend mit dem Mikrotom 5 µm dünn geschnitten und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Auf jedem Schnitt werden die Prostata kapseloberfläche und die Grenze des Tumors präzise mit einem feinen Filzstift gekennzeichnet. Stellen mit Kapsel-penetration, positivem Schnitttrand und high-grade intraepithelialen Neoplasie -Arealen werden separat markiert und ausgemessen. Alle histologischen Daten werden maßstabsgetreu auf die sogenannte Prostata Karte übertragen (Abbildung 6).

Pathologischer Befund Prostatakarzinom

Name:  
Journalnr.:

Geburtsdatum:

Prostatazentrum  
am UKM



<p><b>P</b> prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HGPN)</p> <p> Adenokarzinom</p> <p> Kapselinvasion</p> <p> Kapselperforation</p> <p><b>*</b> positiver Margin</p>	<p>Differenzierungsmuster</p> <p><input type="checkbox"/> hoch differenziert 0</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> niedrig differenziert 1</p> <p><input type="checkbox"/> kribiform 2</p> <p><input type="checkbox"/> solide 3</p>	<p>Kernatypie</p> <p><input type="checkbox"/> gering 0</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> mäßig 1</p> <p><input type="checkbox"/> stark 2</p>
	<p>Ia = 0 Ib = 1 <b>Ila = 2</b> Ib = 3 IIIa = 4 IIIb = 5 (Helpap grading)</p>	
<p>pT: 3a      pN: 0 (0/10)</p> <p>Local-R1, L0, V0</p>	<p>Gleason Score: 4+3 = 7</p>	<p>Helpap grading: IIa</p>

Abbildung 6: Beispiel einer Prostatakarte mit Darstellung der Tumorausdehnung, des Kapsel- und des Marginstatus

### 2.3 Visuelles Schätzen des Tumolvolumens/Tumorprozentanteils und Erfassung der Tumorherde anhand der Prostatakarte

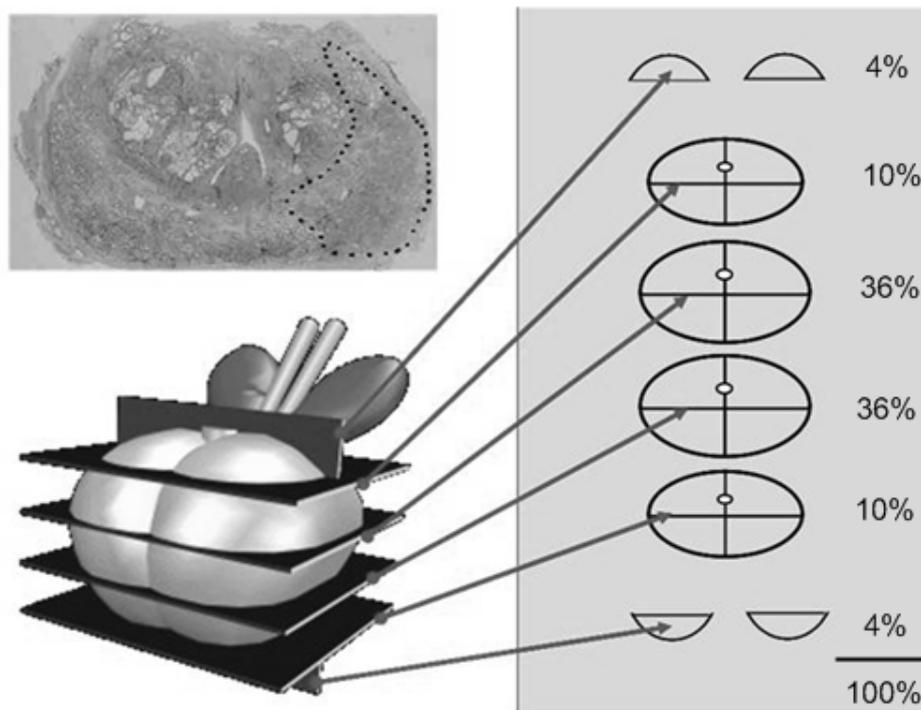
Die Bestimmung des Tumolvolumens und des Tumorprozentanteils erfolgt mit Hilfe der oben beschriebenen Prostatakarte und der in Abbildung 7 angegebenen prozentualen Aufteilung des Prostatavolumens auf die repräsentativen Schnitte (4). Zunächst wird für jeden dieser Schnitte der prozentuale Anteil abgeschätzt, der durch das Prostatakarzinom infiltriert wurde. Aus der Summe der einzelnen Prozentzahlen ergibt sich der Tumorprozentanteil.

Anhand des durch den Pathologen bestimmten Prostatagewichts kann das Tumolvolumen in Gramm (g) nach folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Prostatagewicht in g}}{100} \times \text{Tumorprozentanteil} = \text{Tumolvolumen in g}$$

In der Literatur wird das Tumolvolumen in  $\text{cm}^3$  bzw. ml angegeben. Bei einem spezifischen Gewicht der Prostata von nahezu  $1 \text{ g/cm}^3$  wurde das Tumolvolumen in g dem Tumolvolumen in  $\text{cm}^3$  bzw. ml gleichgesetzt.

Mit Hilfe der Prostatakarte kann die Anzahl der Tumorherde anhand ihrer topographischen Lage festgelegt werden. Für die Berechnungen wurde die Anzahl der Tumorherde in uni- und multifokale Karzinome unterteilt. Die Beurteilung aller Prostatakarten erfolgte durch Reemt Hinkelammert. Mittlerweile wurde die Prostatakarte in eine elektronische Form überführt (9).



**Abbildung 7:** Übertrag der im Präparat markierten Tumoreareale (oben links) in die Prostatalandkarte (rechts)

Den verschiedenen Schnitten ist ein fester prozentualer Anteil am Gesamtvolumen der Prostata zugeordnet (4)

#### 2.4 Follow-up

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 63 Monate (Mittelwert: 62 Monate) mit einer Spannweite von 1 - 144 Monaten. Das biochemische Rezidiv wurde als ein PSA-Wert > 0,1ng/ml, gefolgt von einem weiteren höheren Wert, definiert. Der Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs wurde als Mittelwert des Zeitintervalls zwischen der radikalen Prostatektomie und dem ersten PSA-Wert > 0,1ng/ml festgelegt. Bei postoperativ fehlendem Abfall des PSA auf Werte < 0,1ng/ml wurde das biochemische Rezidiv auf den Zeitpunkt der Operation festgelegt.

## 2.5 Statistische Analyse

Sowohl mit Hilfe der Spearman- und Pearson-Korrelation, Student's t-Test, sowie Kaplan-Meier- und Log-Rank-Analysen als auch uni- bzw. multivariaten Cox-Regressionsmodellen wurde nach Prädiktoren für das Auftreten des biochemischen Rezidivs gesucht.

