

**Diplomarbeit**

**Die Partin Tafeln zur Prädiktion des pathologischen  
Tumorstadiums beim klinisch lokalisierten  
Prostatakarzinom**

**Externe Validierung und Gegenüberstellung der Versionen aus dem  
Jahre 2001 und 2007**

eingereicht von

**Daniela Bonstingl**

**0011075**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Urologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin**

Graz, April 2009

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

## Danksagung

An dieser Stelle gilt mein ganz besonderer Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn **Univ. Prof. Dr. Herbert Augustin**, der mir während meiner gesamten Arbeitszeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich hatte immer das Gefühl, von ihm in meinem Schaffen begleitet zu werden, da er für mich und meine Fragen zu jeder Zeit ein offenes Ohr hatte. Herr Univ. Prof. Dr. Augustin erledigt seine ärztlichen Pflichten stets mit großer Sorgfalt und Umsicht, Patienten widmet er seine Zeit mit derselben Leidenschaft, die er der Wissenschaft zuteil werden lässt. Ich hoffe sehr, einmal in ähnlicher Art und Weise die mir gestellten Aufgaben als Ärztin bewältigen zu können.

Danken möchte ich auch Herrn **Univ. Prof. Dr. Karl Pummer**, Vorstand der Universitätsklinik für Urologie, sowie dem gesamten Team dieser Abteilung, da ich mich stets sehr gut aufgenommen und betreut fühlte.

Großen Dank bin ich Herrn **OA Dr. Marco Auprich** verpflichtet, der als Zweitbetreuer meiner Diplomarbeit fungierte und mich ebenfalls bestens unterstützte.

Weiters richte ich meine Dankesworte an **Dr. Fedor Daghofer**, der mir bei der statistischen Auswertung meiner Daten größtmögliche Hilfe leistete.

Zudem danke ich Herrn **Ass. Prof. Dr. med. univ. Sebastian Mannweiler** vom Klinischen Institut für Pathologie recht herzlich dafür, dass er und seine Mitarbeiter mir einige bereits archivierte Gewebsschnitte noch einmal herausgesucht und nachbefundet haben.

Das Medizinstudium und somit diese Diplomarbeit wären für mich niemals möglich gewesen, hätte ich nicht den dafür nötigen familiären Rückhalt gehabt. Ich möchte hiermit meiner **Familie** großen Dank für alles aussprechen.

Ich danke auch meinem Freund **Günther** sowie meinem gesamten **Freundeskreis** für unendlich viele aufmunternde, motivierende Worte und ständige Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Die Partin Tafeln nach Partin et al. sind die am meisten verwendeten Wahrscheinlichkeitstafeln zur Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums der Prostata unter Verwendung der prätherapeutischen Parameter des klinischen Stadiums, des PSA – Wertes und des Gleason Scores aus der Stanzbiopsie. Vorhersagewahrscheinlichkeiten für Organbegrenzung des Tumors, extrakapsuläre Ausbreitung, Samenblasen – und Lymphknotenbeteiligung können mit ihrer Hilfe abgeschätzt werden. Mittels einer externen Validierung der Partin Tafeln aus dem Jahre 2001 und der zuletzt aktualisierten Version aus dem Jahre 2007 kann man die Genauigkeit der jeweiligen Tafel am eigenen Patientenkollektiv überprüfen und Differenzen sichtbar machen.

**Methoden:** 841 Patienten wurden zwischen Jänner 2003 und Dezember 2008 einer radikalen Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie an der Universitätsklinik für Urologie, LKH Graz, unterzogen. 687 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien für die Studie. Mittels einer receiver operating curve Analyse (ROC) wurde eine Berechnung der area under the curve (AUC) für die jeweiligen Fragestellungen der beiden Partin Tafeln Versionen durchgeführt.

**Resultate:** Das durchschnittliche Alter der Männer war 62,1 Jahre, der mittlere PSA – Wert betrug 8,17 ng/ml. Unter den teilnehmenden Patienten wiesen 71,5 % ein klinisch unauffälliges Tumorstadium auf, 71,5% hatten präoperative Gleason Scores bis einschließlich 6, postoperativ wiesen nur mehr 39,9% Gleason Scores bis maximal 6 auf. Die 2001 – er Version der Partin Tafeln war der aktuellen Version aus dem Jahre 2007 in allen berechneten Parametern sehr ähnlich. Die ROC – Kurve für organbegrenztes Tumorwachstum lieferte eine AUC von 0,727 für 2001, verglichen mit einer AUC von 0,722 für 2007.

**Diskussion:** Der durchgeführte Vergleich der Validierungen der Partin Tafeln aus dem Jahre 2001 und jenen aus dem Jahre 2007 lieferte keine klinisch bedeutenden Unterschiede. Die 2001 – er Version ergab sogar in allen untersuchten Kriterien geringfügig bessere Vorhersagewahrscheinlichkeiten. Aus diesem Grund kann im klinischen Alltag von der Implementierung der Version 2007 abgesehen werden.

## Abstract

**Objectives:** Prostate cancer is the most common malignant tumour in men. The “Partin tables” created by Partin et al. are widespread used for predicting the final pathologic stage after radical prostatectomy. These look-up tables use preoperative PSA, clinical stage and biopsy Gleason score to give information about the probability of organ confinement, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement of the tumour. With an external validation of the “Partin tables” which have been published in 2001, and the updated version of 2007, the accuracy of forecast of each table for our local patients and the differences between them can be determined.

**Methods:** Between January 2003 and December 2008, 841 patients had a radical prostatectomy at the Department of Urology, LKH Graz. We were analysing 687 patients without neoadjuvant therapy. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to get the area under the ROC curve (AUC) for comparing the two schemes of the “Partin tables”.

**Results:** Average age of the patients was 63 years, average PSA was 8,17 ng/ml. 71,5% of the participants had cT1c, 71,5% had preoperative Gleason Scores up to 6, but only 39,9% had postoperative scores up to 6. The version of 2001 was quite similar to the updated version of 2007. The ROC curve analysis calculated an AUC of 0,727 for the older version, and an AUC of 0,722 for the updated one for organ-confinement.

**Conclusions:** The comparison of the “Partin tables” of 2001 and 2007 didn't generate clinical relevant differences. Both look-up tables demonstrated high validity concerning organ confinement, seminal vesicle invasion and lymph node involvement. The data for extraprostatic extension were lower than what is generally accepted. Summing up, the version of 2001 was slightly better than the updated version of 2007, so the benefit of the update has to be questioned.

# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>I</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>DIAGRAMMVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Anatomie der Prostata</b>	<b>1</b>
1.1.1. Topographie	1
1.1.2. Morphologie und zonale Anatomie	2
1.1.3. histologischer Aufbau	4
1.1.4. Blutversorgung, Lymphgefäße und nervale Innervation	5
1.1.5. Funktion und Endokrinologie	5
<b>1.2. Das Prostatakarzinom</b>	<b>7</b>
1.2.1. Epidemiologie	7
1.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.2.3. Klinik	9
1.2.4. Diagnostik	10
1.2.5. Pathologie und histologische Differenzierung	13
1.2.6. Stadieneinteilung	14
1.2.7. Therapie	16

<b>2. VORHERSAGEMODELLE</b>	<b>20</b>
<b>2.1. Nomogramme</b>	<b>20</b>
2.1.1. Geschichte von Nomogrammen	20
2.1.2. Einleitung	20
2.1.3. Kriterien von statistischen Vorhersagemodellen	25
2.1.4. Grenzen von Nomogrammen	26
2.1.5. Ziele von Vorhersagemodellen	27
<b>2.2. Die Partin Tafeln</b>	<b>30</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Patienten</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Methoden</b>	<b>37</b>
<b>3.3. statistische Analyse</b>	<b>38</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>40</b>
4.1. deskriptive Ergebnisse	40
4.2. spezielle Ergebnisse	42
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>48</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>53</b>
<b>REFERENZEN</b>	<b>55</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1</b>	Topographie der Prostata	2
<b>Abbildung 2</b>	Längsschnitt durch die Prostata	4
<b>Abbildung 3</b>	Gleason Grading	14
<b>Abbildung 4</b>	Hormonzyklus	19

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Nomogramm zum Upgrading des Gleason Grades	23
<b>Tabelle 2</b>	2001 – er Version der Partin Tafeln	32
<b>Tabelle 3</b>	2007 – er Version der Partin Tafeln	35
<b>Tabelle 4</b>	klinische Tumorstadien	40
<b>Tabelle 5</b>	pathologische Tumorstadien	40
<b>Tabelle 6</b>	Gleason Gruppen	41
<b>Tabelle 7</b>	Resektionsrand	41
<b>Tabelle 8</b>	Lymphknotenbefall	42
<b>Tabelle 9</b>	organbegrenztetes Tumorwachstum	43
<b>Tabelle 10</b>	extrakapsuläres Tumorwachstum	45
<b>Tabelle 11</b>	Samenblaseninvasion	46
<b>Tabelle 12</b>	Lymphknotenbefall	47

## Diagrammverzeichnis

<b>Diagramm 1</b>	bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf	8
<b>Diagramm 2</b>	Kalibrierung eines Nomogramms	24
<b>Diagramm 3</b>	ROC – Kurve für organbegrenzt es Tumorstadium	42
<b>Diagramm 4</b>	ROC – Kurve für extrakapsuläres Tumorstadium	44
<b>Diagramm 5</b>	ROC – Kurve für Samenblaseninvasion	45
<b>Diagramm 6</b>	ROC – Kurve für Lymphknotenbefall	47

## Abkürzungsverzeichnis

ROC	receiver operating curve
AUC	area under the curve
LKH	Landeskrankenhaus
PSA	prostataspezifisches Antigen
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
BPH	benigne Prostatahyperplasie
A.	Arterie
Aa.	Arterien
V.	Vene
VV.	Venen
PAP	“prostate specific acid phosphatase” prostataspezifische saure Phosphatase
ABO	Blutgruppen A, B und 0
DNA	“desoxyribonucleic acid“ Desoxyribonukleinsäure
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
FSH	follikelstimulierendes Hormom
LH	luteinisierendes Hormon
SHBG	Sexualhormon –bindendes Globulin
DHT	Dihydrotestosteron
AR	Androgenrezeptor
SEER	surveillance, epidemiology and end results
USA	United States of America
DRU	digitale rektale Untersuchung
TRUS	transrektaler Ultraschall der Prostata
RP	radikale Prostatektomie
RRP	radikale retropubische Prostatektomie
EBRT	externe Brachytherapie
ADT	Androgendeprivationstherapie

LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
CAB	kombinierte Androgenblockade
MAB	maximale Androgenblockade
IAS	intermittierende Androgensuppression
cT	klinisches Tumorstadium
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
TNM	Tumor, Nodes = Lymphknoten, Metastasen
UICC	union internationale contre le cancer
LDR	low-dose-rate
HDR	high-dose-rate
ANN's	“artificial neuronal networks” künstliche neuronale Netzwerke
CART	classification and regression tree
SS-ECE	“side specific extracapsular extension” seitenspezifische extrakapsuläre Ausdehnung
RGS	Risiko-Gruppen-Stratifizierung
TZ	Tumorzellen
OC	“organ confined“ organbegrenzt
LN	“lymphnode involvement“ Lymphknotenbeteiligung
SVI	“seminal vesicle invasion“ Samenblaseninvasion

# 1. Einleitung

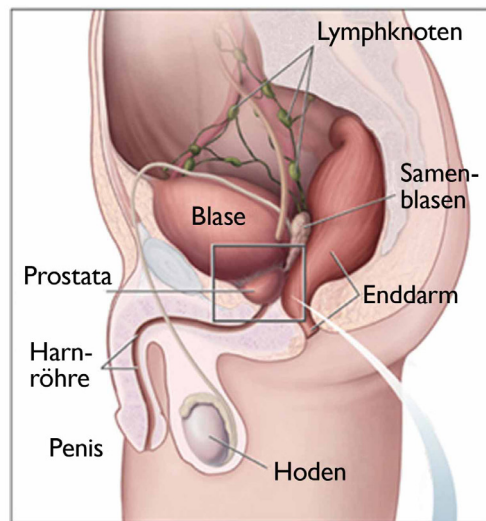
## 1.1. Anatomie der Prostata

### 1.1.1. Topographie

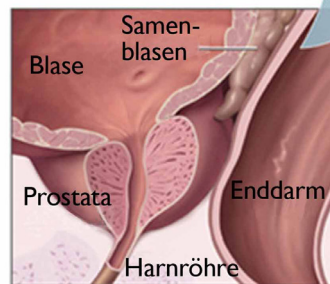
Die Prostata ist ein fibromuskuläres Drüsenorgan, das ungefähr 20g wiegt und kaudal der Harnblase liegt. Sie ist etwa so groß wie eine Esskastanie und misst ca. 3 cm Länge, 4 cm Breite und 2 cm Tiefe. In ihrer Längsachse beherbergt sie die 2,5 cm lange hintere Harnröhre.

Die Prostata liegt retrosymphysär und wird ventral durch die Ligamenta puboprostatica an der Dorsalfläche der Symphysis pubis fixiert. Kaudal unterstützt sie das Diaphragma urogenitale. Die zweilagige Denonvillier'sche Faszie trennt die Prostata nach dorsal hin vom Rektum. Diese Faszie ist ein Serosarudiment des sich in der frühen Embryogenese bis zum Diaphragma urogenitale erstreckenden Douglas'schen Rezessus. Dorsokranial der Prostata befinden sich die Samenblasen und die Vasa deferentia. Die schräg verlaufenden Ductus ejaculatorii perforieren an der Prostatahinterseite den Drüsenkörper und münden am Colliculus seminalis (Verumontanum), wenige Millimeter proximal des quergestreiften Sphincter externus urethrae in das Lumen der prostatistischen Harnröhre[1, 2, 3].

Die Prostata wird beschrieben als leicht komprimierter Konus, dessen Spitze kaudal liegt und sich auf dem kranialen Anteil des Diaphragma urogenitale befindet. Die Prostata hat eine anteriore, eine posteriore, und zwei laterale Flächen, die beide nach kaudal gerichtet sind. Die Hinterseite liegt vor der Ampulla recti, getrennt davon durch die Organkapsel und die Denonvillier'sche Faszie. Die Vorderseite der Prostata liegt ca. 2 cm hinter der Symphysis pubis, getrennt von ihr durch einen großen Venenplexus (Plexus Santorini) und Fettgewebe. Die inferolateralen Flächen liegen nahe dem Vorderteil des Musculus levator ani. Zwischen diesem Muskel und der Prostata findet man auch einen großen Venenplexus.



Prostata und benachbarte Organe



Querschnitte der Prostata, der Harnröhre, des Enddarms und der Blase

**Abbildung 1 – Topographie der Prostata [4]**

### 1.1.2. Morphologie und zonale Anatomie

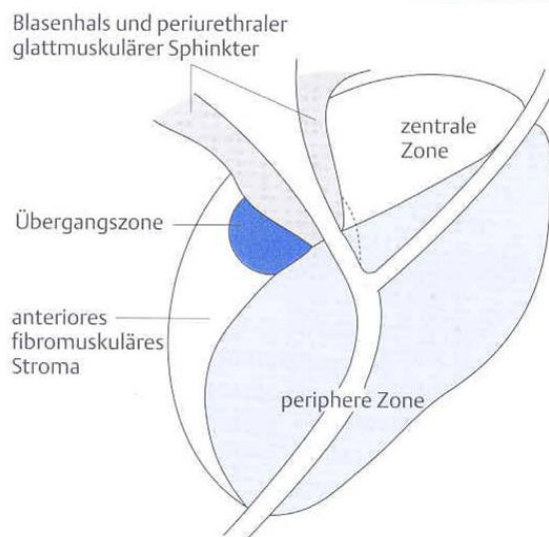
Die Klassifikation nach Lowsley(1952) teilte die Prostata in fünf Lappen ein, und zwar in jeweils einen Vorder-, Hinter- und Mittellappen und zwei Seitenlappen. Er begründete seine Einteilung auf drei die Prostata durchlaufende Strukturen, nämlich die prostatistische Urethra und die beiden Ductus ejaculatorii, die so jene fünf Gebiete abgrenzen, und sich am Verumontanum treffen. Nach dieser Einteilung wäre die Prostata aus fünf separaten Zellgruppen entstanden, die sich dann zu einer Drüse vereinigt hätten.

Nach detaillierten Studien der anatomischen und histologischen Entwicklung der Prostata veröffentlichte McNeal 1970 eine neue Einteilung der Prostata. Es zeigte sich nämlich, dass die fünf Prostatabereiche von Lowsley weder zur

embryologischen Entwicklung, noch zur anatomischen Realität der Prostata passten. McNeal beschrieb indessen eine zentrale, eine periphere und eine Übergangszone (Transitionalzone). Beim jugendlichen Mann beträgt der Anteil der zentralen und peripheren Zone gemeinsam über 95 Prozent der gesamten Drüsenstruktur. Die übrigen 5% werden von der Transitionalzone gebildet. Diese Zone ist stets Ursprung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Der glanduläre Aufbau der Übergangszone ist ähnlich jenem der peripheren Zone, wobei aber in der Übergangszone nur in fünf Prozent der Ursprung einer malignen Neubildung zu finden ist, die periphere Zone hingegen oft maligne Ursprungsherde in sich birgt [3,5,6].

Periphere und Übergangszone bilden gemeinsam mit den periurethralen Drüsen eine anatomische und histologische Einheit, wahrscheinlich spiegeln sie so ihren gemeinsamen Ursprung aus dem Sinus urogenitalis wider. Die Zentralzone unterscheidet sich morphologisch von den beiden anderen Zonen, sie stammt entwicklungsgeschichtlich aus dem Wolff'schen Gang, der sich später erst in die Prostata einbettet [5].

1. Die zentrale Zone, die die Urethra und die beiden Ductus ejaculatorii umgibt, ist dorsokranial gelegen. Sie stellt die Innenzone der Prostata dar und entspricht in etwa dem Lobus medius.
2. Die Transitionszone bzw. periurethrale Mantelzone liegt mediolateral der Urethra.
3. Die periphere Zone wird beim jungen Mann hauptsächlich vom rechten und linken Drüsenlappen gebildet [7]. Bei älteren Männern kommt es durch die BPH zu einer Verdrängung der peripheren Zone an den Rand [8].



**Abbildung 2 – Längsschnitt durch die Prostata [9]**

Die Prostata besitzt eine muskuloglanduläre Struktur. Die Muskelmasse beträgt ca. 30 Prozent ihres Gewichtes, der Rest wird von drüsigen Elementen gebildet. Das fibromuskuläre Stroma der Prostata ist verbunden mit den fibromuskulären Elementen der Drüse selbst, und geht kontinuierlich in die glatte Muskulatur des Blasenhalses über. Dieses fibromuskuläre Stroma bildet die eigentliche Prostatakapsel [3, 5].

Die Tunica muscularis der prostatistischen Harnröhre besitzt eine innere longitudinale Muskelschicht, welche die Fortsetzung der glatten Muskelfasern der Detrusormuskulatur darstellt. Viele dieser Muskelfasern strahlen in den Drüsenkörper der Prostata ein. Diese im präprostatistischen Teil der Harnröhre zirkulär angeordneten glatten Muskelfasern repräsentieren den glatten Sphinkter internus des Mannes, der sich der Willkürmotorik entzieht. Seine Primärfunktion ist es, die retrograde Ejakulation zu verhindern [2].

### **1.1.3. histologischer Aufbau**

Die Prostata wird von einer dünnen Kapsel umgeben, von der breite Bindegewebssepten ins Organinnere ziehen. Das Prostatastroma ist dicht und enthält außer zahlreichen kollagenen Fasern und einem Netzwerk elastischer Fasern als besonderes morphologisches Kennzeichen viele glatte Muskelzellen, in die die epithelialen Drüsen eingebettet sind. Diese Drüsen münden in etwa 25 größere exkretorische Ausführungsgänge, die sich in der gesamten Zirkumferenz

der prostatistischen Harnröhre zwischen Blasenhalss und Colliculus seminalis befinden und hauptsächlich am Ende der prostatistischen Harnröhre münden. Außerdem kommen im Stroma zahlreiche GefäÙe und Nerven vor. Unter dem Übergangsepithel der prostatistischen Harnröhre befinden sich die periurethralen Drüsen [1, 2, 7].

#### **1.1.4. Blutversorgung, LymphgefäÙe und nervale Innervation**

Arteriell wird die Prostata von Ästen der AA. vesicales inferiores, AA. pudendae internae sowie AA. rectales mediales versorgt.

Die prostatistischen Venen drainieren gemeinsam mit der tiefen V. dorsalis penis über einen ausgedehnten venösen periprostatistischen Plexus (Santorini) in die VV. iliaca internae.

Der Lymphabfluss der Prostata erfolgt über die sakralen, vesikalen, externen iliakalen, sowie internen iliakalen und obturatorischen Lymphknoten.

Ein ausgedehntes Nervengeflecht direkt aus dem gemischten Plexus pelvicus und dem Plexus vesicales entstammenden sympathischen und parasympathischen Nerven versorgt die Prostata, wobei deren Perineuralscheiden als Infiltrationsbahnen beim Prostatakarzinom von Bedeutung sind [1, 2].

#### **1.1.5. Funktion und Endokrinologie**

Die Sekretbildung der Prostata beginnt mit der Pubertät unter dem Einfluss von Testosteron, welches besonders auf die periphere Zone wirkt. Das Sekret ist milchig-trübe, dünnflüssig und leicht sauer. Immunhistochemisch exprimieren die sekretorischen Zellen prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) und prostataspezifisches Antigen (PSA), das das Sperma verflüssigt. Ferner sind Zytokeratine, Alpha-1-Chymotrypsin, karzinoembryonales Antigen, sowie ABO-Gruppen nachweisbar. Ein weiterer Inhaltsstoff, das Spermin, schützt die DNA der Samenfäden und verleiht dem Sperma seinen charakteristischen Geruch. Das Prostatasekret macht ca. 20-30 Prozent der Spermamenge aus. Im prostatistischen Anteil der Harnröhre gelangt das Prostatasekret zum übrigen Sperma und wird durch

rhythmische Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur und der inneren Teile der Schwellkörper ejakuliert [10].

Androgene sind essentiell für Wachstum und Funktion der Prostata. Unter dem Einfluss des hypothalamischen Releasing Hormones (GnRH) wird in der Hypophyse das Follikel – stimulierende Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH) gebildet. Letzteres führt in den Leydig – Zellen des Hodens zur Testosteronproduktion (Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse).

Im Serum kommt Testosteron überwiegend in gebundener Form vor. Es bindet sich überwiegend an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und in geringer Menge auch an Albumin. Lediglich zwei Prozent liegen als freies Testosteron vor, und dieses ist an den Endorganen wirksam.

Testosteron gelangt durch Diffusion in die Prostatazelle und wird hier durch das  $5\alpha$  – Reduktase System zu  $5\alpha$  – Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. DHT verbindet sich mit fünffach höherer Affinität als Testosteron mit dem Androgenrezeptor (AR) zum DHT-AR Komplex. Dessen Bildung ist sowohl für die Aktivierung regulatorischer Wachstumsprozesse, als auch für Synthese und Sekretion sekretorischer Proteine wie dem PSA notwendig.

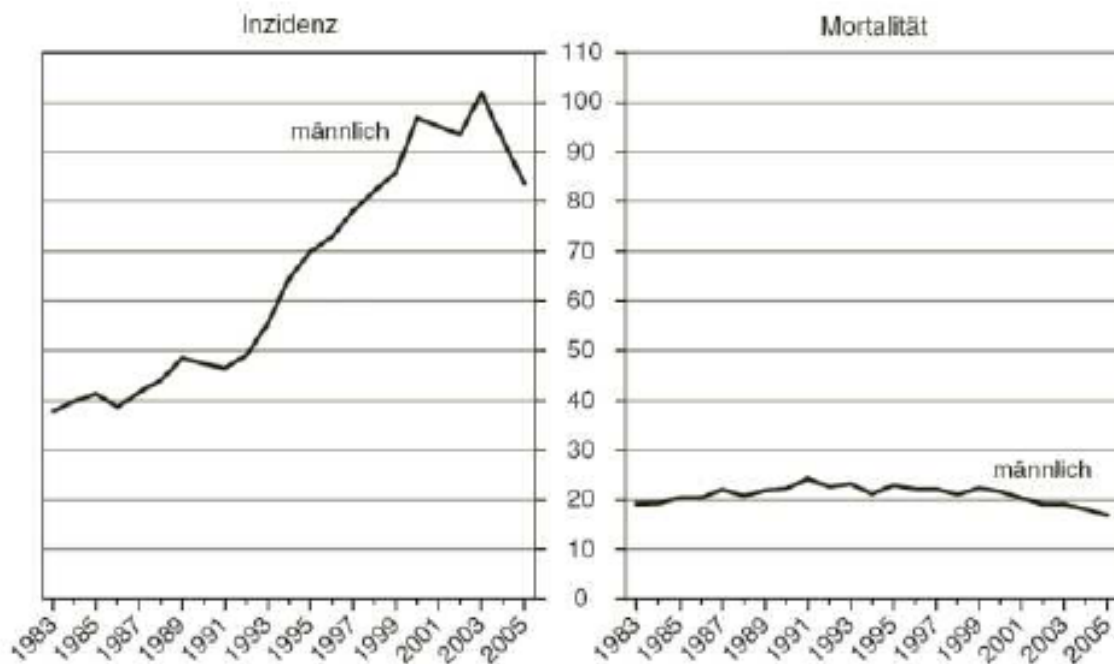
Dieser Regelkreis gilt nicht nur für benigne Zellen, sondern zumindest temporär auch für Prostatakarzinomzellen. Im Verlauf der Androgendeprivationstherapie verlieren die Prostatakarzinomzellen ihre Androgenabhängigkeit und man spricht von einem hormonrefraktären Stadium [7,11].

## **1.2. Das Prostatakarzinom**

### **1.2.1. Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes, wobei der Häufigkeitsgipfel in der 7. bis 8. Lebensdekade liegt und die Inzidenz von 20/100.000 bei den 55-Jährigen auf 500/100.000 bei den 85-Jährigen steigt. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 32.000 bis 38.000 Fälle pro Jahr, und sie steigt in allen untersuchten Krebsregistern an. Vor dem 40. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom so gut wie nie auf. Morbidität und Mortalität weisen große ethnische und geographische Unterschiede auf. In China beträgt die Inzidenz 1/100.000, in Deutschland 50/100.000 und in der schwarzen Bevölkerung der USA 65-102/100.000. Die Inzidenz von latenten Prostatakarzinomen, also denen, die erst als Zufallsbefund bei der Autopsie gefunden werden, weist keine geographischen und ethnischen Unterschiede auf. Die Inzidenzrate ist aufgrund verbesserter Nachweismethoden in den letzten Jahren gestiegen und steigt noch immer, während die Mortalitätsrate auf einem viel geringeren Niveau relativ konstant bleibt [6,12].

**Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf**  
 altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen  
 (WHO-Weltbevölkerung, 2001)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 16.09.2008) und Todesursachenstatistik.  
 Erstellt am: 01.10.2008.

**Diagramm 1- Prostatakarzinominzidenz – und Mortalität [13]**

### 1.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Genetische Faktoren: Hat ein Verwandter ersten oder zweiten Grades ein klinisch manifestes Prostatakarzinom, besteht ein zwei- bis dreimal höheres Risiko, auch an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

Etwa 10 – 20 % aller Prostatakarzinome sind familiär bedingt.

Alter: Die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom in der Altersgruppe unter 40 Jahren zu bekommen beträgt nur 1:19.299, aber schon 1:45 in der Altersgruppe 40-59 Jahre und 1:7 für Männer im Alter von 60-79 Jahre [14]

Ethnographische Faktoren: Das SEER-Programm (**S**urveillance, **E**pidemiology and **E**nd **R**esults) des National Cancer Institutes der USA liefert die detailliertesten Daten dazu, dass die ethnische Herkunft einer der etabliertesten Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist. Hiernach weist die schwarze US-Bevölkerung die mit Abstand höchste Inzidenz und Mortalität auf, während chinesischstämmige Amerikaner die Niedrigrisikopopulation darstellen [12].

Bemerkenswert ist ein Anstieg der Prostatakarzinom-Inzidenz bei Japanern, die in die USA ausgewandert sind, wonach man auf Umwelt- und diätetische Risikofaktoren schließen kann [6].

Ernährung: Die hohe Inzidenz des Prostatakarzinoms in den USA scheint mit der Steigerung des Fettkonsums zu korrelieren. In Japan und China, bis dato Länder mit niedriger Karzinominzidenz, steigt die Karzinomhäufigkeit mit Übernahme des westlichen Lebensstils. Faserreiche, Vitamin – A – hältige Kost mit wenigen tierischen Fetten wirkt nachweislich karzinomprotektiv [15].

Hormone: Zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist eine androgene Stimulation wahrscheinlich kofaktoriell notwendig. Ohne ausreichende testikuläre Funktion entsteht kein Prostatakarzinom, weswegen präpubertal Kastrierte kein solches bekommen. Die Kenntnisse über multihormonale Steuerungsmechanismen der Karzinogenese erweitern sich ständig. Bis jetzt konnte kein konstantes Muster pathologisch veränderter Sexualhormonspiegel bei Prostatakarzinompatienten beobachtet werden [6].

Prostatitis, sexuelle Aktivität: Die Einnahme antiinflammatorischer Medikamente bei symptomatischer Prostatitis scheint laut einer epidemiologischen Studie das Risiko einer Prostataerkrankung zu vermindern. Eine höhere Ejakulationsfrequenz führt zu einer verbesserten Drainage von infektiösen Agenzien und Karzinogenen aus der Prostata und soll sich somit positiv auf die Prostatakarzinogenese auswirken [12].

### **1.2.3. Klinik**

Das Prostatakarzinom hat in seinem kurativen Frühstadium keine typischen Symptome. Wenn der Tumor an Größe zunimmt treten obstruktive und irritative Miktionsbeschwerden wie Pollakisurie, Nykturie, Harnstrahlabschwächung und Dysurie, seltener Hämaturie oder Hämospemie auf.

Die primär metastasierte Erkrankung manifestiert sich am häufigsten im Skelettsystem. „Kreuzschmerzen“ oder ischialgiforme Schmerzen mit Ausstrahlung in Hüfte und Oberschenkel sind typisch für Metastasen in der Wirbelsäule, im knöchernen Becken und im lumbosakralen Bereich.

Bei generalisierten Skelettmetastasen führt die Knochenmarksinfiltration und – verdrängung zu Gewebsverlust und Tumoranämie [6].

### 1.2.4. Diagnostik

Der Weg zur Diagnose eines Prostatakarzinoms führt über verschiedene diagnostische Schritte:

- Anamnese
- klinische Untersuchung (DRU)
- Blut – und Laborscreening (PSA)
- Bildgebende Untersuchungsverfahren (TRUS)
- Histologische Sicherung (Prostatastanzbiopsie)

**Anamnese** und **klinische Untersuchung** stellen für die weitere Koordinierung aller sinnvollen diagnostischen Maßnahmen die primäre Grundlage dar. Mittels der digitalen rektalen Untersuchung (**DRU**) können Prostatakarzinome der peripheren Zone festgestellt werden, die der Transitionalzone werden mit dieser Untersuchungstechnik nicht entdeckt.

Bei der Untersuchung sollte auch auf äußere Merkmale wie Marisken, Fissuren, Hämorrhoiden sowie Analfisteln geachtet werden. Die typische Untersuchungslage des Patienten ist die rechte Seitenlage mit stark abgewinkelten Beinen oder die Knie-Ellenbogenlage. Eine normale Prostata tastet sich walnussgroß, prall-elastisch, angedeutet herzförmig und seitlich abgrenzbar [12].

Die Konsistenz der Prostata kann normalerweise mit der eines kontrahierten Daumenballens verglichen werden. Die Differentialdiagnosen eines derben Knotens sind: Tuberkulöse Knotenbildung, Verhärtung infolge Prostatitis oder aufgrund von Prostatasteinen und das Prostatakarzinom. Diese pathologischen Tastbefunde sind allenfalls weiter abzuklären. Fortgeschrittene Neoplasien der Prostata palpieren sich höckrig, lassen sich nach lateral nicht eindeutig abgrenzen, die Verschiebbarkeit der Rektumwand über der Prostata kann gänzlich oder partiell aufgehoben sein.

Eine druckschmerzhaft Prostata weist auf einen entzündlichen Prozess hin.

Die diagnostische Wertigkeit der DRU wird stark durch die Erfahrung des Untersuchers beeinflusst [12,16].

Aufgrund der niedrigen Sensitivität ist die DRU zur Frühdiagnose des Prostatakarzinoms nur eingeschränkt geeignet.