Der Gleason-Score ( $\leq 7a$ ;  $7b$ ;  $8-10$ ) und die präoperativen PSA-Werte ( $< 10$  ng/ml;  $10 - 20$  ng/ml;  $> 20$  ng/ml) wurden als kategorisierte Variablen eingeteilt. Das Tumolvolumen und der Tumorprozentanteil wurden als kontinuierliche und binäre Parameter (Trennung beim Median) in die Berechnungen eingebracht. Bei der Anzahl der Tumorherde wurde zwischen uni- und multifokalen Prostatakarzinomen unterschieden (Tabelle 1).

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse inklusive Gleason-Score, Staging, präoperativem PSA, Marginstatus, Tumolvolumen und Alter konnte sowohl das Staging, das Grading als auch den präoperativen PSA-Wert als unabhängige Prognosefaktoren identifizieren. Diese Parameter bildeten ein Basismodell, in welches jeweils einer der folgenden Parameter eingebracht wurde: das Tumolvolumen und der Tumorprozentanteil als kontinuierliche bzw. kategorisierte Werte, der Marginstatus, die Anzahl der Tumorherde oder das Alter. Multivariate Subgruppenanalysen wurden für Patienten mit pT2-Tumoren (pT2a/b vs. pT2c) und Patienten mit einem hohen bzw. niedrigen Rezidivrisiko durchgeführt (hohes Risiko: Tumorstadium  $> pT2$  oder Gleason-Score  $8-10$  oder PSA  $> 20$  ng/ml; niedriges Risiko:  $\leq pT2$  und Gleason-Score  $\leq 7$  und PSA  $\leq 20$  ng/ml). Die statistische Auswertung fand mittels des IBM® Package for the Social Science v. 18.0 (PASW®, Chicago IL, USA) und R statt. Das Signifikanzniveau für zweiseitiges Testen wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Pathologische Charakteristika des Patientenkollektivs

Zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie lag das mediane Alter der Patienten bei 64 Jahren (Spannbreite: 41 - 77 Jahre). 383 Patienten (51 %) wiesen ein Tumorstadium > pT2 auf und in 98 Fällen (13 %) lag ein gering differenziertes Karzinom mit einem Gleason-Score von 8 - 10 vor.

Der Mittelwert des Tumolvolumens lag bei 7,5 cm<sup>3</sup> (Median 5,28 cm<sup>3</sup>) und variierte zwischen 0,2 cm<sup>3</sup> und 132 cm<sup>3</sup>.

Der Tumorprozentanteil reichte von 1-98 % bei einem Mittelwert von 15,31 % (Median 11,5 %).

Der mittlere präoperative PSA-Wert lag bei 10,98 ng/ml (Median 8,28 ng/ml) und wies ein Minimum von 0,56 ng/ml bei einem Maximalwert von 90,45 ng/ml auf.

In 512 Fällen (67,5 %) lag ein multifokales Karzinom vor (Median 2 Herde; Maximum 8 Herde). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der pathologischen Charakteristika zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie.

#### 3.2 Biochemisches Rezidiv

Bei 152 Patienten (20,1 %) wurde ein biochemisches Rezidiv innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von ca. 26 Monaten (Median 22 Monate) detektiert. Das späteste biochemische Rezidiv trat 97 Monate nach radikaler Prostatektomie auf.

Der mittlere PSA-Wert bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv lag bei 14,95 ng/ml (Median 10,46 ng/ml) und war damit signifikant höher als bei rezidivfreien Patienten (Mittelwert 8,97 ng/ml, Median 7,90 ng/ml;  $p < 0,001$ ). Die Verteilung des Stagings, des Gradings, des Tumolvolumens und assoziierter Parameter unter Berücksichtigung eines Rezidivs sind in Tabelle 1 dargestellt.

In der univariaten Analyse waren neben dem Tumorstadium, dem Gleason-Score und dem PSA-Wert auch das Tumorzvolumen, alle tumorzvolumen-assoziierten Parameter und der Marginstatus signifikante Prädiktoren für das biochemische Rezidiv (Tabelle 2, Abbildung 8).

Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte der Tumorprozentanteil als unabhängiger Prognoseparameter neben dem Tumorstadium, Gleason-Score und PSA identifiziert werden. Das Tumorzvolumen, das kategorisierte Tumorzvolumen, der kategorisierte Tumorprozentanteil, die Anzahl der Tumorherde, der Marginstatus und das Alter zeigten hingegen keine unabhängige Vorhersagekraft für das biochemische Rezidiv (Tabelle 2). Zwar korrelierten das Tumorzvolumen und der Tumorprozentanteil positiv signifikant mit dem präoperativen PSA-Wert ( $p < 0,001$ ), aber aus der Gruppe der tumorzvolumen-assoziierten Parameter war nur der Tumorprozentanteil ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (hazard ratio (HR): 1,013; 95 % Confidence interval (CI), 1,003 - 1,024;  $p = 0,012$ ).

### 3.3 Subklassifizierung der pT2-Tumore und Hochrisikogruppe

375 Prostatektomiepräparate (49 %) wiesen einen pT2-Tumor auf. Bei 60 Fällen (16 %) ergab sich ein pT2a- oder pT2b-Tumor mit statistisch signifikant niedrigerem Tumorzvolumen und tumorzvolumen-assoziierten Parametern als bei pT2c-Tumoren ( $p < 0,001$ , Tabelle 1). In der multivariaten Cox-Regression erbrachte die Unterklassifizierung der pT2-Tumore keinen unabhängigen Nutzen (Tabelle 2).

In der Subgruppe der T2-Tumore waren weder das Tumorzvolumen noch tumorzvolumen-assoziierte Parameter unabhängige Prädiktoren des biochemischen Rezidivs (sämtliche multivariate Cox-Regressionsanalysen:  $p > 0,05$ ).

415 Patienten wurden der Hochrisikogruppe (Tumorstadium  $> pT2$  und/oder Gleason-Score 8 - 10 und/oder PSA  $> 20$  ng/ml) mit einer Rezidiv-Rate von 29 % (120) zugeordnet.

In der Gruppe der verbliebenen 343 Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko wurde in 32 Fällen (9,3 %) ein biochemisches Rezidiv detektiert. In der multivariaten Analyse der Hochrisikogruppe war der Tumorprozentanteil weiterhin ein unabhängiger Prognoseparameter (HR: 1,014; CI 95 %, 1,003 -1,026; p = 0,01).

In der Patientengruppe mit niedrigem Risiko ergab sich für den Tumorprozentanteil jedoch kein zusätzlicher prognostischer Nutzen (HR: 0,994; CI 95 %, 0,951 - 1,039; p = 0,797). Das Tumolvolumen und die kategorisierten Parameter für das Tumolvolumen und den Tumorprozentanteil erbrachten keine Verbesserung der Vorhersage eines biochemischen Rezidivs unter Berücksichtigung der Risikogruppen (sämtliche multivariate Cox-Regressionsanalysen: p > 0,05).