Die DRU dient auch zur Grobabschätzung der lokalen Tumorausdehnung (cT-Stadium). Die Interpretation der rektal- digitalen Befunderhebung unterliegt jedoch starken untersucherabhängigen Schwankungen. Partin et al bewerteten die DRU an 565 Patienten, wobei sich bei einer Sensitivität von 52% eine Spezifität von 81% ergab.

Das **PSA** ist einer der besten Tumormarker überhaupt, über den man derzeit verfügt [12].

Ablin et al. konnten 1970 erstmals das PSA im Gewebe der Prostata nachweisen. 1971 gelang der Nachweis in der Seminalflüssigkeit von Hara et al.; das PSA wurde damals als „Gamma-Seminoprotein“ bezeichnet. 1978 wurde es „p30“ genannt, da sein Molekulargewicht ungefähr 34.000 Dalton beträgt. 1979 gelang es Wang et al, ein spezifisches Antigen von der Prostata zu isolieren und nannte es „Prostata spezifisches Antigen“ (PSA).

Seit 1980 kann man den PSA-Wert im Blut messen. PSA ist ein Glykoprotein aus 240 Aminosäuren. Das Gen, welches für das PSA kodiert liegt auf Chromosom 19 [17, 18].

Die PSA – Expression wird genetisch gesteuert und von Testosteron/ Dihydrotestosteron stimuliert. Da das PSA ein organspezifischer und kein tumorspezifischer Marker ist, kann die PSA – Konzentration durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden.

- pharmakologisch (5 $\alpha$ -Reduktasehemmer, Antiandrogene)
- prostatistische Erkrankungen ( akute / chronische Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie-BPH)
- urologische Manipulationen (TURP: steigert den PSA – Wert bis ungefähr zum 30. postoperativen Tag; Prostatastanzbiopsie)

Variabel und individuell unterschiedlich scheint der Effekt der sexuellen Aktivität und der DRE zu sein.

### Altersspezifische Referenzwerte nach Oesterling:

<b>Alter [Jahre]</b>	<b>PSA-Obergrenze [ng/ml]</b>
40 – 49	2,5
50 – 59	3,5
60 – 69	4,5
70 – 79	6,5

Mit zunehmendem Alter nimmt die Masse des BPH- Gewichts zu und führt zu einer entsprechenden Erhöhung des PSA- Serumspiegels. Durch die Anwendung altersspezifischer PSA- Werte kann die Sensitivität bei der Karzinomdiagnostik insbesondere bei jüngeren Patienten gesteigert werden, allerdings nimmt auch die Zahl der negativen Biopsien zu, und damit die Spezifität ab.

Das Problem besteht nach wie vor darin, möglichst früh ein Karzinom zu diagnostizieren, um es auch kurativ behandeln zu können, ohne allerdings den kritischen Schwellenwert (Cut-off-Wert) so niedrig zu legen, dass daraus eine unverhältnismäßig hohe Anzahl unnötiger Biopsien entsteht. Die meisten Autoren empfehlen einen Cut-off-Wert zwischen 3 und 4ng/ml.

Werte für eine Probe, die mit unterschiedlichen Testsystemen ermittelt wurden, können auch nur bedingt miteinander verglichen werden, da Abweichungen sogar bei Anwendung des gleichen Messprinzips nur auf Geräten unterschiedlicher Firmen auftreten können [6,12,17].

Die klinische Bedeutung des PSA liegt neben der Früherkennung nicht palpabler Tumoren insbesondere in der Nachsorge. Ein PSA-Wiederanstieg nach radikaler Prostatektomie ist beweisend für ein Lokalrezidiv oder einen systemischen Progress, lange bevor es in anderen bildgebenden Verfahren nachweisbar ist. [8]

Die Bestimmung der individuellen PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ist derzeit möglicherweise die beste Methode für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms. Besonders bei Patienten mit PSA-Werten, die im Referenzbereich liegen, kann die zeitabhängige PSA-Veränderung hilfreich sein. Anstiegswerte von 0,75ng/ml/Jahr weisen in bis zu 60% der Fälle ein Karzinom auf [12].

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (**TRUS**) hat den Vorteil gegenüber einem transabdominellen Ultraschall, dass er viel näher an der Prostata geführt wird.

Eine normale Prostata hat scharf begrenzte, symmetrische Konturen und ist homogen. Die Kapsel ist hypoechogen im Vergleich zum periprostatiscen Fettgewebe. Bei einer BPH verbreitert sich die Transitionalzone und die periphere Zone wird komprimiert und hyperechogen. Diskrete Knoten oder Adenome, aber auch akute Prostatitiden können mittels TRUS nur schwer von einem Karzinom unterschieden werden. Viele Karzinome sind hypoechogen im TRUS, erscheinen asymmetrisch in Größe, Schärfe und Echogenität. Eine unregelmäßige Begrenzung ist oft bereits ein Hinweis für ein extrakapsuläres Wachstum des Prostatakarzinoms [19].

Eine transrektale ultraschallgezielte Biopsie muss bei jedem suspekten rektalen Tastbefund und / oder PSA-Werten über 4 ng/ml zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Die 6-fach parasagital geführte Prostatastanzbiopsie nach Hodge et al (1989) wird zunehmend als Standardtechnik von den 10-, 12- oder 14-fach Biopsien mit streng lateral geführter Punktion der Peripheriezone abgelöst, was deren Detektionsrate entscheidend verbessert. Die Gewebezylinder werden separat gekennzeichnet an den Pathologen weitergeleitet.

Nach negativer Erstbiopsie sollte bei anhaltendem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine Rebiopsie durchgeführt werden [6,12].

### **1.2.5. Pathologie und histologische Differenzierung**

Das **klinisch manifeste** Karzinom wird nach histologischer Verifizierung aufgrund eines suspekten rektalen Tastbefundes und/oder erhöhten PSA-Wertes diagnostiziert.

Das **latente** Prostatakarzinom ist klinisch unauffällig und wird post mortem im Rahmen einer Autopsie entdeckt. In Autopsiestudien weisen 30-40% der über 50-Jährigen und 80% der über 80-Jährigen ein solches auf.

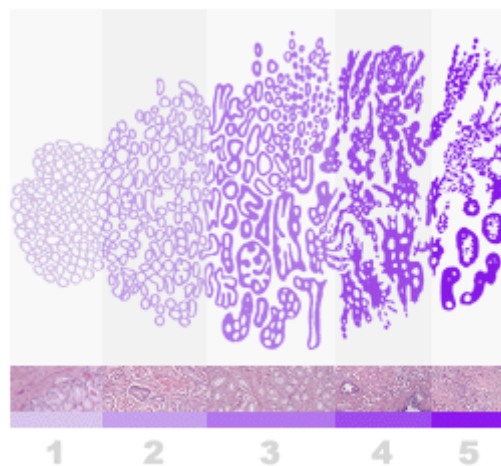
Das **inzidentelle** Prostatakarzinom wird zufällig bei der histologischen Aufarbeitung bei 6-20% der aufgrund einer BPH operierten Patienten nachgewiesen.

Das **okkulte** Prostatakarzinom manifestiert sich bei asymptomatischen Patienten mit unauffälliger DRU primär durch metastatische Absiedelungen.

Das azinäre Adenokarzinom stellt mit 95% die häufigste Karzinomform dar. Daneben werden andere, seltenere Formen wie das muzinöse Adenokarzinom,

das kleinzellige Karzinom, das Basalzellkarzinom oder von den großen Ausführungsgängen ausgehende Karzinome unterschieden.

Die histologische Beurteilung erfolgt durch das Grading nach Gleason, das sich nur auf das Wachstumsmuster stützt, ohne Berücksichtigung zytologischer Details. Fünf Wachstumsmuster von Gleason Grad 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (sehr niedrig differenziert) werden unterschieden. Aus den Graden des bezüglich der Fläche größten (primären) und zweitgrößten (sekundären) Wachstumsmusters wird ein Score gebildet (z.B. 3+4=7). Bei nur einem Wachstumsmuster wird dieses doppelt gewertet (z.B. 3+3=6). Bewertungen von 2 (1+1) bis 10 (5+5) sind infolgedessen beim Gleason-Score möglich. Eine Interobserver-Variabilität wird bei 22-37% beobachtet, jedoch wegen der guten prognostischen Aussagekraft begründet sich die allgemeine Akzeptanz und Verbreitung des Gleason-Grading-Systems [6,12].



**Abbildung 3 - Gleason Grading [20]**

### **1.2.6. Stadieneinteilung**

TNM-Klassifizierung zur Stadieneinteilung der Prostatakarzinome (UICC 2002, 6. Auflage):

#### **T - Primärtumor**

**TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden

**T0** kein Anhalt für Primärtumor

**T1** klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist

- T1a** Tumor zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
  - T1b** Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
  - T1c** Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
  - T2** Tumor begrenzt auf Prostata <sup>1</sup>
    - T2a** Tumor befällt maximal die Hälfte eines Prostatalappens
    - T2b** Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens
    - T2c** Tumor befällt beide Prostatalappen
  - T3** Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus <sup>2</sup>
    - T3a** einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
    - T3b** Tumor infiltriert Samenblase
  - T4** Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen: Blasenhalshals, Sphinkter externus, Rektum, Levatormuskel und/oder Beckenwand
- <sup>1</sup> Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.
- <sup>2</sup> Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel wird als T2 klassifiziert.

## **N - regionäre Lymphknoten**

- N1** regionale Lymphknotenmetastasen
- NX** Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

## **M – Fernmetastasen**

- M0** keine Fernmetastasen
- M1** Fernmetastasen
  - M1a** nicht regionäre Lymphknoten
  - M1b** Knochen
  - M1c** andere Lokalisationen

Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden [14].

### 1.2.7. Therapie

Einerseits nehmen die Prognose gestützt auf klinisches Stadium, PSA-Spiegel, Gleason-Score bzw. Grading des Biopsates und die Komorbiditäten des Patienten, andererseits der Wunsch des informierten Patienten und die Erfahrung des Urologen Einfluss auf die gewählte Therapieform.

Die radikale Prostatektomie (RP) ist die am häufigsten gewählte Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1a, b, c; T2; mit Vorbehalt T3; N0, M0). Nach Entfernung der Prostata muss der Blasenauslass mit dem Harnröhrenstumpf anastomosiert werden. In Abhängigkeit der klinischen Parameter wird eine Lymphadenektomie durchgeführt. Bei Vorliegen positiver Lymphknoten in der Schnellschnitt-Untersuchung kann die RP abgebrochen werden. Grundsätzlich ist die nerverhaltende Prostatektomie möglich, bei der die lateral der Prostata verlaufenden Gefäßnervenbündel geschont werden. Wenn aber die Kapsel durch das Karzinom penetriert ist, ist eine Nerverhaltung auf dieser Seite kontraindiziert. Hauptnebenwirkung der RP sind die erektile Dysfunktion sowie die Harninkontinenz. Diese kann durch Schonung des Sphinkter externus, der zwischen dem Apex der Prostata und dem Diaphragma urogenitale liegt, vermieden werden.

Bei einem PSA-Anstieg nach RP ist an einen Residual- oder Rezidivtumor bzw. an eine bereits erfolgte Metastasierung zu denken.

Die Strahlentherapie ist eine therapeutische Alternative, die in Form der Hochvolt-Radiotherapie oder der Brachytherapie durchgeführt werden kann. Sie wird nach dreidimensionaler Planung mit einer Gesamtdosis zwischen 70 und 78 Gray durchgeführt. Kontrollbiopsien haben gezeigt, dass nach externer Bestrahlung noch in 50% Tumorgewebe nachweisbar ist. Bei der Low-dose-Brachytherapie (LDR) handelt es sich um die permanente Implantation von Strahlungsquellen („seeds“) in die Prostata über perineal eingeführte Hohnadeln. Als Radionuklide stehen Jod-125 und Palladium-103 zur Verfügung. Die interstitielle Brachytherapie hat gegenüber der externen Strahlentherapie den Vorzug einer exakteren Dosisbeschränkung auf die Prostata und daher einer Schonung vom umliegenden Gewebe (neurovaskuläre Bündel, Rektum, Blase) bei gleichzeitiger Steigerung der intraprostatistischen Strahlendosis. Bei Patienten mit kleinem Prostatavolumen und Niedrigrisikotumoren (klinisches Stadium maximal T2a N0 M0, PSA < 10 ng/ml, Gleason Score der Biopsie ≤ 6 ) ist die interstitielle Brachytherapie eine mögliche

Alternative. Unter High-dose-Brachytherapie (HDR) wird die kurzzeitige Applikation einer lokalen Strahlungsquelle in Afterloadtechnik, kombiniert mit einer Dosisaufsättigung durch externe Bestrahlung verstanden. Als vorübergehend appliziertes Radionuklid kommt Iridium-192 zum Einsatz, mit tausendfach höherer Dosisrate als bei der LDR-Brachytherapie. Der Vorteil dieser Therapie liegt in der Dosisescalation bei guter Anpassung der Bestrahlung am Zielgebiet. Potentielle Kandidaten für die HDR-Brachytherapie sind Patienten mit großem Karzinom (cT2b-3) und mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren. Im Gegensatz zur Operation können nach einer Strahlentherapie Schäden verzögert und noch viele Jahre später auftreten. Therapieassoziierte Todesfälle liegen bei 1% und damit höher als in den aktuellen Studien zur RP [12].

Prostatakarzinome im Stadium T3 können in ausgewählten Fällen einer RP oder einer externen Bestrahlung (EBRT) nach neoadjuvanter und adjuvanter Androgendeprivationstherapie (ADT) zugeführt werden. Alternativ sind eine Antiandrogen Monotherapie (Bicalutamid 150 mg 1x1) oder eine ADT möglich.

Beim metastasierten Prostatakarzinom (N1 bis N4, M1) ist die ADT die Therapie der Wahl.

Die komplette Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion geschieht durch die chirurgische Entfernung beider Hoden (inkl. Adnexe) oder nur des subkapsulären Hodenparenchyms (subkapsuläre bilaterale Orchiektomie nach Riba, 1942). Der Eingriff ist schnell und ambulant durchführbar, es resultiert innerhalb kürzester Zeit (12h) in einem Testosteronwert im Kastrationsbereich. Die nicht chirurgische Androgendeprivation kann durch Hemmung der Testosteronproduktion oder durch Blockade der Androgenrezeptoren bei erhaltener Testosteronproduktion erfolgen. LHRH – Agonisten (z.B. Leuprorelin, Goserelin) binden mit höherer Affinität an den LHRH – Rezeptor. Die ständige Rezeptorstimulation führt zur Herunterregulierung der hypophysären Rezeptorenzahl und es kommt konsekutiv zum Sinken der Testosteronproduktion. Initial kommt es jedoch zum Auftreten eines Testosteron Surge, welcher bei bestehender Metastasierung oder fortgeschrittenem Karzinom zu einem initialen Flare-up-Phänomen (Zunahme der Knochenschmerzen, Auftreten einer Obstruktion) führen kann. Aus diesem Grund empfiehlt sich vor Applikation des ersten Depots die Gabe eines peripheren Androgenrezeptorblockers.

LHRH-Antagonisten (z.B. Abarelix) blockieren sofort die LHRH-Rezeptoren, Gonadotropine und Androgene sinken schnell ohne Auslösen eines Flare-up. Nach Applikation von LHRH-Antagonisten wurden jedoch anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

Periphere Antiandrogene (z.B. Flutamid, Bicalutamid) blocken Testosteron am Rezeptor des Endorgans. Sie können in Kombination mit einem LHRH-Agonisten (CAB oder MAB: kombinierte oder maximale Androgenblockade) verabfolgt werden. Des Weiteren können sie bei der Therapie des nicht metastasierten lokal fortgeschrittenen Karzinoms sowie beim biochemischen Rezidiv nach einer kurativen Therapie eingesetzt werden.

Östrogenpräparate wirken durch negatives Feedback an der Hypophyse und senken den Testosteronspiegel nach 3-9 Wochen auf Kastrationsniveau. Ebenso scheint ein direkter zytotoxischer Effekt an der Prostatakarzinomzelle zu bestehen. Testosteronentzugsbedingt kommt es zu einer Reihe von charakteristischen Nebenwirkungen, die unter dem Begriff Androgenentzugssyndrom zusammengefasst werden [6,12,14,21].