#### 3.4 Anzahl der Tumorherde

67,5 % der Prostatektomiepräparate wiesen ein multifokales Prostatakarzinom auf. Die Anzahl der Tumorherde korrelierte hierbei signifikant mit dem präoperativen PSA-Wert und dem Gleason-Score. So ergaben sich für multifokale Karzinome niedrigere PSA-Werte mit einem Mittelwert von 9,8 ng/ml (Median 8,0 ng/ml) gegenüber 13,3 ng/ml (Median 9,5 ng/ml) bei unifokalen Karzinomen (p < 0,001). Unifokale Prostatakarzinome korrelierten zudem mit steigendem Tumolvolumen, Tumorprozentanteil, höherem Gleason-Score und dem steigenden Risiko eines positiven Schnittrandes (p < 0,001).

In der multivariaten Analyse ergab sich kein prognostischer Nutzen für die Bestimmung der Anzahl der Tumorherde (Tabelle 2). Univariate Log-Rank-Analysen innerhalb der Gleason-Score-Gruppen ( $\leq 7a$ ; 7b; 8-10) mit Unterteilung des Tumorprozentanteils, beginnend bei 5 % mit schrittweiser Steigerung um 5 %, erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen uni- und multifokalen Karzinomen (p > 0,05).

### 3.5 Klinische und histopathologische Charakteristika des untersuchten Kollektivs

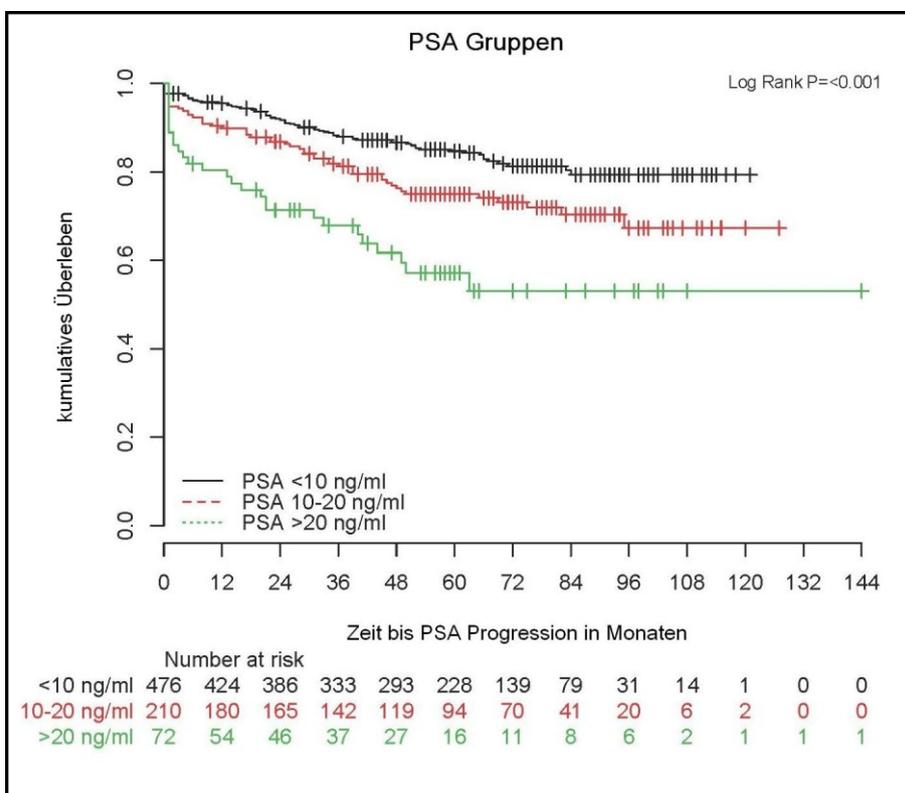
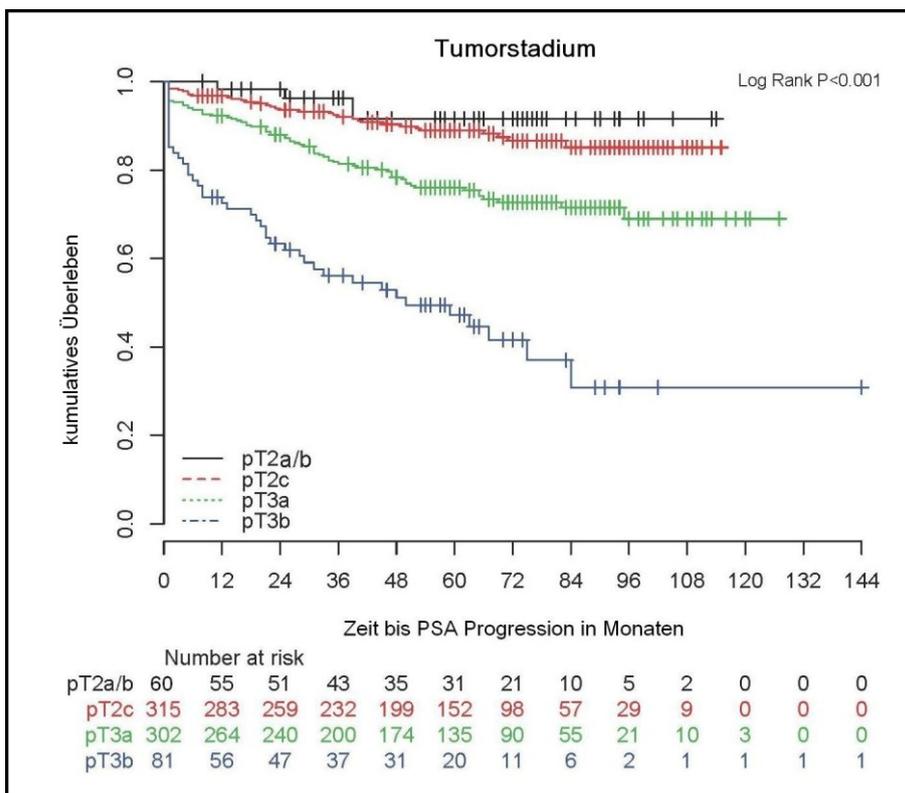
	n	(%)	BCR n	(%)	TP Mittelwert (median)	TV in cm <sup>3</sup> Mittelwert (median)
Tumor- stadium					< 0,001**	< 0,001**
pT2a/b	60	(8,0)	4	(6,6)	5,55 (4)	2,49 (1,68)
pT2c	315	(41,5)	34	(10,8)	11,33 (8)	5,58 (4,20)
pT3a	302	(39,8)	71	(23,5)	17,99 (14)	8,63 (6,55)
pT3b	81	(10,7)	43	(53,1)	28,01 (22)	14,51 (11,02)
total	758	(100)	152	(20,1)	15,31 (12)	7,50 (5,28)
Gleason- Score					< 0,001**	< 0,001**
≤ 7a	480	(63,3)	69	(14,4)	13,16 (10)	6,45 (4,46)
7b	180	(23,7)	45	(25,0)	16,74 (14)	7,88 (5,93)
8-10	98	(12,9)	38	(38,8)	23,20 (19)	11,97 (8,40)
Marginstatus					< 0,001*	< 0,001*
positiv	310	(40,9)	74	(23,9)	18,66 (15)	9,22 (6,22)
negativ	448	(59,1)	78	(17,4)	12,99 (10)	6,32 (4,41)
PSA					< 0,001**	< 0,001**
<10 ng/ml	476	(62,8)	72	(15,4)	12,38 (9)	5,69 (4,20)
10 - 20 ng/ml	210	(27,7)	52	(24,8)	16,52 (14)	8,58 (6,44)
> 20 ng/ml	72	(9,5)	28	(38,9)	31,13 (28)	16,39 (15,29)
TP kategorisiert					< 0,001 *	< 0,001 *
≤ 12	379	(50,0)	55	(14,5)	6,05 (6)	3,11 (2,80)
> 12	379	(50,0)	97	(25,6)	24,57 (20)	11,90 (9,20)
TV kategorisiert					< 0,001 *	< 0,001 *
≤ 5,28	380	(50,1)	54	(14,2)	6,80 (6)	2,86 (2,80)
> 5,28	378	(49,9)	98	(25,9)	23,86 (20)	12,18 (9,31)
TH					< 0,001 *	< 0,001 *
unifokal	246	(32,5)	64	(26,0)	20,78 (15)	10,50 (6,57)
multifokal	512	(67,5)	88	(17,2)	12,68 (10)	6,07 (5,28)
BCR					< 0,001 *	< 0,001 *
positiv	152	(20,1)	x		21,73 (17)	9,82 (7,05)
negativ	606	(79,9)	x		13,70 (11)	6,92 (4,92)
Tumorzusatz (TV in cm <sup>3</sup> ) und Tumorprozentanteil (Tumorprozentanteil in %) wurden anhand der jeweiligen Medianwerte unterteilt. TH: Anzahl der Tumorherde; BCR: biochemisches Rezidiv **Kruskal-Wallis-test / * Mann-Whitney-test.						

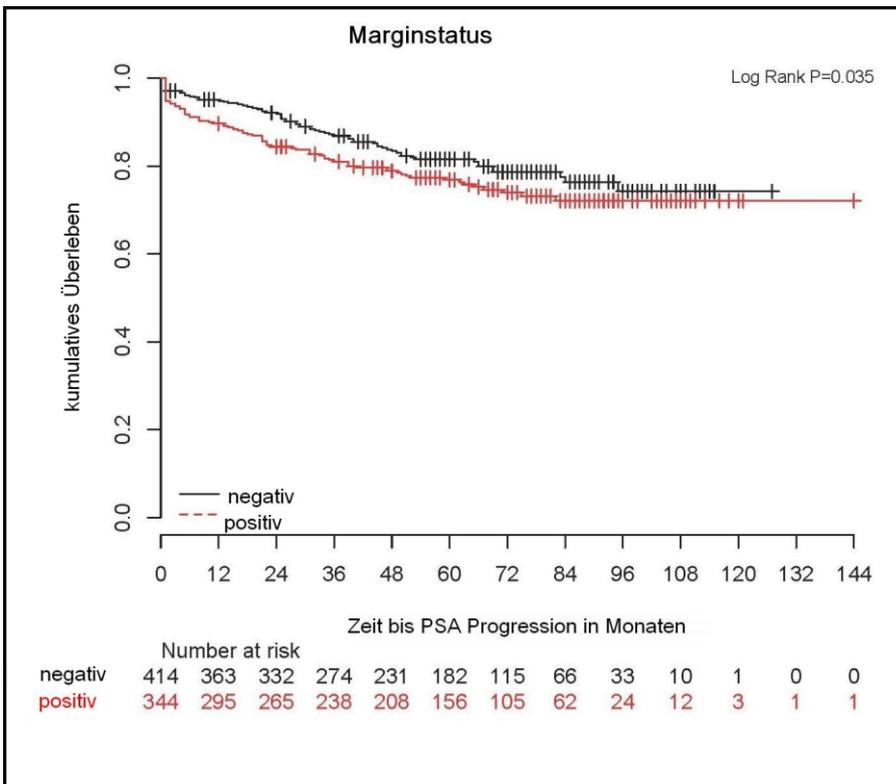
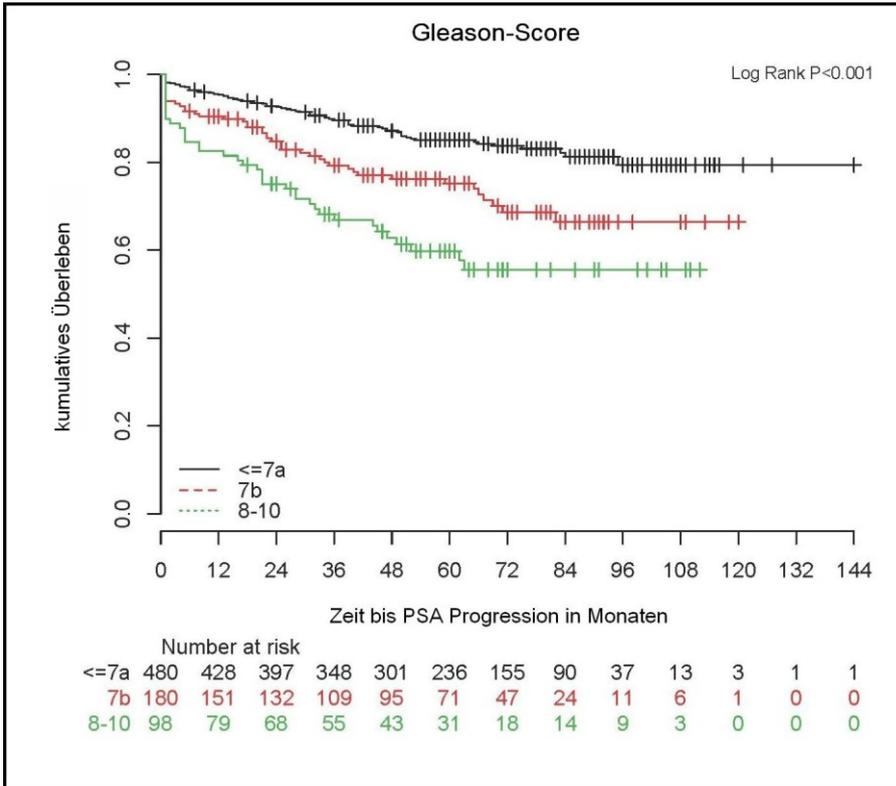
**Tabelle 1:** Übersicht der PSA-Werte und histopathologischen Charakteristika der 758 Patienten