Symptome des Androgenentzuges können sein: Körperliche Schwäche aufgrund von Muskelabbau (Sarkopenie), Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Anämie, Hitzewallungen und Osteoporose. Um diese Nebenwirkungen zu minimieren wurde das Konzept der intermittierenden Androgensuppression (IAS) entwickelt. Bei der IAS wird nach Erreichen eines therapeutischen PSA-Wertes (meist  $<1$  ng/ml) die ADT sistiert und erst wieder nach Erreichen eines definierten PSA-Schwellenwertes (meist im Bereich zwischen 4 und 20 ng/ml) fortgeführt. Dadurch sollen in den therapiefreien Intervallen (off-cycle) die Nebenwirkungen vermindert und so die Lebensqualität verbessert werden.

Nach Ausschöpfen der sekundären Hormonmanipulation (z.B. CAB bzw. Antiandrogen withdrawal, Östrogene) können Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom einer Chemotherapie mit Taxanen zugeführt werden. Der Überlebensvorteil für Patienten, die mit einer Docetaxel basierten Chemotherapie behandelt wurden, liegt zwischen zwei und drei Monaten. Statt einer Chemotherapie kann man auch erwägen, lediglich eine an den Patienten angepasste Analgetika-Therapie durchzuführen [14,21,22].

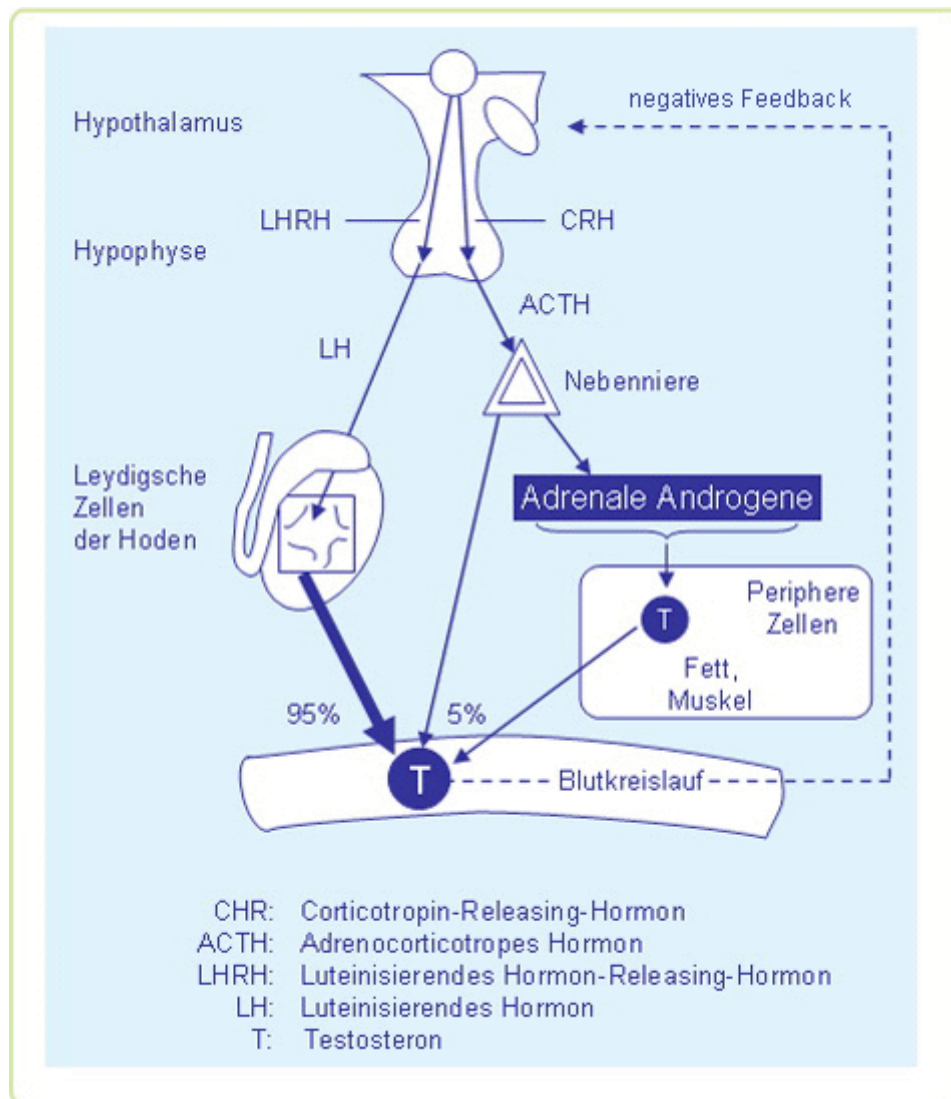


Abbildung 4 – Hormonzyklus [23]

## **2. Vorhersagemodelle**

### **2.1. Nomogramme**

#### **2.1.1. Geschichte von Nomogrammen**

Bei einem Nomogramm handelt es sich um ein Diagramm, welches der graphischen Darstellung mathematischer Zusammenhänge und Gesetze (Gesetz, altgriechisch nomos) dient. Die Nomographie, also die Lehre zur Erstellung von Nomogrammen wurde von Léon Lalanne (1811-1892) und dem Mathematiker Philbert Maurice d'Ocagne (1862-1932) begründet. Damals dienten Nomogramme insbesondere Technikern als wertvolle Hilfsmittel zur schnellen graphischen Berechnung komplizierter mathematischer Formeln [24].

#### **2.1.2. Einleitung**

Die biologische Heterogenität der Prostatakarzinomkrankung erschwert Arzt und Patient gleichermaßen eine Entscheidungsfindung in Bezug auf die zu wählende Therapieform für den einzelnen Patienten. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist man mit unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten wie RP, Brachy- oder Hormontherapie, um nur einige zu nennen, konfrontiert. Jede dieser Therapieoptionen hat unterschiedliche, mögliche Kurz- und Langzeitkomplikationen und –risiken. Der Nutzen eines operativen Eingriffs muss mit den Risiken wie fortgeschrittenem Alter oder etwaigen Komorbiditäten des Patienten abgewogen werden. Genaue Angaben hinsichtlich der Prognose verbessern die Zufriedenheit des Patienten nach der Therapie maßgeblich.

RP, externe Radiotherapie und transperineale Brachytherapie sind zwar potentielle Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit klinisch nachgewiesenem Prostatakarzinom, aber es gibt keine randomisierten Studien, die zeigen würden, dass eine Behandlungsform besser ist als die andere.

Um jedem Patienten eine spezifische Therapieform empfehlen zu können sind genaue Risikoabschätzungen essentiell [24,25,26,27].

Die Behandlungsmodalität mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für onkologische Erfolge muss für das Individuum nicht zwangsläufig die beste Intervention sein.

Der Langzeiterfolg einer Karzinomunterdrückung ist nicht der einzige Wunsch des Krebspatienten, wenn er sich für eine Therapieform entscheidet, sondern er ist meistens auch daran interessiert, dass die Therapie seine Lebensqualität so wenig wie möglich mindert. Es könnte sein, dass er die Therapieform mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für Heilung trotzdem ablehnt, wenn sie mit sehr hoher Morbidität einhergeht. Die RP ist zum Beispiel assoziiert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Harninkontinenz, während EBRT und Brachytherapie mit höheren Raten von Blasendysfunktion und Symptomen einer Reizblase einhergehen.

Manche Patienten könnten eine Aversion zur radikalen chirurgischen Intervention haben, während andere die Prostata mitsamt dem Karzinom am liebsten sofort entfernen lassen würden.

Früher war es so, dass die Meinung des jeweiligen Kliniklers die Basis für Risikoabschätzung, Patienteninformation und Entscheidungsfindung dargestellt hat. Dieser Weg ist aber mit vielen Fehlerquellen behaftet. Klinikler erinnern sich nicht an jeden Fall in gleichem Ausmaß (recall bias), gewisse Patienten und Krankheitsprozesse können einen Arzt mehr beeinflussen als andere. Wenn es darum geht, eine Prognosevorhersage aufzustellen, tendieren sie dazu, das bevorzugte Ergebnis eher vorauszusehen als das Ergebnis mit der höchsten Wahrscheinlichkeit. Letztlich finden es Klinikler auch schwierig, aus Fehlern in ihren Feedback-Prozessen zu lernen [28].

In den letzten Jahren wurden Klinikler mit vielen „Werkzeugen“ ausgestattet, die ihnen bei einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung helfen sollten. Viele der Entscheidungshilfen bestehen aus Nomogrammen, wie zum Beispiel dem Kattan Nomogramm zur Vorhersage des biochemischen Rezidivs nach RP, ANN's (artificial neuronal networks, künstliche neuronale Netzwerke), die von Snow et al. entwickelt wurden, Wahrscheinlichkeitstabellen (look-up-tables), wie den sehr bekannten und weit verbreiteten Partin Tafeln und CART-Analysen (classification and regression tree), wie den Algorithmen zur seitenspezifischen extrakapsulären Ausbreitung (SS-ECE – side-specific extracapsular extension) [29].

ANN's wurden vom Prinzip der neuronalen Netzwerke des Gehirns und Rückenmarks inspiriert und beinhalten drei Neuronenschichten: Eingabe-Ausgabe- und Versteckte Schichte. Die Knoten innerhalb des Systems sind über zahlreiche wichtige Verbindungslinien verknüpft. Die „Dendriten“ bringen den Input

zum Knoten und interagieren mit anderen Neuronen, hingegen am Axon findet der Output statt. Jede Information wird ihrem Wert entsprechend eingeordnet und kann die Aktivierung des Knotens steigern oder senken. Das bekannteste ANN ist das Multilayer Perceptron, welches seine hohe Genauigkeit für Prostatabiopsieresultate in Erst- und Zweitbiopsien gezeigt hat.[27].

ANN's sind imstande einige wichtige Ergebnisse zu liefern, jedoch kann ihre Anwendung durch fehlende technische Infrastruktur oder das Fehlen des Zugangscodes zu den ANN's limitiert sein. Andere papier-basierte Alternativen, die somit benutzerfreundlicher sind, umgehen diese Probleme [30].

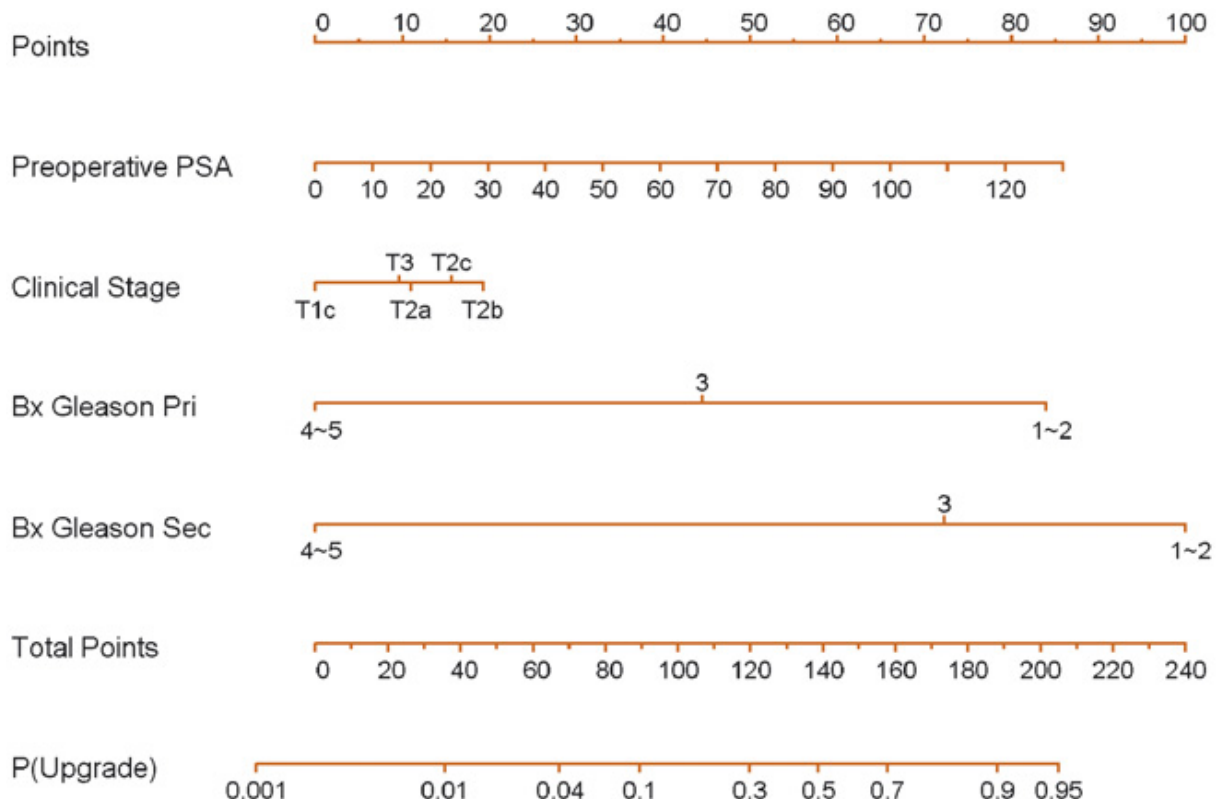
Die Risikogruppierungen sind ein beliebter Versuch, Vorhersagemodelle mittels Gruppierungen von Patienten zu erstellen. D'Amico et al. hat ein Vorhersagemodell entwickelt, das die Karzinomkontrolle bei Patienten, die mit RP, EBRT oder TRB behandelt wurden, mittels klinischen Stadiums, Gleason Scores der Biopsie und prätherapeutischen PSA-Wertes ermittelt. Risikogruppen sind zwar ein logisch anmutender Zugang zum Vorhersageproblem, jedoch reduzieren sie die Vorhersagegenauigkeit eines Prognosemodells erheblich [28].

Theoretische Richtlinien und praktische Beispiele haben gezeigt, dass Nomogramme genauer sind als ANN's, Wahrscheinlichkeitstabellen, CART- und RGS-Modelle (Risiko-Gruppen-Stratifizierung) [30].

Mike Kattan hat den Gebrauch von Nomogrammen um Ergebnisse von Karzinompatienten vorauszusagen in der urologischen Gesellschaft populär gemacht. Sie geben die Wahrscheinlichkeit eines speziellen, genau definierten Ereignisses in der Zukunft wieder, basierend auf Beobachtungen in analysierten Populationen. Es gibt zwei Typen von Nomogrammen: Der erste Nomogrammtyp wird verwendet um die Wahrscheinlichkeit von fixen Ergebnissen zu berechnen, wie zum Beispiel das Risiko eines Karzinoms oder das Auftreten eines sogenannten „symptomlosen“ Karzinoms. Der zweite Typ berechnet die Wahrscheinlichkeit eines Parameters, der in Bewegung ist, zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach lokaler Prostatakarzinomtherapie [31].

Ein Nomogramm ist eine graphische Darstellung einer mathematischen Formel, die zahlreiche Vorhersageparameter als kontinuierliche Variable zur Berechnung eines spezifisch definierten Endpunktes verwendet. Nomogramme bestehen aus mehreren Achsen. Jede Variable wird durch eine separate Achse repräsentiert,

und jeder Wert dieser Variable spiegelt eine spezielle Anzahl von Punkten wider, welche letztendlich für die Prognose entscheidend sind. In den letzten beiden Achsen werden die Punkte aller vorherigen Variablen für die Wahrscheinlichkeitsberechnung des untersuchten Endpunktes ausgewertet. Nomogramme kalkulieren die kontinuierliche Wahrscheinlichkeit eines spezifischen Ereignisses, indem Skalen verwendet werden. Wenn alle relevanten kontinuierlichen Vorhersagefaktoren einbezogen werden, bieten Nomogramme genauere Vorhersagen als jene Modelle, die auf Risikogruppierung basieren. Jedem Patienten ist seine individuelle Prognose wichtig, ohne sich in dieser Situation über die Resultate seiner Gruppe zu kümmern. Nomogramme sind zwar komplexer als Risikogruppen, aber sie haben eine bessere Vorhersagegenauigkeit, was für Patient und behandelnden Arzt von Vorteil ist. Man kann sich zu Forschungszwecken oder für den persönlichen Gebrauch Nomogramme aus dem Internet herunterladen. (<http://www.nomograms.org>)



**Tabelle 1 – Nomogramm zum Upgrading des Gleason Grades zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat [29]**

Tabelle 1 zeigt das Beispiel eines Nomogrammes, das die Gleason Grading – Erhöhung zwischen der Biopsie und der endgültigen Pathologie des Operationspräparates vorhersagt. Um die Vorhersagewahrscheinlichkeit aus dem Nomogramm ableiten zu können, muss man die spezifischen pathologischen Werte auf jeder Achse eintragen. Dann ist eine Vertikale zu der „Punkte“ – Achse zu legen, um die Punkteanzahl für jeden Wert ablesen zu können. Diese werden letztendlich addiert, und mittels der „Gesamtpunkte“ – Achse kann man die individuelle Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading des Gleason Grades feststellen.