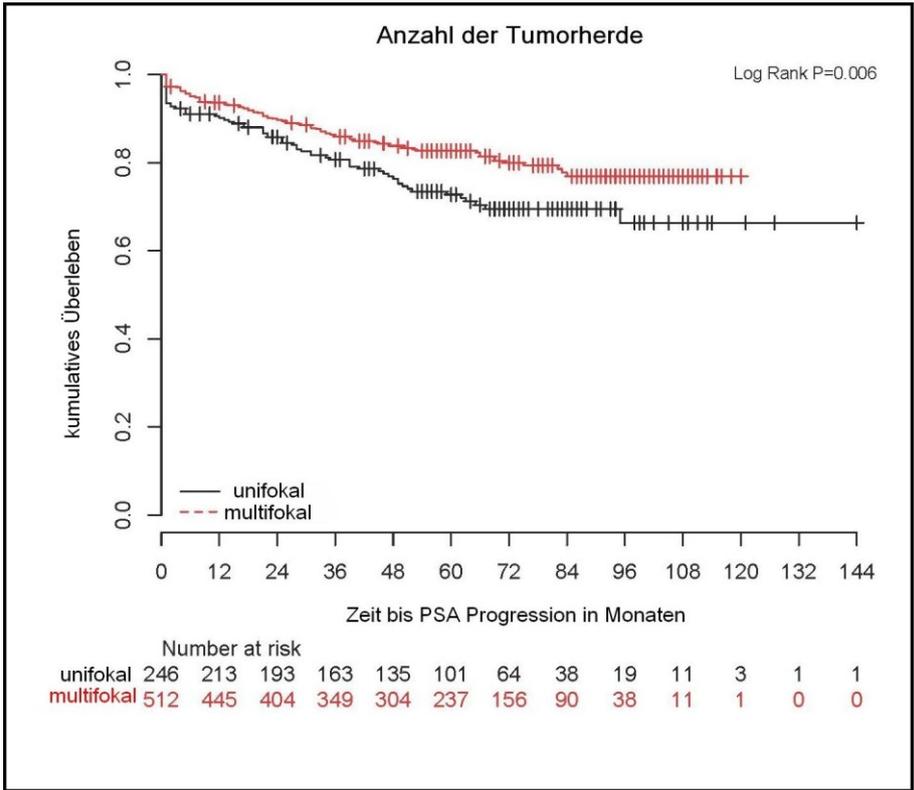
	univariate Analyse HR (95 % CI)	p	multivariate Analyse HR (95 % CI)	p
<b>Tumorstadium</b>				
pT2a/b	Baseline		Baseline	
pT2c	1,713 (0,608-4,828)	0,308	1,700 (0,603-4,793)	0,316
pT3a	3,667 (1,339-10,041)	0,012	2,715 (0,944-7,806)	0,022
pT3b	11,059 (3,967-30,825)	<0,001	6,190 (2,069-18,522)	<0,001
<b>Gleason-Score</b>				
≤ 7a	Baseline		Baseline	
7b	1,934 (1,328-2,816)	<0,001	1,334 (0,902-1,972)	0,149
8-10	3,211 (2,160-4,774)	<0,001	1,814 (1,172-2,808)	0,008
<b>PSA</b>				
<10 ng/ml	Baseline		Baseline	
10 - 20 ng/ml	1,665 (1,166-2,379)	0,005	1,518 (1,061-2,173)	0,022
> 20 ng/ml	3,255 (2,101-5,042)	<0,001	1,961 (1,243-3,094)	0,004
<b>Marginstatus</b>				
negativ	Baseline		Baseline	
positiv	1,402 (1,020-1,927)	0,037	1,083 (0,777-1,510)	0,637
<b>TP</b>				
TP	1,030 (1,022-1,038)	<0,001	1,013 (1,003-1,024)	0,012
<b>TP kategorisiert</b>				
≤ 12	Baseline		Baseline	
> 12	1,942 (1,394-2,705)	<0,001	1,064 (0,737-1,536)	0,741
<b>TV</b>				
TV	1,019 (1,009-1,028)	<0,001	0,998 (0,983-1,014)	0,842
<b>TV kategorisiert</b>				
≤ 5,28	Baseline		Baseline	
> 5,28	1,984 (1,423-2,766)	<0,001	0,978 (0,667-1,434)	0,909
<b>TH</b>				
multifokal	Baseline		Baseline	
unifokal	1,567 (1,136-2,163)	0,006	1,210 (0,855-1,713)	0,283
Alter bei RPE	1,017 (0,990-1,045)	0,224	1,015 (0,988-1,043)	0,282
HR = hazard ratio, CI = confidence interval, Tumolvolumen (TV in cm <sup>3</sup> ) und Tumorprozentanteil (Tumorprozentanteil in %) wurden anhand der jeweiligen Medianwerte unterteilt TH: Anzahl der Tumorherde; RPE: radikale Prostatektomie				

**Tabelle 2:** Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen

### 3.6 Kaplan-Meier-Kurven für kumulatives PSA-freies Überleben







**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurven für Tumorstadium, präoperatives PSA, Gleason-Score, Marginstatus und Anzahl der Tumorherde

## 4 Diskussion

### 4.1 Kontroverse Datenlage zur Bestimmung des Tumorummens

In der vorliegenden Studie war der Tumorprozentanteil zusätzlich zum Tumorstadium, dem Gleason-Score und präoperativen PSA-Wert ein unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs bei Patienten nach radikaler Prostatektomie. Das Tumorummen wies zwar enge Korrelationen zu den pathologischen Standardparametern (Tumorstadium, Gleason-Score, Marginstatus, präoperatives PSA) auf, erbrachte aber keine zusätzliche unabhängige Information bezüglich des Eintritts eines biochemischen Rezidivs. Sowohl die kategorisierten Parameter für das Tumorummen und den Tumorprozentanteil als auch die Anzahl der Tumorherde waren neben dem Alter und Marginstatus keine unabhängig signifikanten Prädiktoren für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs.

Die Notwendigkeit der Bestimmung des Tumorummens und assoziierter Parameter wird in der Literatur kontrovers diskutiert (5,6,10,17,18,22,30-32,35,37-39,42,45).

Hierbei scheint die Ursache gegensätzlicher Ergebnisse nicht nur durch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden erklärbar. So kommen Studien, die die gleiche Methode nutzen, zu unterschiedlichen Ergebnissen (39,45).

Stamey et al. nutzten die computerplanimetrische Bestimmung bei 379 Männern und konnten einen unabhängigen Nutzen für die Erfassung des Tumorummens nachweisen (39).

Die Arbeitsgruppe von Wolters et al. hingegen empfahl aufgrund nicht-signifikanter Ergebnisse auf die routinemäßige Bestimmung des Tumorummens zu verzichten, obwohl hier ebenfalls die Computerplanimetrie zur Tumorummen-Bestimmung genutzt wurde. Das Tumorummen war zudem weder signifikanter Vorhersageparameter für das Auftreten eines Lokalrezidivs noch von Metastasen (45). Im Gegensatz zu Wolters et al. wurde von Stamey et al. ein Patientenkollektiv (Zeitpunkt der radikalen

Prostatektomie zwischen 1983 - 1992) vor der Verbreitung der PSA-gestützten Früherkennung und somit eine Hochrisikogruppe untersucht. Wolters et al. analysierten Teilnehmer einer Screening-Studie (European Study of Screening for Prostate cancer). In dem Kollektiv wiesen über 90 % der Patienten einen Gleason-Score  $< 7b$  und lediglich 8,4 % (29) der 344 Patienten einen Gleason-Score 8 - 10 auf. In 75,9 % der Fälle lag ein organbegrenzter Tumor (T2) vor und das mittlere Tumolvolumen lag bei 1,05 (Median 0,66) ml. Somit handelte es sich hierbei mehrheitlich um Patienten mit niedrigem Risiko für ein biochemisches Rezidiv.

Im Vergleich hierzu kennzeichnet das mediane Tumolvolumen von  $5,28 \text{ cm}^3$  und ein Gleason-Score  $\geq 7b$  in 36,6 % der Patienten in dieser Arbeit ein Kollektiv mit einer höheren Rezidivgefahr. Diese Kohorte bietet jedoch ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Risikogruppen (55 % hohes bzw. 45 % niedriges Risiko). Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Bestimmung des Tumolvolumens und tumorvolumen-assoziiertes Parameter bei Hochrisikopatienten sinnvoller sein könnte.

Uhlmann et al. untersuchten ein Kollektiv von 4562 Männern, die sich zwischen 1988 und 2008 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Es konnte ein unabhängiger Nutzen des Tumorprozentanteils (absoluter Tumorprozentanteil und bei 20 % binär kategorisierter Tumorprozentanteil), jedoch nicht der Tumolvolumen-Bestimmung nachgewiesen werden (42). Die Verteilung der pathologischen Parameter mit einem Gleason-Score von  $\geq 7$  in über 50 % der Fälle und ein Anteil an pT3- und pT4-Tumoren von 40 % kennzeichnet ebenfalls eine Hochrisikogruppe. Das Kollektiv und die Ergebnisse sind mit den Untersuchungen dieser Studie vergleichbar.

Zwei weitere Arbeiten untersuchten Patientenkollektive bei fortgeschrittenen Tumoren und erbrachten unabhängig signifikante Ergebnisse für das Tumolvolumen bzw. tumorvolumen-assoziierte Parameter (6,37).

Sofer et al. untersuchten 106 Prostatakarzinom-Fälle mit Nachweis einer Samenblaseninfiltration und identifizierten einen bei 20 % kategorisierten Tumorprozentanteil als unabhängig signifikanten Prädiktor des biochemischen Rezidivs (37).

Die von Cheng et al. 1993 durchgeführten Untersuchungen an 894 Fällen mit extraprostatischer Erkrankung bzw. Samenblaseninfiltration ergaben multivariat signifikante Ergebnisse für ein kategorisiertes Tumolvolumen  $> 10 \text{ cm}^3$  und das Grading (6). Zu Beginn der PSA-Ära waren hierbei die lokale bzw. systemische Progression und das erkrankungsspezifische Überleben Endpunkte der Untersuchungen.

Die Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die Bestimmung des Tumorumfanges und tumorvolumen-assoziierter Parameter in Hochrisikogruppen sinnvoll sein könnte sein.

Diese Hypothese lässt sich durch die Arbeit von Porten et al. weiter stützen (30). Bei 78 % der 856 untersuchten Patienten wurde ein Gleason-Score  $< 7$  und in 74 % der Fälle ein organbegrenztetes Prostatakarzinom nachgewiesen. Die Verteilung der pathologischen Parameter charakterisiert eine Kohorte mit niedrigem Rezidivrisiko. Die Bestimmung des Tumorumfanges als kontinuierlichen und kategorisierten Parameter war in diesem Fall kein unabhängiger Prädiktor des biochemischen Rezidivs.

Salomon et al. untersuchten eine weitere Kohorte mit prognostisch günstigen Tumorparametern (35). 200 Patienten mit einem mittleren Tumorumfang von  $1,35 \text{ cm}^3$  wurden in die Studie eingeschlossen. Es ergab sich ein Anteil organbegrenzter Tumore von 75 %, sowie ein Gleason-Score  $< 7$  in 63 % der Fälle. In der multivariaten Analyse waren nur das Staging und das Grading signifikante Prädiktoren des biochemischen Rezidivs.

Zusammenfassend könnte die kontroverse Datenlage unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie dadurch erklärt werden, dass die Bestimmung des Tumorzvolumens und tumorvolumen-assoziiertes Parameter nur bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv einen prognostischen Nutzen besitzt.

#### 4.2. Prognostischer Nutzen der Anzahl der Tumorherde

In dieser Studie waren unifokale Tumore univariat, aber nicht multivariat signifikant mit einer höheren Rate an Rezidiven nach radikaler Prostatektomie verbunden. Zudem wiesen unifokale Tumore signifikant höhere tumorvolumen-assoziierte Parameter und eine ungünstigere Gleason-Score-Verteilung auf ( $p < 0,001$ ). Die Tumorprozentanteil-korrigierten-Log-Rank-Analysen anhand des Gradings ergaben jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich der Anzahl der Tumorherde. Grading und Tumorzgröße sind einflussreichere Faktoren als die Anzahl der Tumorherde für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs. Multiple Tumore könnten durch das Tumorzwachstum zu einem großen, unifokalen Karzinom mit steigendem Risiko einer weiteren Entdifferenzierung fusionieren. Diese Verschlechterung des Gradings könnte prognosebestimmend sein.

Der prognostische Nutzen der Anzahl der Tumorherde ist bisher wenig untersucht worden (16,23,28,33). Lediglich die Gruppe von Rice et al. konnte einen unabhängigen prognostischen Nutzen für unifokale Prostatakarzinome nachweisen (HR 1,569; CI 95 %, 1,056 – 2,330;  $p = 0,0257$ ) (33).

8,9 % der 1159 untersuchten Prostatektomiepräparate wiesen unifokale Tumore mit einem durchschnittlichen Tumorzvolumen von  $3,7 \text{ cm}^3$  gegenüber  $4,0 \text{ cm}^3$  für multifokale Tumore auf. Den Ergebnissen dieser Arbeit entsprechend ergab sich für unifokale im Vergleich zu multifokalen Tumoren ein höheres Risiko für das Auftreten eines positiven Schnittrandes und ein signifikant höherer Gleason-Score. Die Unterschiede im

Tumorzvolumen waren jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie statistisch nicht signifikant.

Aihara et al. untersuchten ein Kollektiv von 224 Patienten mit einem mittleren Tumorzvolumen von  $3,34 \text{ cm}^3$  und beschrieben einen negativen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tumorzherde und dem Tumorzvolumen (1). Ein steigendes Tumorzvolumen war mit einer sinkenden Anzahl von Tumorzherden verbunden. Der Gleason-Score korrelierte, wie in unserer Studie, ebenfalls signifikant mit steigendem Tumorzvolumen. McNeal et al. hatten diesbezüglich bereits 1986 den Zusammenhang von steigendem Tumorzvolumen und einer zunehmenden pathomorphologischen Entdifferenzierung beschrieben (25).