Mittels der Loess – Plot – Kalibrierung wird die Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeitsangabe des Nomogramms mit der beobachteten Rate des Gleason – upgradings gemessen. Die x- Achse repräsentiert die Nomogramm- Vorhersagewahrscheinlichkeit, die y-Achse zeigt die erwartete Rate. Eine perfekte Vorhersagegenauigkeit liegt genau auf der 45° - Linie, darunter wurde das Resultat überschätzt, darüber unterschätzt [29].

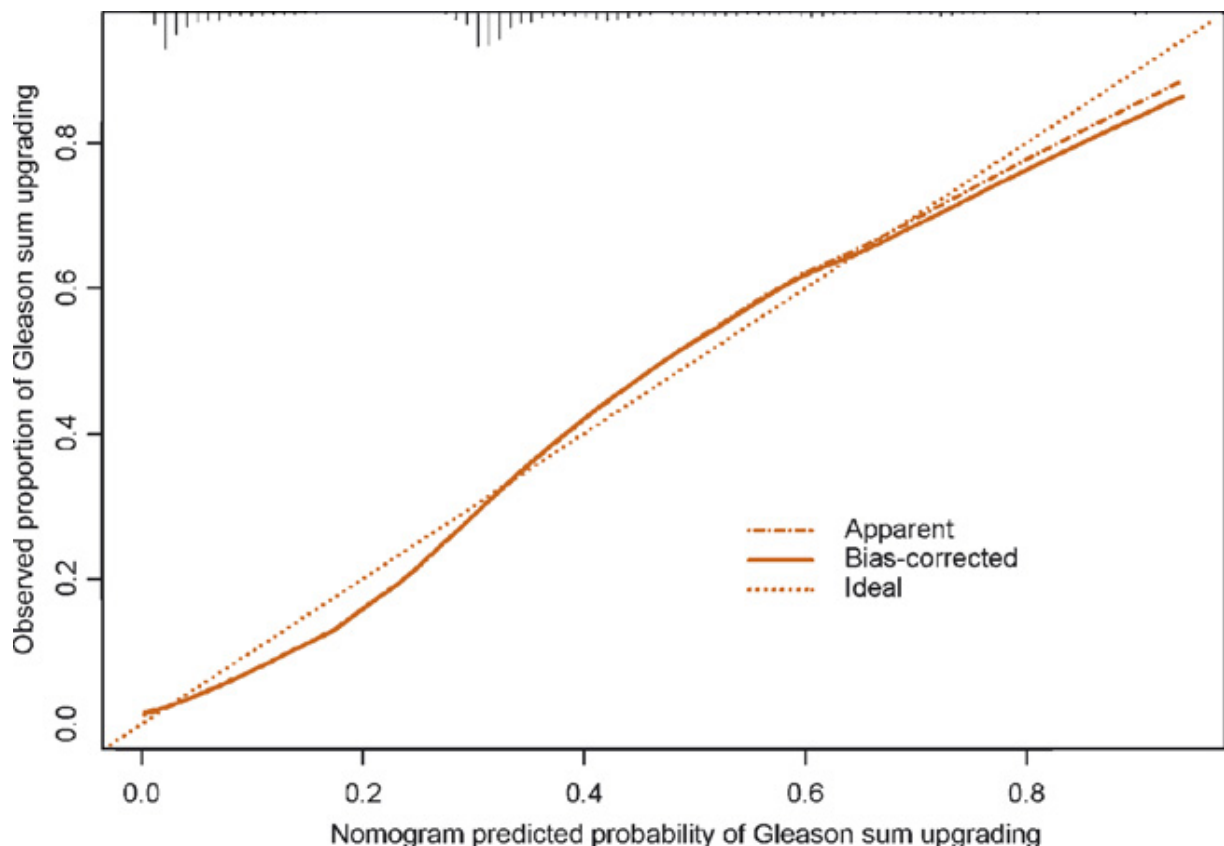


Diagramm 2 – Kalibrierung eines Nomogramms [29]

### 2.1.3. Kriterien von statistischen Vorhersagemodellen

Es ist wichtig, dass statistische Vorhersagemodelle wie z.B. Nomogramme, Wahrscheinlichkeitstabellen [Partin Tables], und ANN's gewisse Gütekriterien einhalten:

- Vorhersagegenauigkeit: Die Genauigkeit ist einer der wichtigsten Kritikpunkte. Sie sollte, gleich wie Diskrimination und Kalibrierung, idealerweise in einer externen Kohorte bestätigt werden, was auch die Goldstandard – Methode einer Validierung darstellt. Als Alternative kann auch das „Bootstrapping“ zur Validierung der Nomogramme herangezogen werden. Im Gegensatz dazu ist die ROC (receiver operating characteristic) AUC (area under the curve) nur diskriminierend. Die Diskriminationsfähigkeit der Vorhersagegenauigkeit wird in Prozent angegeben, wobei 50 Prozent dem Wurf einer Münze entsprechen und 100 Prozent perfekte Vorhersage zeigen. Die generell akzeptierte Vorhersagegenauigkeit bewegt sich zwischen 70 und 80 Prozent.
- Kalibrierung: Die Vorhersagegenauigkeit zeigt die gesamte Fähigkeit des Modells an, ein Ergebnis zu prognostizieren, informiert aber nicht darüber, wie die Ergebnisse für spezifische Patientenuntergruppen aussehen. Manche Modelle könnten für Hochrisikopatienten ideal sein, aber schlechte Vorhersagegenauigkeit für Niedrigrisikopatienten darbieten. Die Validierung gibt die Möglichkeit, die Kalibrierung eines Modells graphisch darzustellen. Mittels „Kalibrierungs-plots“ kann man über die Charakteristika des Nomogramms für verschiedene Risikogruppen informieren.
- Generalisierbarkeit: Die Entwicklung eines Nomogramms hängt stark von der es entwickelnden Kohorte ab. Deshalb sollte der Kliniker sicher sein, dass ein Nomogramm an Patienten validiert wurde, welche ähnliche Krankheitscharakteristika zeigten. Trotzdem können sich die Merkmale von Patienten verändern. Einige Studien haben gezeigt, dass die ethnische Herkunft die Prävalenz von Prostatakarzinomen und/oder den Krankheitscharakter beeinflusst [32].

Um ein Vorhersagemodell generell anwenden zu können, sollte es einer externen Validierung unterzogen werden. Dabei wird das Vorhersagemodell mit externen Daten, die bei der Erhebung nicht den gleichen Kriterien unterlagen wie den Daten zur Erstellung des Modells, auf seine Genauigkeit überprüft. Die

Vorhersagewahrscheinlichkeit sollte auch unter Verwendung eines unterschiedlichen Testkits für die Bestimmung der PSA-Werte, der Erhebung der Tastbefunde durch unterschiedliche Untersucher, oder der Beurteilung der Gleason Gradings durch verschiedene Pathologen gewahrt sein [24].

- Komplexitätsgrad: Äußerst komplexe Modelle, die zum Beispiel auf einigen Vorhersagewerten beruhen, die nur schwer zu erfassen sind, gelten für den klinischen Alltag als sehr unpraktisch. Darüber hinaus sind Vorhersagemodelle, welche unübliche Infrastruktur benötigen, wie zum Beispiel ANN's, schwer in der klinischen Routine umzusetzen.
- Kopf – an – Kopf – Vergleich: Wenn man ein neues Modell beurteilt, soll man seine Vorhersagegenauigkeit und seine generelle Darbietung an bereits etablierten Verfahren messen, um festzustellen, ob es Vorteile gegenüber diesen bietet. Man hat gesehen, dass Nomogramme genauere Vorhersagen treffen können als Kliniker, aber es sind meistens mehrere Nomogramme für dieselben jeweiligen Fragestellungen verfügbar. Aus diesem Grund braucht man direkte Kopf-an-Kopf-Vergleiche, die zeigen, welches Modell besser zutrifft [32].

#### **2.1.4. Grenzen von Nomogrammen**

Trotz der Vorteile von Nomogrammen darf man auch ihre Grenzen nicht außer Acht lassen. Obwohl die Datensammlung prospektiv erfolgt, stellt die Erstellung eines Nomogramms einen retrospektiven Zugang zu einem Modell dar [32].

Durch Fortschritte in Untersuchungstechniken erweisen sich z.B. Nomogramme, die auf den Ergebnissen von Sextantenbiopsien aufbauen, als überholt, und sollten auf erweiterte Biopsieformen erneuert werden [29].

Darüber hinaus werden Prostatakarzinome durch die breitere Anwendung der PSA-Messungen in immer früheren Stadien diagnostiziert. Die Patienten sind jünger, Serum – PSA – Spiegel niedriger und man findet häufiger T1c – Stadien (stage migration). Auch die Beurteilung des Gleason Scores unterliegt einem Wandel mit der Tendenz zu höheren Graden [31].

Die Vorhersage von Nomogrammen kann nie perfekt sein, was daran liegt, dass man nie alle Risikofaktoren erfassen kann, und auch alle existierenden Prognosefaktoren nur unzureichend in ein Modell verpacken kann [32].

### 2.1.5. Ziele von Vorhersagemodellen

Vorhersagemodelle wurden für unterschiedliche Ziele bei Diagnostik und Therapie von Prostatakarzinomen entwickelt [a-d]. Exemplarisch sind jeweils bis zu drei rezente Nomogramme pro Kategorie aufgelistet, entsprechend einer Zusammenstellung von Shariat et al. [25].

- a. Vorhersagemodelle für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei der Erstbiopsie

<u>Autor</u>	<u>Typ</u>	<u>Variablen</u>	<u>Genauigkeit %</u>	<u>Validierung</u>
Chun [33]	Nomogramm	Alter, klinisches Stadium, PSA, %fPSA, sampling density	77	intern extern
Suzuki [34]	Nomogramm	Alter, klinisches Stadium, PSA, %fPSA, Prostata Volumen	82	intern
Karakiewicz [35]	Nomogramm	Alter, klinisches Stadium, PSA, %fPSA	77	intern extern

b. Vorhersagemodelle für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei der Rebiopsie

<u>Autor</u>	<u>Typ</u>	<u>Variablen</u>	<u>Genauigkeit %</u>	<u>Validierung</u>
Remzi [36]	ANN	PSA, %fPSA, PSA density, PSA density der TZ, Volumen TZ	83	nein
Chun [37]	Nomogramm	Alter, klinisches Stadium, PSA, %fPSA, sampling density, Anzahl der Re-Biopsien	76	intern extern
Yanke [ 38]	Nomogramm	Alter, Ethnie, klinisches Stadium, PSA, Anzahl der Biopsien	84	intern

c. Vorhersagemodelle für die Prädiktion des pathologischen Stadiums beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom vor radikaler Prostatektomie

<u>Autor</u>	<u>Typ</u>	<u>Variablen</u>	<u>Genauigkeit %</u>	<u>Validierung</u>
Partin 2001[39]	Wahrscheinlichkeits Tafeln	Klinisches Stadium, PSA, Biopsie Gleason Summe	72	intern extern

Gamito [40]	ANN	Alter, Ethnie, klinisches Stadium, PSA velocity, Biopsie Gleason Summe	30 – 76	extern
Steuber [41]	Nomogramm	PSA, klinisches Stadium, Biopsie Gleason Summe, % positive Zylinder, % Tumoranteil am Zylinder	84	intern

d. präoperative und postoperative Vorhersage eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

<u>Autor</u>	<u>Typ</u>	<u>Variablen</u>	<u>Genauigkeit %</u>	<u>Validierung</u>
Kattan [42]	Nomogramm präop.-5Jahre	primärer und sekundärer Biopsie Gleason Grad, klinisches Stadium, PSA	intern: 74 extern: 65-83	intern extern
Kattan [43]	Nomogramm postop.5Jahre	PSA, Gleason Score, ECE, SVI, LN, R	intern: 89 extern: 77-83	intern extern
Stephenson[44]	Nomogramm postop.-10Jahre	PSA, Gleason Summe, ECE, SVI, LN, R	78-86	intern extern

## 2.2. Die Partin Tafeln

Die populärsten und am weit verbreitetsten statistischen Vorhersagemodelle sind die Partin Tafeln, welche erstmals von Alan W. Partin et al. 1993 publiziert wurden. Die Gruppe um Partin entwickelte die Wahrscheinlichkeitstafeln anhand von 1058 Patienten, die in den Jahren 1982 bis 1991 operiert worden waren. Die Validierung dieser Tafeln zeigte jedoch eine limitierte Vorhersagegenauigkeit und eine eingeschränkte Kalibrierung auf [Kattan et al 1997 cancer]. Aus diesem Grund schlossen sich drei spezialisierte Institute in den USA, nämlich die John Hopkins Universität, das Baylor College und die Universität von Michigan für ein gemeinsames Update der Tafeln zusammen, welche 1997 im JAMA publiziert wurden.

Die geläufigsten präoperativ erhobenen Befunde, zu denen der Ausgangs – PSA – Wert, das klinische Tumorstadium (cTNM) und der Gleason Score der Biopsie gehören, werden bei diesen Tafeln zur Vorhersage des tatsächlichen Tumorstadiums nach der RP herangezogen. Die Wahrscheinlichkeit für extraprostatische Ausbreitung des Karzinoms, Samenblasen- und Lymphknotenbeteiligung kann mittels der Partin Tafeln ermittelt werden. Dabei müssen die berechneten Wahrscheinlichkeiten summiert nicht unbedingt 1,0 ergeben, weshalb die vier Kategorien auch als unabhängig voneinander behandelt werden. Jemand mit Samenblaseninvasion oder Lymphknotenbeteiligung wird zum Beispiel von der Kategorie eines organbegrenzten Tumors ausgeschlossen, aber es ist nicht sicher, ob sein Tumor sich auch bereits extraprostatisch ausgebreitet hat oder nicht. Die Aussagekraft dieser Wahrscheinlichkeitstafeln wurde an der Mayo Klinik anhand von 2475 Patienten demonstriert. Dabei ergab ROC für die Vorhersage des organbegrenzten Tumorstadiums 0.76 und war damit ähnlich der Partin Serie mit 0.73. Blute et al. haben somit die Verlässlichkeit dieser Vorhersagetafeln an einer Klinik mit ähnlichen Detektions – und Behandlungsstrategien sowie ähnlicher Vorselektionierung des Patientengutes gezeigt.

Graefen et al. haben die Partin Tafeln zu einer Validierungsstudie bei 1278 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, welche mittels RP behandelt wurden, herangezogen. Grundsätzlich gab es nämlich Bedenken, ob die Partin

Tafeln, die ja in den USA entwickelt worden waren, generell auch in Europa angewendet werden können. Die Absicht dieser Studie war es, Gültigkeit der Nomogramme für Patientendaten aus europäischen Zentren zu erhalten, obwohl die Vorhersagewahrscheinlichkeit in den USA ermittelt worden war. Graefen erreichte eine ROC von 0.82 für die Vorhersage des organbegrenzten Tumorstadiums. Damit konnte bewiesen werden, dass das postoperative pathologische Tumorstadium vorhergesagt werden kann, auch wenn andere präoperative Diagnose- und Therapiealgorithmen angewendet werden als in den USA.

2001 wurden die Partin Tafeln von Partin et al. selbst erneuert, da sich die Erstbefunde der Prostatakarzinome in den letzten Jahren dramatisch geändert hatten. Mehr Männer präsentierten sich mit PSA – Werten zwischen 2,5 und 10 ng/ml, Gleason Score Werten bis maximal 6 und normalem DRE – Befund. Die Tabellen aus den Jahren 1993 und 1997 konnten diese aktuellen Veränderungen nicht mehr ausreichend reflektieren. Deshalb wurden die PSA – und Gleason Score – Gruppierungen neu formiert. Dabei war wichtig, dass die PSA – Werte in kleinere Gruppen geteilt wurden (0-2,5; 2,6-4,0; 4,1-6,0; 6,1-10,0; >10,0), ebenso die Gleason Scores (2-4; 5-6; 3+4=7; 4+3=7; 8-10). Da die PSA – Gruppen in den älteren Partin Tafeln sehr große Spannweiten hatten, landeten Patienten mit PSA – Werten von 4,1 ng/ml beispielsweise in derselben Gruppe wie Patienten, deren PSA um 10 ng/ml lag.

Die erneuerten Partin Tafeln wurden mit einem zeitgemäßerem Patientengut aus den Jahren 1994 – 2000 erstellt, und sind somit an die veränderte Ausgangslage von Prostatakarzinompatienten adaptiert worden. Einige Kliniker hatten vorgeschlagen, zusätzliche Parameter wie ethnische Herkunft des Patienten, Anzahl der gewonnenen Biopsiezylinder oder das Staging mittels TRUS in die Partin Tafeln einzugliedern. Obwohl diese Werte wichtige zusätzliche Informationen über das Tumorstadium geben könnten, würden sie im alltäglichen Gebrauch nur mehr schwer zu verwenden sein, da sich die Komplexität ihrer Anwendung sehr steigern würde. In der Verwendung vieler Variablen (> 3 oder 4) haben sich ANN's als am besten anwendbar erwiesen [39].

TABLE I. Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable <1/2 of one lobe)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable >1/2 of one lobe, not on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

## Tabelle 2 – 2001-er Version der Partin Tafeln [39]

In einer neueren Studie wurden die Partin Tafeln 2007 ein weiteres Mal reformiert. Nach einer Studie der "American Cancer Society" präsentierten sich nämlich bereits 90% der Prostatakarzinompatienten mit klinisch lokalem oder regionalen Tumorbefund ("stage migration"), was an einer immer früheren Detektion von

Karzinomen oder Veränderungen in der Biologie der Krebserkrankung liegen könnte. Zwischen 2000 und 2005 wurden an der John Hopkins Klinik 5988 Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom von Makarov et al. in die Studie zur Erneuerung der Partin Tafeln herangezogen.

Klinisches Stadium T2b und T2c wurden in eine gemeinsame Gruppe gebracht, Gleason Scores 2-4 wurden aus der Tabelle gestrichen, da sie mit möglichen Detektionsfehlern assoziiert werden konnten. Gleason Score 5-6, 7 und 8-10 hingegen haben ihre Häufigkeit in den letzten Jahren nahezu nicht verändert. Ein Aufwärtstrend in Richtung organbegrenzter Prostatakarzinome ist immer noch zu erkennen. Klinisch unauffällige Karzinomstadien wurden noch häufiger, auch gelten niedrige Ausgangs – PSA – Werte weiterhin als gängig.

**Table 3. Nomograms predicting pathologic stage of prostate cancer according to clinical stage (TNM), PSA level, and Gleason score**

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Biopsy Gleason Score			
		5-6	3 + 4 - 7	4 + 3 - 7	8-10
<b>Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated) (n = 4419)</b>					
0-2.5	Organ confined (n = 226)	93 (91-95)	82 (76-87)	73 (64-80)	77 (65-85)
	Extraprostatic extension (n = 19)	6 (5-8)	14 (10-18)	20 (14-28)	16 (11-24)
	Seminal vesicle (+) (n = 1)	0 (0-1)	2 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-8)
	Lymph node (+) (n = 3)	0 (0-1)	2 (0-6)	4 (1-12)	3 (1-12)
2.6-4.0	Organ confined (n = 619)	88 (86-90)	72 (67-76)	61 (54-68)	66 (57-74)
	Extraprostatic extension (n = 92)	11 (10-13)	23 (19-27)	33 (27-39)	26 (19-34)
	Seminal vesicle (+) (n = 8)	1 (0-1)	4 (2-7)	5 (2-8)	7 (3-13)
	Lymph node (+) (n = 1)	0 (0-0)	1 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)
4.1-6.0	Organ confined (n = 1266)	83 (81-85)	63 (59-67)	51 (45-56)	55 (46-64)
	Extraprostatic extension (n = 297)	16 (14-17)	30 (26-33)	40 (34-45)	32 (25-40)
	Seminal vesicle (+) (n = 37)	1 (1-1)	6 (4-8)	7 (4-10)	10 (6-15)
	Lymph node (+) (n = 12)	0 (0-0)	2 (1-3)	3 (1-6)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined (n = 989)	81 (79-83)	59 (54-64)	47 (41-53)	51 (41-59)
	Extraprostatic extension (n = 281)	18 (16-19)	32 (27-36)	43 (36-47)	34 (26-42)
	Seminal vesicle (+) (n = 36)	1 (1-2)	8 (6-11)	8 (5-12)	12 (8-19)
	Lymph node (+) (n = 5)	0 (0-0)	1 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined (n = 324)	70 (66-74)	42 (37-48)	30 (25-36)	34 (26-42)
	Extraprostatic extension (n = 165)	27 (23-30)	40 (35-45)	48 (40-55)	39 (31-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 25)	2 (2-3)	12 (8-16)	11 (7-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+) (n = 13)	1 (0-1)	6 (3-9)	10 (5-17)	9 (4-17)
<b>Clinical Stage T2a (palpable &lt;1/2 of one lobe) (n = 998)</b>					
0-2.5	Organ confined (n = 156)	88 (84-90)	70 (63-77)	58 (48-67)	63 (51-74)
	Extraprostatic extension (n = 18)	12 (9-15)	24 (18-30)	32 (24-41)	26 (18-36)
	Seminal vesicle (+) (n = 2)	0 (0-1)	2 (0-6)	3 (0-7)	4 (0-10)
	Lymph node (+) (n = 1)	0 (0-1)	3 (1-9)	7 (1-17)	6 (1-16)
2.6-4.0	Organ confined (n = 124)	79 (75-82)	57 (51-63)	45 (38-52)	50 (40-59)
	Extraprostatic extension (n = 49)	20 (17-24)	37 (31-42)	48 (40-55)	40 (30-50)
	Seminal vesicle (+) (n = 5)	1 (0-1)	5 (3-9)	5 (3-10)	8 (4-15)
	Lymph node (+) (n = 0)	0 (0-0)	1 (0-2)	2 (0-5)	2 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined (n = 171)	71 (67-75)	47 (41-52)	34 (28-41)	39 (31-48)
	Extraprostatic extension (n = 101)	27 (23-31)	44 (39-49)	54 (47-60)	46 (37-54)
	Seminal vesicle (+) (n = 10)	1 (1-2)	7 (4-10)	7 (4-11)	11 (6-17)
	Lymph node (+) (n = 3)	0 (0-1)	2 (1-4)	5 (2-8)	4 (2-9)
6.1-10.0	Organ confined (n = 142)	68 (64-72)	43 (38-48)	31 (26-37)	36 (27-44)
	Extraprostatic extension (n = 99)	29 (26-33)	46 (41-51)	56 (49-62)	47 (37-56)
	Seminal vesicle (+) (n = 12)	2 (1-3)	9 (6-13)	9 (5-14)	13 (8-20)
	Lymph node (+) (n = 6)	0 (0-1)	2 (1-4)	4 (2-8)	4 (1-8)
>10.0	Organ confined (n = 36)	54 (49-60)	28 (23-33)	18 (14-23)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension (n = 47)	41 (35-46)	52 (46-59)	57 (48-66)	49 (39-59)
	Seminal vesicle (+) (n = 9)	3 (2-5)	12 (7-18)	11 (6-17)	17 (9-25)
	Lymph node (+) (n = 7)	1 (0-3)	7 (3-14)	13 (6-24)	12 (5-22)
<b>Clinical Stage T2b (palpable ≥1/2 of lobe) or T2c (palpable both lobes) (n = 313)</b>					
0-2.5	Organ confined (n = 16)	84 (78-89)	59 (47-70)	44 (31-58)	49 (32-65)
	Extraprostatic extension (n = 10)	14 (9-19)	24 (16-33)	29 (19-42)	24 (14-36)
	Seminal vesicle (+) (n = 0)	1 (0-3)	6 (0-14)	6 (0-14)	8 (0-21)
	Lymph node (+) (n = 0)	1 (0-3)	10 (2-25)	19 (4-40)	17 (3-42)
2.6-4.0	Organ confined (n = 28)	74 (68-80)	47 (39-56)	36 (27-45)	39 (28-50)
	Extraprostatic extension (n = 15)	23 (18-29)	37 (28-45)	46 (36-55)	37 (27-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 3)	2 (1-5)	13 (7-21)	13 (7-22)	19 (9-32)
	Lymph node (+) (n = 2)	0 (0-1)	3 (0-7)	5 (0-14)	4 (0-13)
4.1-6.0	Organ confined (n = 46)	66 (59-72)	36 (29-43)	25 (19-32)	27 (19-37)
	Extraprostatic extension (n = 40)	30 (24-36)	41 (33-47)	47 (38-55)	38 (28-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 7)	4 (2-6)	16 (10-23)	15 (9-23)	22 (13-33)
	Lymph node (+) (n = 4)	1 (0-2)	7 (3-12)	13 (6-21)	11 (4-23)
6.1-10.0	Organ confined (n = 53)	62 (55-68)	32 (26-38)	22 (17-29)	24 (17-33)
	Extraprostatic extension (n = 28)	32 (26-38)	41 (33-49)	47 (38-56)	38 (29-48)
	Seminal vesicle (+) (n = 15)	5 (3-8)	20 (13-28)	19 (11-28)	27 (16-39)
	Lymph node (+) (n = 5)	1 (0-2)	6 (3-11)	11 (5-19)	10 (3-20)
>10.0	Organ confined (n = 8)	46 (39-53)	18 (13-24)	11 (7-15)	12 (7-18)
	Extraprostatic extension (n = 15)	41 (34-50)	40 (31-51)	40 (30-52)	33 (22-46)
	Seminal vesicle (+) (n = 10)	7 (4-12)	23 (15-33)	19 (10-29)	28 (16-42)
	Lymph node (+) (n = 8)	5 (2-8)	18 (9-30)	29 (15-44)	26 (12-44)

Abbreviations as in Table 1.

Values are percent probability (95% confidence interval) of a given pathologic stage.

**Tabelle 3 – 2007-er Version der Partin Tafeln [45]**

Der Wert der Partin Tafeln liegt darin, die Patienten in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ihres Tumorstadiums beraten zu können. Der Gebrauch dieser Nomogramme kann bei der Auswahl einer Therapiemodalität insofern helfen, als dass z.B. bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Samenblaseninfiltration oder Lymphknotenbeteiligung die Indikation zur RP zurückhaltend gestellt und eher zur EBRT oder primären ADT geraten wird. Des Weiteren sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein organüberschreitendes Tumorwachstum von einer nerverhaltenden Operation abgesehen werden.

Es ist trotzdem wichtig, darauf hinzuweisen, dass diese Tafeln nichts über den therapeutischen Ausgang der Prostatakarzinomkrankung verraten. Sie können nicht voraussagen, ob ein Rezidivtumor auftritt, oder ob man das Karzinom über einen längeren Zeitraum hinweg behandeln wird müssen [27,39,45,46,47,48].

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patienten**

Von Jänner 2003 bis einschließlich Dezember 2008 haben sich 841 Patienten an der Universitätsklinik für Urologie, LKH Graz, wegen ihres klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms einer RP und pelvinen Lymphadenektomie unterzogen. Es erfüllten aber nur 687 Patienten die Einschlusskriterien, die für eine externe Validierung der Partin Tafeln nötig sind. Unabdingbare Parameter sind ein präoperativ erhobener PSA – Wert (vor oder mindestens sechs Wochen nach der Biopsie), ein präoperativ, anhand der Biopsie durchgeführtes Grading nach Gleason und eine stattgehabte DRU mit Bewertung des klinischen Befundes. Zusätzlich wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, die einer präoperativen Behandlung mittels Hormontherapie ausgesetzt waren. 13 Patienten wurden aufgrund ihrer neoadjuvanten Behandlung nicht in die Studie aufgenommen, bei 64 Patienten fehlte das klinische Stadium. Bei weiteren 2 Patienten konnten keine präoperativ erhobenen PSA – Werte eruiert werden, und bei insgesamt 75 Patienten wurde aus verschiedenen Gründen auf ein präoperatives Gleason Grading des Biopsiematerials verzichtet. Aufgrund unzureichenden Materials in der Biopsie oder wegen zu geringer Größe des gefundenen Prostatakarzinoms konnte in diesen Fällen keine Graduierung nach Gleason durchgeführt werden. Im Jahr 2003 und 2004 war es zudem auch unter den Pathologen noch nicht Standard, ein separates Gleason Grading mit beiden Werten und Gleason Score routinemäßig durchzuführen.

### **3.2. Methoden**

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse unter Verwendung der Prostatakarzinomdatenbank der Universitätsklinik für Urologie durchgeführt. Der PSA – Wert wurde routinemäßig erhoben, Serum – PSA – Werte wurden mittels Roche Immunoessay (Roche Diagnostik, Mannheim, Deutschland) gewonnen. Bei der DRU wurde von den Klinikern der Universitätsklinik für Urologie das klinisch tastbare präoperative Tumorstadium mittels DRE ermittelt.

Der Patient wird dabei in Seitenlage mit angezogenen Beinen digital rektal untersucht.

Die Prostatastanzbiopsie wurde in 6-fach parasagittal geführter, 10-, 12-, 14- oder 24-fach Biopsien mit streng lateral geführter Punktion von niedergelassenen oder hospitären Fachärzten für Urologie durchgeführt. Das Biopsat wurde von verschiedenen Pathologen der Universitätsklinik für Pathologie, LKH Graz untersucht. Diese beurteilten auch das OP – Präparat, welches aus der Prostata, den Samenblasen und pelvinen Lymphknoten besteht.

Klinische und pathologische Tumorstadien wurden nach der 6. Auflage der TNM – Klassifikation für maligne Tumoren beurteilt [14]. Die histologische Beurteilung erfolgte durch das Gleason – Grading System nach Gleason et al. [49].

### **3.3. Statistische Analyse**

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels der SPSS – Version 14.0 durchgeführt.

Eine receiver operating curve (ROC) – Analyse mit Berechnung der area under the curve (AUC) wurde vollzogen, um die 2001 – er Version der Partin Tafeln mit der Version aus dem Jahre 2007 zu vergleichen. Dabei wird die Sensitivität zur 1-Spezifität für alle möglichen Schnittpunkte aufgetragen, und mittels der AUC der ROC – Kurve konnten die beiden Varianten der Partin Tafeln verglichen werden. Die Sensitivität und Spezifität der Partin Tafeln wurde für organbegrenztet Tumorwachstum, extrakapsuläre Tumorausssaat, Samenblasenbeteiligung der Karzinomerkrankung und Lymphknotenbeteiligung der pelvinen Lymphknoten berechnet, wobei man für die 2001 –er und die 2007 –er Version unterschiedliche Gruppeneinteilungen vornehmen musste.

Die präoperativ erhobenen PSA – Werte wurden eingeteilt in 0 – 2,5; 2,6 – 4,0; 4,1 – 6,0; 6,1 – 8; 8,1 – 10 und > 10. Diese Einteilung konnte man für beide Partin Tafeln verwenden.

In der 2001 – er Version wurde das klinische Tumorstadium in vier Gruppen eingeteilt: cT1c (nicht palpabler Tumor), cT2a (palpabler Tumor, < ½ eines Lappens), cT2b (palpabler Tumor, > ½ eines Lappens aber nicht beide Prostatalappen einnehmend) und cT2c (palpabel, beide Lappen betreffend).

Die 2007 – er Version fasst das klinische Tumorstadium cT2b und cT2c zu einer gemeinsamen Gruppe zusammen.

In den 2001 – er Partin Tafeln gibt es fünf verschiedene Gleason – Score – Gruppen: 2 – 4, 5 – 6, 3+4=7, 4+3=7 und 8 – 10. 2007 wurde die Gleason Score 2 – 4 -Gruppe zur 5 – 6-er Gruppe dazugegeben, was dem neuesten Konsensus der Pathologen gerecht wurde, nämlich dass solche niedrigen Gleason Scores der Biopsie im Präparat immer erhöht werden, und so in der Biopsie meist als Detektionsfehler gelten [45].