Noguchi et al. konnten 2003 keinen unabhängigen Nutzen der Anzahl der Tumorzherde in ihrer 222 Patienten umfassenden Kohorte nachweisen (28). Die Anzahl der Tumorzherde wurde in unifokale Tumore, Index Tumor plus kleineren ( $< 5 \text{ cm}^3$ ) bzw. Index Tumor plus größeren ( $> 5 \text{ cm}^3$ ) sekundären Tumor unterteilt. Die Patienten mit einem Index Tumor plus kleineren sekundären Tumor wiesen in der univariaten Analyse eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit unifokalem Karzinom auf ( $p = 0,019$ ). Somit war eine Subgruppe multifokaler Prostatakarzinome, ebenso wie die multifokalen Karzinome in dieser Arbeit, univariat mit einer besseren Prognose verbunden.

Im Gegensatz zu dieser Arbeit korrelierten multifokale Tumore in den Studien von Iremashvili et al. und Masterson et al. mit signifikant höheren tumorzvolumen-assoziierten Parametern (16,23). In beiden Studien war die Anzahl der Tumorzherde weder uni- noch multifokal signifikanter Prädiktor für das biochemische Rezidiv.

Iremashvili et al. untersuchten retrospektiv den Einfluss der Anzahl der Tumorzherde anhand von 1444 Patienten. Die Tumore wurden in unifokal, multifokal und extensiv (Tumorprozentanteil  $\geq 25 \%$ ) unterteilt (16). Multifokale Tumore wiesen im Vergleich zu den unifokalen Tumoren einen signifikant höheren Gleason-Score und häufiger einen

positiven Schnittrand auf. Die Unterschiede zu dieser Studie könnten durch die Unterteilung der Anzahl der Tumorherde erklärbar sein. Die als extensiv gewertete Tumorgruppe wies die ungünstigsten pathologischen Parameter (Staging, Grading, präoperatives PSA und tumorvolumen-assoziierte Parameter) auf. Die Anzahl der unifokalen Tumore innerhalb dieser Gruppe ist unklar. Sie dürfte aufgrund der tumorvolumen-assoziierten Parameter und der damit möglicherweise verbundenen Fusion von einzelnen Tumorherden zu einem unifokalen Prostatakarzinom jedoch hoch gewesen sein. Letztendlich sind die Ergebnisse durch diesen Unterschied nicht mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Masterson et al. untersuchten die Prostatektomiepräparate von 1366 Patienten, die sich zwischen 1999 und 2010 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten (23). In 13 % der Fälle lag ein unifokales Prostatakarzinom mit einem im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie signifikant niedrigeren medianen Tumorvolumen von  $0,9 \text{ cm}^3$  gegenüber  $1,8 \text{ cm}^3$  für multifokale Karzinome vor. Das im Vergleich zu dieser Arbeit niedrige mediane Tumorvolumen könnte diese Diskrepanz erklären. Die postulierte Fusion einzelner Herde könnte, bedingt durch das niedrige Tumorvolumen, nicht bzw. in geringerem Ausmaß stattgefunden haben. Zudem wies die Verteilung der pathologischen Standardparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen uni- und multifokalen Karzinomen auf. Die Anzahl der Tumorherde war weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prognoseparameter.

Zusammenfassend scheint der prognostische Nutzen der Anzahl der Tumorherde im Gegensatz zu den etablierten pathologischen Standardparametern nach radikaler Prostatektomie begrenzt zu sein.

#### 4.3 Standort der vorliegenden Arbeit und Limitationen

Das Tumolvolumen und assoziierte Parameter sowie die Anzahl der Tumorherde werden heute nicht routinemäßig im Rahmen des pathologischen Berichtes erfasst.

Die Datenlage zum prognostischen Nutzen ist uneinheitlich und verschiedene Bestimmungsmethoden des Tumolvolumens und assoziierter Parameter erschweren den Vergleich der Ergebnisse. Zudem erlaubt die PSA-gestützte Früherkennung eine frühe Diagnosestellung. Dies hat einen Einfluss auf die Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive.

Die vorliegende Studie stellt aufgrund des ausgeglichenen Verhältnisses von Patienten mit einem hohen bzw. niedrigem Risiko eine Verbindung zwischen den Kollektiven älterer und aktueller Studien dar. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Bestimmung des Tumolvolumens und assoziierter Parameter einen Stellenwert bei Hochrisikopatienten besitzt. Vorteile dieser Arbeit sind die große Kohorte von 758 Patienten mit ausgeglichenen pathologischen Standardparametern und das lange Follow-up. Zudem wurden die Bestimmung des Tumolvolumens, der tumorvolumen-assoziierten Parameter und der Anzahl der Tumorherde durch einen Untersucher durchgeführt. Eine Interobserver-Variabilität ist somit ausgeschlossen.

Die visuelle Schätzmethode ist der Computerplanimetrie bezüglich der Genauigkeit unterlegen und stellt einen Nachteil der Arbeit dar. Durch das praktische Verfahren und die seit 2010 verfügbare elektronische Erfassung der Prostatakarten wurde jedoch eine im klinischen Alltag einsetzbare Methode am Universitätsklinikum Münster etabliert (9).

Die Untersuchung der Anzahl der Tumorherde als Prädiktor des biochemischen Rezidivs ergab keine unabhängig signifikanten Ergebnisse. Unifokale Karzinome korrelierten jedoch signifikant mit ungünstigen pathologischen Standardparametern.

Die fehlende Verfügbarkeit des Gradings für die einzelnen Tumorherde der multifokalen Gruppe ist ein Nachteil dieser Arbeit. Arora et al. wiesen lediglich für 9 %

der untersuchten multifokalen Karzinome eine Übereinstimmung zwischen dem endgültigen und dem Gleason-Score aller einzelnen Herde nach (3). Die Verteilung des Gratings innerhalb der Tumorherde könnte prognostische Relevanz besitzen. Zusammenfassend lässt die Datenlage bisher keine endgültige Beurteilung der prognostischen Bedeutung der Anzahl der Tumorherde zu. Die Anzahl Tumorherde war, wie auch das Tumolvolumen und die kategorisierten Parameter lediglich in univariater Analyse ein signifikanter Prädiktor des biochemischen Rezidivs. Im Gegensatz dazu ist der Tumorprozentanteil neben dem Tumorstadium, dem Gleason-Score und dem präoperativen PSA-Wert ein unabhängiger Prognoseparameter. Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatienten.

Aufgrund der prognostischen Information und der durch die Methode dieser Studie gegebenen einfachen Verfügbarkeit sollte nicht auf die Bestimmung der zusätzlichen Parameter verzichtet werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT (1994) Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 43 (1): 60-66; discussion 66-67
- (2) Annemüller W, Delling G, Helmchen U (1997) Prostatakarcinom. In: Remmele W (Hrsg), *Pathologie*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 74-83
- (3) Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L (2004) Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 100 (11): 2362-2366
- (4) Bettendorf O, Oberpenning F, Kopke T, Heinecke A, Hertle L, Boecker W, et al. (2007) Implementation of a map in radical prostatectomy specimen allows visual estimation of tumor volume. *Eur J Surg Oncol* 33 (3): 352-357
- (5) Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, Yan Y, Ramos CG, Catalona WJ (2000) Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 89 (6): 1308-1314
- (6) Cheng WS, Frydenberg M, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Zincke H (1993) Radical prostatectomy for pathologic stage C prostate cancer: influence of pathologic variables and adjuvant treatment on disease outcome. *Urology* 42 (3): 283-291
- (7) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarcinoms (Stand 2011). (Hrsg) Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
- (8) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 175 (5): 1605-1612
- (9) Eminaga O, Hinkelammert R, Semjonow A, Neumann J, Abbas M, Koepke T, et al. (2012) CMDX-based single source information system for simplified quality management and clinical research in prostate cancer. *BMC Med Inform Decis Mak* 12: 141
- (10) Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC (1993) 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 (6): 1478-1481
- (11) Gleason DF, Mellinger GT (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111 (1): 58-64
- (12) Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G (2008) The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 15 (1): 3866-3871

- (13) Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F (2012) Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol* 85 (1): 3-17
- (14) Hong SK, Han BK, Chung JS, Park DS, Jeong SJ, Byun SS, et al. (2008) Evaluation of pT2 subdivisions in the TNM staging system for prostate cancer. *BJU Int* 102 (9): 1092-1096
- (15) Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, Gschwendtner A, Steiner H, Niescher M, et al. (2004) Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate* 58 (3): 232-237
- (16) Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Acosta K, Rosenberg DL, Soloway MS (2012) Tumor focality is not associated with biochemical outcome after radical prostatectomy. *Prostate* 72 (7): 762-768
- (17) Jones TD, Koch MO, Lin H, Cheng L (2005) Visual estimation of tumour extent is not an independent predictor of prostate specific antigen recurrence. *BJU Int* 96 (9): 1253-1257
- (18) Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M (2004) Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 172 (2): 508-511
- (19) Konert J, Dietrich H (2004) *Illustrierte Geschichte der Urologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
- (20) Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010). *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe
- (21) Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Husing J, Rubben H, Early Detection Project Group of the German Urological Association (2001) Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol* 39 (2): 131-137
- (22) Manoharan M, Civantos F, Kim SS, Gomez P, Soloway MS (2003) Visual estimate of percent of carcinoma predicts recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 170 (4 Pt 1): 1194-1198
- (23) Masterson TA, Cheng L, Mehan RM, Koch MO (2011) Tumor focality does not predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 186 (2): 506-510
- (24) McNeal JE (1981) The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 2 (1) 35-49
- (25) McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1986) Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1 (8472): 60-63
- (26) Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR (2009) Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 182 (2): 485-490; discussion 490

- (27) Mizuno R, Nakashima J, Mukai M, Okita H, Kosugi M, Kikuchi E, et al. (2009) Tumour length of the largest focus predicts prostate-specific antigen-based recurrence after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 104 (9): 1215-1228
- (28) Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R (2003) Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 170 (2 Pt 1): 459-463
- (29) Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ, Jr (2004) Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol* 172 (2): 512-514
- (30) Porten SP, Cooperberg MR, Carroll PR (2009) The independent value of tumour volume in a contemporary cohort of men treated with radical prostatectomy for clinically localized disease. *BJU Int* 105 (4): 472-475
- (31) Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA, Humphrey PA, Catalona WJ (2004) Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. *J Urol* 172 (1): 137-140
- (32) Renshaw A (2002) Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 94 (8): 2310-2311; author reply 2311-2312
- (33) Rice KR, Furusato B, Chen Y, McLeod DG, Sesterhenn IA, Brassell SA (2009) Clinicopathological behavior of single focus prostate adenocarcinoma. *J Urol* 182 (6): 2689-2694
- (34) Sakr WA, Grignon DJ, Visscher DW, Wolman SR, Crissman JD. (1995) Evaluating the radical prostatectomy specimen, Part I. A protocol for establishing prognostic parameters and harvesting fresh tissue samples. *J Urol Pathol* (3): 355-364
- (35) Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Irani J, De La Taille A, Saint F, et al. (2003) Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol* 43 (1): 39-44
- (36) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (2009) TNM classification of malignant tumours. UICC. Wiley-Blackwell, New York, edition 7
- (37) Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS (2003) Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 169 (1): 153-156
- (38) Song C, Seo S, Ahn H, Byun SS, Cho JS, Choi YD, et al. (2011) Percent tumor volume predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy: multi-institutional data analysis. *Int J Clin Oncol* 17 (4): 355-360
- (39) Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM (1999) Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 281 (15): 1395-1400

- (40) Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM (2000) Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 163 (4): 1155-1160
- (41) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 350 (22): 2239-2246
- (42) Uhlman MA, Sun L, Stackhouse DA, Caire AA, Polascik TJ, Robertson CN, et al. (2010) Tumor volume, tumor percentage involvement, or prostate volume: which is predictive of prostate-specific antigen recurrence? *Urology* 75 (2): 460-466
- (43) Uzzo RG, Pinover WH, Horwitz EM, Parlanti A, Mazzoni S, Raysor S, et al. (2003) Free prostate-specific antigen improves prostate cancer detection in a high-risk population of men with a normal total PSA and digitalrectal examination. *Urology* 61 (4): 754-759
- (44) van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeney LA, Hulsbergen-Van De Kaa CA (2008) The prognostic role of the pathological T2 subclassification for prostate cancer in the 2002 Tumour-Nodes-Metastasis staging system. *BJU Int* 102 (4): 438-441
- (45) Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, et al. (2009) Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in prostate cancer. *Eur Urol* 57 (5): 821-829



## **6 Danksagung**

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand in der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsklinik Münster.

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. A. Semjonow und Herrn Univ.-Prof. Dr. L. Hertle. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herrn Prof. Dr. A.

Semjonow verdanke ich die Idee dieser Arbeit. Sein immerwährendes Interesse und die stete Unterstützung waren mir eine große Hilfe.

Ich danke Herr Dr. O. Eminaga für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten und seinen freundschaftlichen Beistand.

Die Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate und die Anfertigung der Prostatakarten erfolgte durch Herrn Priv.-Doz. Dr. O. Bettendorf, Frau Dr. E. Eltze und Herrn Dr.

Abbas. Herrn Priv.-Doz. Dr. O. Bettendorf gebührt zudem besonderer Dank für die fachliche Beratung und Hilfestellung bei allen Fragen zur Pathologie des Prostatakarzinoms.

Bei den medizinisch technischen Assistentinnen des urologischen Labors bedanke ich mich für die Bestimmung der PSA-Werte.

Ich bedanke mich bei meiner Frau Ina, meinem Sohn Oskar, meinen Eltern und meiner gesamten Familie für die Aufmunterungen und Unterstützungen bei der Arbeit.