## 4. Ergebnisse

### 4.1. deskriptive Ergebnisse

Die 687 in die Studie aufgenommenen Patienten waren im Durchschnitt 63,00 Jahre alt (= Median, Mittelwert = 62,11), wobei der jüngste Prostatakarzinompatient 41 Jahre alt war, der älteste 76. Die PSA – Werte reichten von 1,26 ng/ml als Minimalwert bis 48,60 als höchster gemessener Wert, was einen Median von 6,82 ng/ml bzw. einen Mittelwert von 8,17 ng/ml ergibt. 76,2% der Patienten hatten organbegrenzte Prostatakarzinome, 17,8% extrakapsuläres Tumorwachstum, 6,0% Samenblaseninvasion und 1,2 % Lymphknotenbeteiligung. Das klinische Tumorstadium cT1c war das am weitaus häufigsten diagnostizierte (n = 491), cT3a wurde nur bei 6 Patienten präoperativ diagnostiziert.

klinisches Stadium					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	T1c	491	71,5	71,5	71,5
	T2a	65	9,5	9,5	80,9
	T2b	106	15,4	15,4	96,4
	T2c	19	2,8	2,8	99,1
	T3a	6	,9	,9	100,0
	<b>Gesamt</b>	687	100,0	100,0	

**Tabelle 4 – klinische Tumorstadien**

Das häufigste pathologische Tumorstadium war das pT2c – Stadium (n = 317), was bedeutet, dass das Karzinom zwar auf die Prostata beschränkt geblieben ist, aber bereits in beiden Prostatalappen zu finden ist.

pT - Stadium					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	2a	22	3,2	3,2	3,2
	2b	185	26,9	26,9	30,1
	2c	317	46,1	46,1	76,3
	3a	122	17,8	17,8	94,0
	3b	41	6,0	6,0	100,0
	<b>Gesamt</b>	687	100,0	100,0	

**Tabelle 5 – pathologische Tumorstadien**

Der präoperative Gleason Score der Biopsiezylinder und der postoperative Gleason Score des OP-Präparates wurde in 5 Gruppen eingeteilt. Präoperativ hatten 71,5% der Patienten Gleason Score-Werte bis einschließlich 6, letztendlich hatten aber nur 39,9% auch im OP-Präparat einen Score bis einschließlich 6.

Gleason Gruppen Biopsat					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	≤ 4	66	9,6	9,6	9,6
	5,6	425	61,9	61,9	71,5
	3+4	100	14,6	14,6	86,0
	4+3	37	5,4	5,4	91,4
	≥ 8	59	8,6	8,6	100,0
	<b>Gesamt</b>	687	100,0	100,0	

Gleason_Gruppen_Präparat					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	≤ 4	12	1,7	1,9	1,9
	5,6	242	35,2	38,0	39,9
	3+4	197	28,7	30,9	70,8
	4+3	119	17,3	18,7	89,5
	≥ 8	67	9,8	10,5	100,0
	<b>Gesamt</b>	637	92,7	100,0	
Fehlend	System	50	7,3		
<b>Gesamt</b>		687	100,0		

**Tabelle 6 – Gleason Gruppen**

Positive Resektionsränder- sowie positive Lymphknotenbefunde waren unter den 687 Patienten in 16,2% sowie 1,2% zu finden. Unter den 524 Patienten, die einen organbegrenzten Tumor hatten, waren 61 mit positiven Resektionsrändern (11,6%) zu finden.

R					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	576	83,8	83,8	83,8
	1	111	16,2	16,2	100,0
	<b>Gesamt</b>	687	100,0	100,0	

**Tabelle 7 – Resektionsrand (0=negativ, 1= positiv)**

N					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	679	98,8	98,8	98,8
	1	8	1,2	1,2	100,0
	<b>Gesamt</b>	687	100,0	100,0	

Tabelle 8 – Lymphknotenbefall (0=negativ, 1= positiv)

## 4.2. spezielle Ergebnisse

Die ROC – Analysen wurden für eine Vorhersage des organbegrenzten Tumorwachstums (OC), des extrakapsulären Wachstums (ECE), der Lymphknotenbeteiligung (LN) sowie der Samenblaseninvasion (SVI) angefertigt. Für die 2001 – er Version der Partin Tafeln ergab sich eine AUC für organbegrenztetes Tumorwachstum von 0,727, 2007 war die AUC 0,722 was zeigt, dass in beiden Fällen eine gute Vorhersagegenauigkeit gegeben ist. Der Unterschied zugunsten der 2001 – er Version ist diesbezüglich sehr gering.

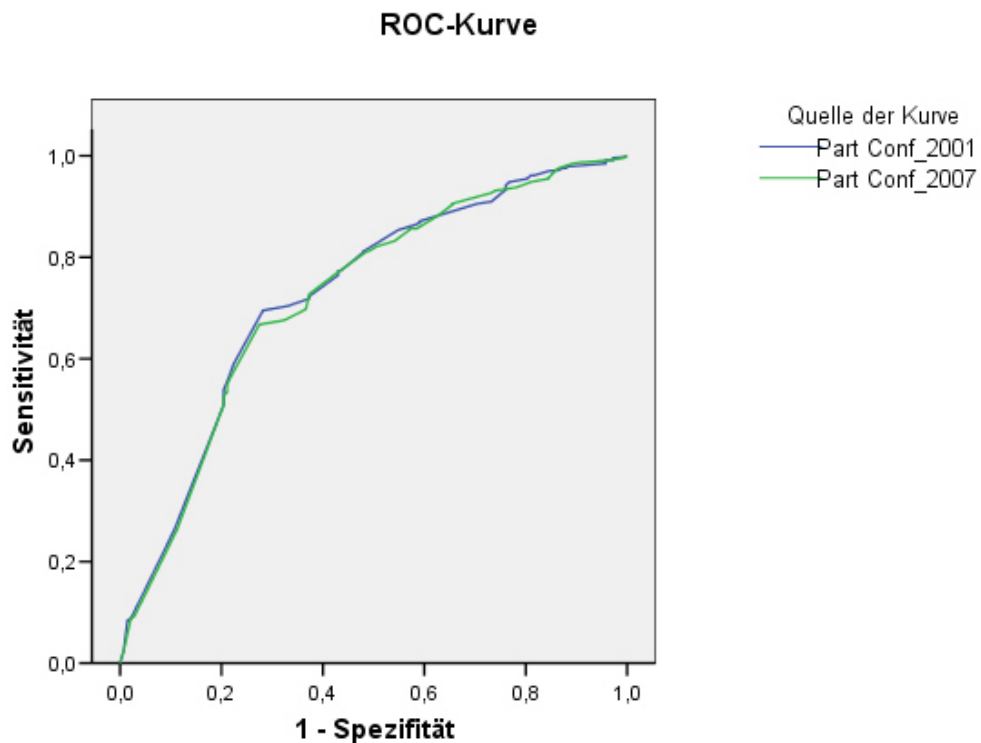


Diagramm 3 – ROC-Kurve für organbegrenztetes Tumorwachstum

Fläche unter der Kurve (AUC)	
Variable(n) für Testergebnis	Fläche
Part Conf_2001	,727
Part Conf_2007	,722

Partin Tafeln 2001	
OC 0=neg, 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	521
Negativ	152
Fehlend	14

Partin Tafeln 2007	
OC 0=neg, 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	466
Negativ	142
Fehlend	79

**Tabelle 9 – organbegrenztes Tumorwachstum**

Für die Ausbreitung des Prostatakarzinoms über die Organkapsel hinaus war die AUC für die 2001 – er Version 0,662, die 2007 – er Version konnte mit einer AUC von 0,650 das extraprostatitisches Karzinomwachstum ein wenig schlechter vorhersagen.

### ROC-Kurve

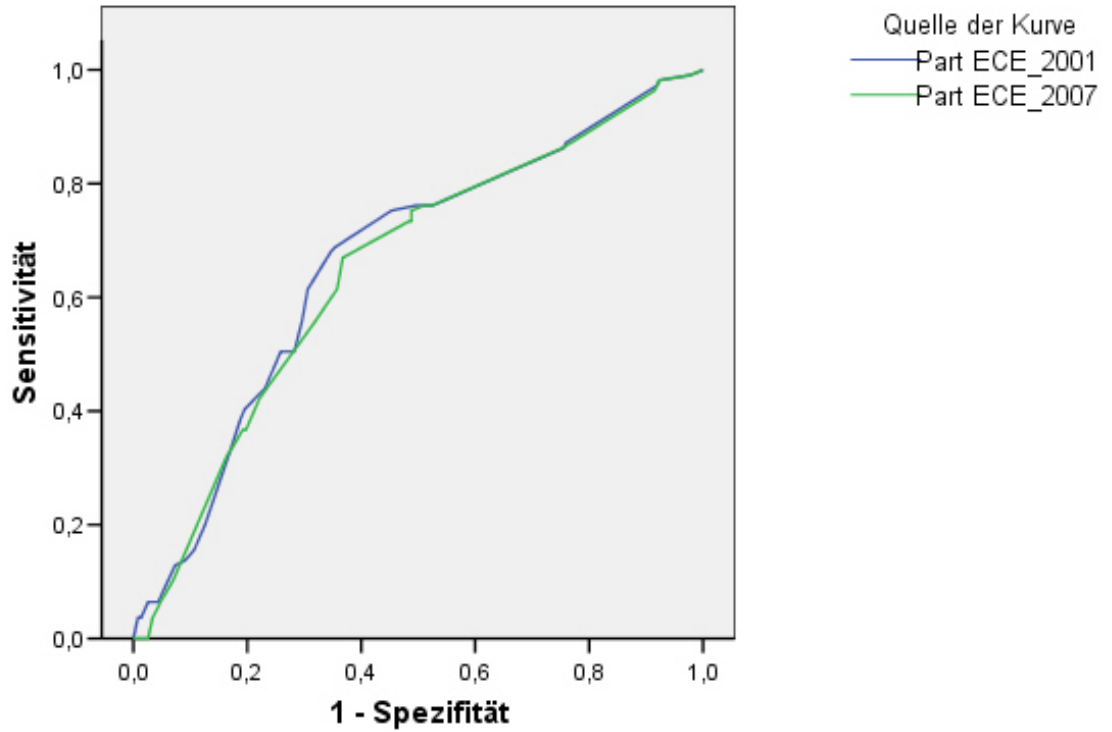


Diagramm 4 – ROC-Kurve für extrakapsuläres Tumorwachstum

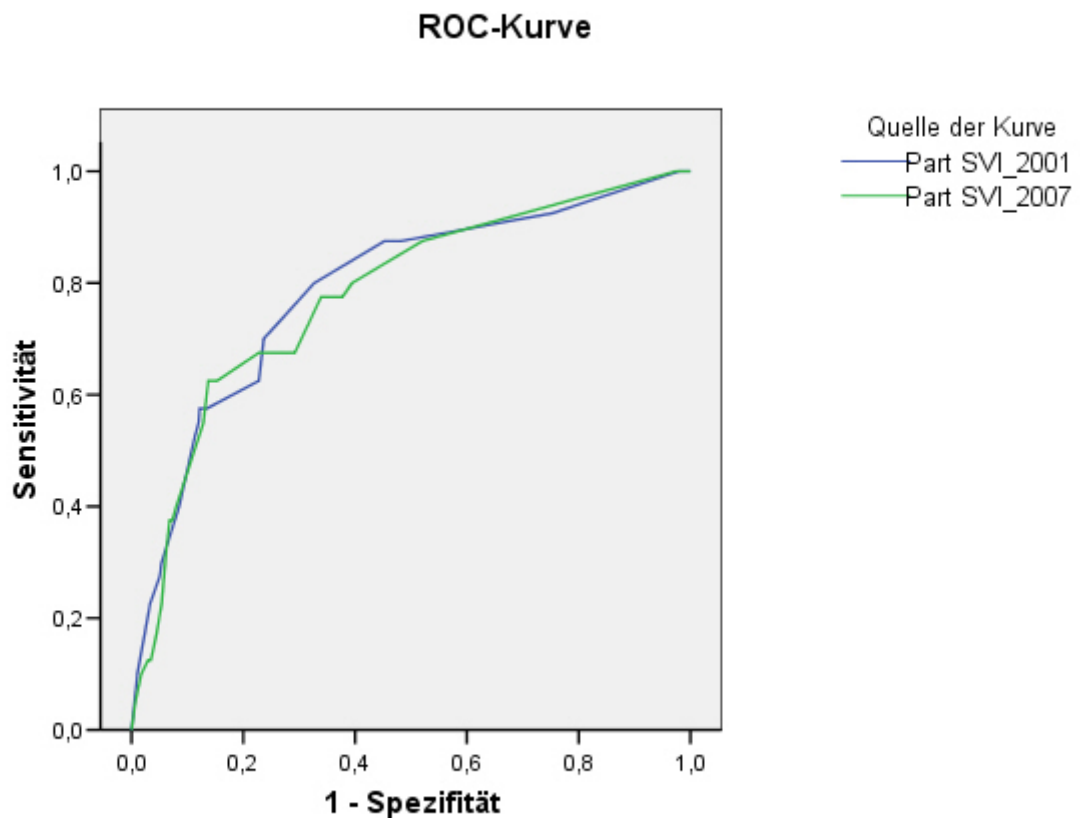
Fläche unter der Kurve (AUC)	
Variable(n) für Testergebnis	Fläche
Part ECE_2001	,662
Part ECE_2007	,650

Partin Tafeln 2001	
ECE 0=neg / 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	120
Negativ	561
Fehlend	6

Partin Tafeln 2007	
ECE 0=neg / 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	109
Negativ	506
Fehlend	72

**Tabelle 10 – extrakapsuläres Tumorwachstum**

Die Samenblaseninvasion des Prostatakarzinoms erreichte bei beiden Partin Tafeln – Versionen nahezu identische, sehr aussagekräftige AUC – Werte. 2001 war die AUC 0,788, 2007 betrug sie 0,779.



**Diagramm 5 – ROC-Kurve für Samenblaseninvasion**

Fläche unter der Kurve (AUC)	
Variable(n) für Testergebnis	Fläche
Part SVI_2001	,788
Part SVI_2007	,779

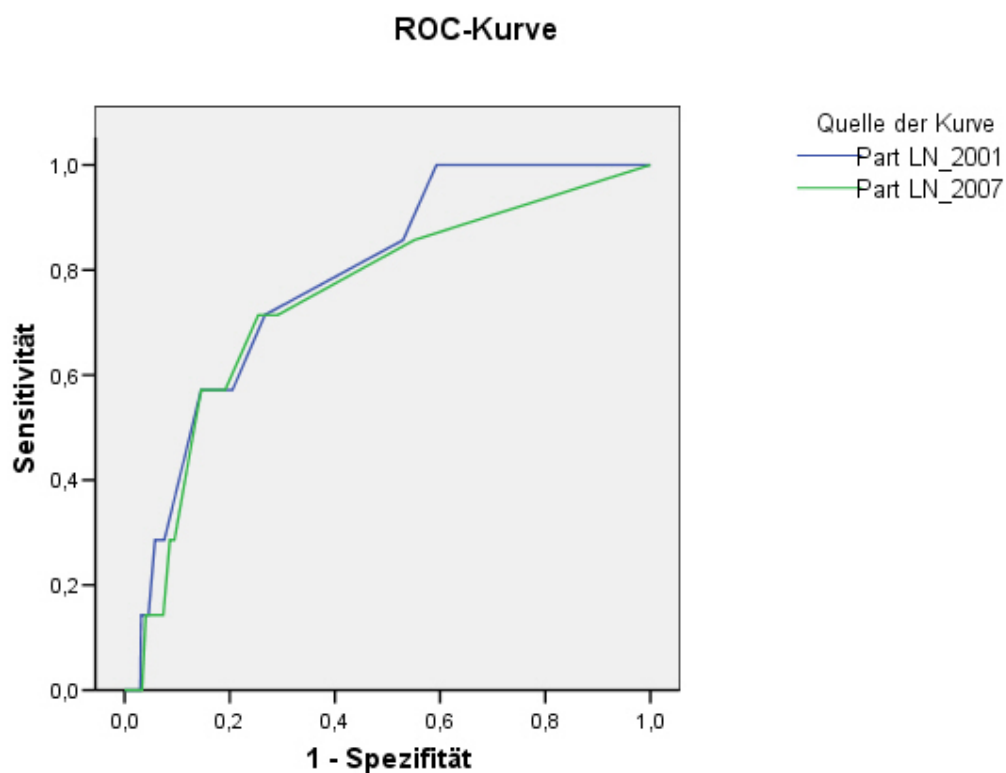
Partin Tafeln 2001	
SVI 0=neg / 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	40
Negativ	575
Fehlend	72

Partin Tafeln 2007	
SVI 0=neg / 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	40
Negativ	575
Fehlend	72

**Tabelle 11 – Samenblaseninvasion**

40 Patienten hatten nach beiden Partin Tafeln - Versionen bereits ein Karzinom in den Samenblasen, bei 575 konnte dort keines nachgewiesen werden.

Für den pelvinen Lymphknotenbefall war die AUC 2001 0,789, 2007 0,746, was wiederum eine schlechtere Vorhersagegenauigkeit der 2007 – er Version zeigte.



**Diagramm 6 – ROC-Kurve für Lymphknotenbefall**

Fläche unter der Kurve (AUC)	
Variable(n) für Testergebnis	Fläche
Part LN_2001	,786
Part LN_2007	,746

Partin Tafeln 2001	
LN 0=neg/ 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	7
Negativ	570
Fehlend	110

Partin Tafeln 2007	
LN 0=neg/ 1=pos	Gültige N (listenweise)
Positiv(a)	7
Negativ	608
Fehlend	72

**Tabelle 12 - Lymphknotenbefall**

## 5. Diskussion

In den letzten Jahren wurden viele Vorhersagemodelle veröffentlicht, um das postoperative Tumorstadium und mögliche Behandlungserfolge bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Prostatakarzinom voraussagen zu können. Trotzdem ist das einzige Vorhersagewerkzeug, das an externen multiinstitutionalen Daten validiert wurde, die Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums nach den Wahrscheinlichkeitstafeln von AW Partin et al. [50].

Diese Autoren kombinierten das klinische Tumorstadium, die präoperative Gleason Summe und den präoperativen PSA – Wert, um das Tumorstadium des Präparates nach der RP vorherzusagen.

Die Partin Tafeln, welche im Jahre 1997 veröffentlicht wurden, sind bereits mehrfach sowohl an amerikanischen als auch an europäischen Patienten extern validiert worden [47].

Im Gegensatz dazu entstand die erneuerte Version der Partin Tafeln im Jahre 2001 anhand 5079 Patienten der John Hopkins Klinik, das heißt, dass das Patientengut von einer Institution zur Aktualisierung der Tafeln herangezogen wurde. Dabei wurde auf die Verschiebung des klinischen Tumorstadiums bei der Erstdiagnose reagiert, da immer mehr Prostatakarzinome schon in sehr frühen Stadien gefunden werden. In der 2001 – er Studie von Partin et al. hatten mehr als 60% der Patienten ein klinisches T1c – Stadium, in unserer Studie sind es schon 71,5%, was auf eine durchwegs steigende Rate an Frühdetektionen der Karzinome der Prostata hinweist.

Nach einer Studie von Makarov et al., die 2007 die Partin Tafeln aktualisierte, zeigten 77% der Patienten in der DRE keinen Hinweis für eine tumoröse Veränderung der Prostata.

In der 2007 – er Version der Partin Tafeln wurden alle Gleason-Score Werte bis einschließlich 6 in einer Gruppe vereint, da es nach Makarov et al. eine höhere Validität bringen würde, und dem aktuellen Konsens vieler Pathologen entspräche. Die 2001 – er Version hat für Gleason Score - Werte von 2-4 eine eigene Gruppe. Die Gleason Score – Werte der beiden Studien waren für einen präoperativen Gleason Score von bis zu einschließlich 6 ähnlich (2001: > 75% Gleason-Score bis einschließlich 6, 2007: 76% Gleason Score bis einschließlich 5-6), in unserer Studie zeigten 71,5% der Patienten präoperative Gleason Scores bis

einschließlich 6. Demgegenüber stehen nur 39,9% der Patienten, die im Operationspräparat Gleason Score – Werte bis einschließlich 6 aufweisen.

Die AUC – Werte für organbegrenztes Tumorwachstum waren in unserer Studie für beide Partin Tafeln – Versionen fast identisch. Ihre Aussagekraft war mit 0,727 und 0,722 hoch, und auch hier zeigte sich, dass die 2001 – er Version geringfügig bessere Ergebnisse lieferte.

Blute et al. hat für die 1997 – er Version der Partin Tafeln eine AUC von 0,757 für organbegrenztes Tumorwachstum berechnet, was mit unserem Ergebnis zu vergleichen ist.

In unserer Patientenkohorte liefern die Partin Tafeln weder in der 2001 – er, noch in der 2007 – er Version zufriedenstellende Vorhersagewahrscheinlichkeiten für ECE. Generell werden Werte von 70 – 80% akzeptiert [24]. In unserer Studie betragen die AUC 0,662 für die Version 2001 und 0,650 für 2007. Daraus lässt sich wiederum schließen, dass die Reformierung der Partin Tafeln 2007 diesbezüglich auch keine Fortschritte vorweisen kann, zumindest in unserem Patientenkollektiv.

Samenblasenbefall und Lymphknotenbeteiligung können mit beiden Partin Tafeln – Versionen durchaus gut vorhergesagt werden, in beiden Fällen liegen die AUC – Werte nahe 0,8. In unserer Studie hatten 40 Patienten bereits eine Samenblaseninvasion des Prostatakarzinoms, bei 7 der 687 Patienten waren positive Lymphknoten im Bereich der Regio Obturatoria diagnostiziert worden. Beides spricht für ein fortgeschrittenes Tumorstadium, und ist erfreulicherweise selten bei den Patienten unserer Studie, was ein weiterer Hinweis für immer frühere Karzinomdetektion ist.

Blute et al. erreichten in ihrer Studie aus dem Jahr 2000 AUC – Werte für Lymphknotenmetastasen von 0,837, womit die Partin Tafeln aus dem Jahr 1997 für diese Patienten bessere Wahrscheinlichkeiten lieferten als die 2001 – er und die 2007 – er Version für unsere Patienten.

Natürlich sind die DRE – und die Gleason Score – Befunde untersucherabhängig, woraus sich natürlich Unterschiede zwischen den Untersuchern und Befundern für verschiedene Patienten, aber auch für Biopsie und Präparat ergeben könnten. Dazu ist zu sagen, dass sich ein gutes, aussagekräftiges Nomogramm auch dadurch auszeichnet, diese untersucherabhängige Variable bereits miterfasst zu haben, und so diesbezüglich keine verfälschten Ergebnisse auftreten sollten.

Eine Studie von Naito et al., die im September 2008 veröffentlicht wurde, führte eine externe Validierung der Partin Tafeln aus dem Jahre 2001 an japanischen Patienten durch. Darüber hinaus sollten die daraus gewonnenen Erkenntnisse der Erstellung eines präoperativen Nomogramms, das speziell für japanische Patienten fungiert, dienen. Anhand 1188 Patienten aus 108 verschiedenen japanischen Institutionen wurde untersucht, ob die Partin Tafeln wie zuvor angenommen wirklich nicht auf den japanischen Patienten anzuwenden sind, da es angeblich große Unterschiede in Biologie und Pathologie der Prostatakarzinome zwischen japanischen und westlichen Männern gäbe. 70 % der japanischen Patienten hatten ein klinisch unauffälliges Tumorstadium, was in unserer Studie ähnlich ist. Hingegen waren nur bei 33% Gleason Score – Werte bis einschließlich 6 anzutreffen, 18% hatten sogar einen Gleason Score von 8 oder mehr. Trotzdem war das Prostatakarzinom bei 67% organbegrenzt, in unserer Studie waren es 76,2%, in der Partin Tafel – Kohorte aus dem Jahre 2001 waren es nur 64%. Samenblaseninvasion und Lymphknotenbefall waren in der japanischen Studie mit 5% und 3% mit der Studie von Partin et al. von 2001 mit 4% und 2% durchaus vergleichbar. Obwohl präoperative PSA – Werte und der Gleason Score der Biopsie bei den Patienten in Japan höher waren als in der Partin – Kohorte von 2001, konnte die Verteilung der klinischen und pathologischen Tumorstadien der beiden Studien miteinander verglichen werden. Die AUC's für Organbegrenzung des Tumors und Lymphknotenbefall ergaben 0,699 und 0,793 in der Studie von Naito et al., was allenfalls Werten von vorhergegangenen externen Validierungen der Partin Tafeln mit europäischen Patienten entspricht. Trotzdem wurde, aufbauend auf diese Daten, von Naito et al. ein neues Nomogramm konstruiert, das genauere Vorhersagen für japanische Patienten liefern sollte als die Partin Tafeln aus 2001. Im neuen Nomogramm waren die AUC's mit 0,717 und 0,863 für organbegrenztetes Karzinomwachstum und Lymphknotenbeteiligung höher als jene AUC's, die mittels der Partin Tafeln dafür errechnet werden konnten [50].

Eine Studie von Karakiewicz et al., die ebenfalls im September 2008 publiziert wurde, validierte die 2007-er Version der Partin Tafeln an 1838 nordamerikanischen Patienten. Diese Patienten waren zwischen 2001 und 2005 an der Cleveland Clinic Foundation in Nordamerika einer RP unterzogen worden. Es zeigte sich, dass diese Validierung der Ursprungskohorte der Partin Tafeln aus

2007 vergleichbare Ergebnisse lieferte. In der Studie von Karakiewicz et al. hatten 80% der Patienten cT1c – Stadien und 68% präoperative Gleason Score – Werte bis einschließlich 6. Bei 494 teilnehmenden Patienten wurde extrakapsuläres Tumorwachstum festgestellt (26,9%), dafür wurde eine AUC von 70,8 errechnet. Samenblaseninvasion wurde bei 102 Patienten diagnostiziert (5,5%), wofür mit einer AUC von 80,0 die höchste Vorhersagegenauigkeit dieser Validierung der Partin Tafeln aus 2007 erreicht wurde [51].

Die 6% unserer Patienten mit Samenblaseninvasion sind mit den 5,5% dieser nordamerikanischen Studie zu vergleichen, jedoch hatten in unserer Studie nur 17,8% der Patienten extrakapsuläre Tumorausbreitung. Die gute Vorhersagegenauigkeit der Partin Tafeln konnte mit der Studie von Karakiewicz et al. auch für Patienten in Nordamerika anschaulich gemacht werden.

Eine andere Studie aus Nordamerika nach Zorn et al. 2009 hat an einer multiinstitutionalen Kohorte von 2584 Patienten aus vier nordamerikanischen Zentren ebenfalls die 2007 – er Version der Partin Tafeln extern validiert. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Samenblaseninvasion gelegt. Zusätzlich wurde die Vorhersagegenauigkeit der Nomogramme von Gallina et al. mit der der Partin Tafeln aus 2007 verglichen. Dabei hatten die meisten Patienten cT1c – Stadien (81,3%) und Gleason Score – Werte von bis einschließlich 6 (49,5%). Samenblaseninvasion wurde bei 4,2% der Patienten diagnostiziert. Die Nomogramme von Gallina et al. zeigten eine 81-prozentige Vorhersagegenauigkeit bezüglich der Samenblaseninvasion, die Partin Tafeln 2007 78%, was zeigte, dass auch ein an europäischen Patienten konstruiertes Modell wie das von Gallina et al. an nordamerikanischen Patienten mit guten Erfolgen angewendet werden kann [52]. Darüber hinaus haben die Partin Tafeln in einer neuerlichen externen Validierung ihre gute Aussagekraft unter Beweis gestellt. Mit einer AUC von beinahe 0,8 für SVI sind auch in unserer Studie beide Partin Tafeln – Versionen hoch valide.

Nach einer Studie von Bhojani et al., die anhand 1064 Patienten die Partin Tafeln aus dem Jahre 2007 extern validierte, wurden nicht so gute Vorhersagegenauigkeiten erreicht wie in den übrigen Studien. 839 Patienten aus dem Creteil University Health Center in Frankreich und 225 Patienten der Milan University Vita-Salute in Italien wurden zwischen 2000 und 2005 radikal prostatektomiert und in die Studie einbezogen. Es zeigte sich, dass sich diese

beiden europäischen Patientenkohorten sowohl in den präoperativ gemessenen Serum-PSA-Werten, als auch in den klinischen und pathologischen Tumorstadien deutlich von der Kohorte unterschieden, die zur Erneuerung der Partin Tafeln im Jahr 2007 geführt hatten. Die Serum-PSA-Werte waren bei den europäischen Patienten deutlich höher, Gleason Score – Werte waren ebenfalls höher, und die pathologischen Tumorstadien differierten gravierend bezüglich ECE, SVI und LNI, zum Beispiel wurde extrakapsuläres Tumorwachstum in 28%, 11% und 22% der Patienten der Creteil-, Milan-, und 2007 – er Partin Tafeln – Kohorte gefunden. Für ECE, SVI und LNI wurden AUC – Werte für Creteil – Patienten von 61,3%, 70,6% und 81,6% errechnet, die AUC – Werte der Milan – Patienten waren 66,3%, 92,4% und 74,8%. Die Werte für extrakapsuläres Tumorwachstum sind mit unseren Werten von 65% zu vergleichen, was die Notwendigkeit einer externen Validierung von Vorhersagewerkzeugen vor deren Einbeziehung in den klinischen Alltag zusätzlich verdeutlicht. Trotz allem könnte die Kohortengröße der Studie von Bhojani et al. größer sein, um eine höhere Aussagekraft zu erzielen, und andere europäische Kohorten könnten in einer Studie mehr Ähnlichkeit mit den Partin Tafeln von 2007 haben [53].

Letztere Studie verdeutlicht, dass die neue Version der Partin Tafeln keineswegs für alle Patientengruppen uneingeschränkt anzuwenden ist, auch wenn aktuelle Veränderungen des Patientenkollektivs bei deren Erstellung berücksichtigt wurde, was auch die Ergebnisse unserer Studie bekräftigen.

Die Partin Tafeln stellen ein einfach zu handhabendes statisches Werkzeug zur Vorhersage des Tumorstadiums dar. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten können dem behandelnden Arzt und dem Patienten bei der Therapieauswahl wertvolle Hilfestellung sein. Des Weiteren scheinen die Partin Tafeln generell anwendbar zu sein. So konnte gezeigt werden, dass die Partin Tafeln ihre Vorhersagegenauigkeit behalten, auch wenn sie an Patienten angewendet werden, die vielleicht unterschiedlichen Diagnose- und Behandlungsstrategien unterworfen wurden als in den USA. Nichts desto trotz empfiehlt es sich, eine Validierung auch an den eigenen Patienten durchzuführen, um eventuelle Schwächen des Vorhersagemodells, in unserem Fall die Vorhersage der ECE, erkennen zu können. Aus dem gleichen Grund sollte auch vor der Implementierung eines gänzlich neuen oder erneuerten Vorhersagemodells auf die Notwendigkeit einer eigenen Validierung verwiesen werden.

**Name:** Daniela Bonstingl  
**Geburtsdatum:** 15.10.1982  
**Geburtsort:** Graz  
**Staatsbürgerschaft:** Österreich  
**Religion:** römisch – katholisch  
**Familienstand:** ledig  
**Adresse:** Mitterdorf 3a, 8181 St. Ruprecht  
**Telefonnummer:** 0650/8251700  
03178/2517  
**Email:** [daniela.bonstingl@aon.at](mailto:daniela.bonstingl@aon.at)



**Eltern:**

Vater: Josef Bonstingl; Hauptschullehrer HS III Real Weiz  
Geburtsdatum: 10. 01.1953

Mutter: Monika Bonstingl, Hauptschullehrerin Musikhauptschule Weiz  
Geburtsdatum: 10. 09.1956

**Geschwister:**

Gudrun Bonstingl; Pharmaziestudentin; Geburtsdatum: 22.11.1985

AUSBILDUNG

---

10/02 – 06/09	Diplomstudium Humanmedizin
10/02	Wechsel zum Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
10/00 – 06/02	Rigorenstudium Humanmedizin an der Karl Franzens Universität Graz
09/92 – 06/00	BG/BRG Weiz 06/00: Matura mit ausgezeichnetem Erfolg bestanden Sprachen: Englisch in Wort und Schrift (8 Jahre Schulunterricht) Latein (6 Jahre Schulunterricht) Französisch (4 Jahre Schulunterricht)
09/88 – 07/92	Volksschule Mitterdorf/Raab

## Curriculum vitae

### PFLICHTFAMULATUREN

---

11/08 – 12/08	Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin Dr. Ewald Schneeberger, Anger (4 Wochen)
06/08	Universitätsklinik für Radiologie/LKH Graz (2 Wochen)
09/07	Abteilung für Innere Medizin/ Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz – Marschallgasse (4 Wochen)
02/07	Abteilung für Innere Medizin/ LKH Weiz (3 Wochen)
09/06	Abteilung für Innere Medizin/ LKH Weiz (2 Wochen)
08/05	Abteilung für Thoraxchirurgie/ LKH Graz (2 Wochen)
02/04	Abteilung für Chirurgie/ LKH Weiz (4 Wochen)

### DIENSTVERHÄLTNISSE

---

10/00 – 06/08	Lern – und Seminarinstitut Barbara Silly Weiz; Nachhilfelehrerin in den Fächern Deutsch, Englisch, Französisch, Latein; <u>Zusatzausbildung:</u> Legasthenie – und Dyskalkulietrainerin
08/06 + 08/05	Bezirkspensionistenheim Weiz; Pfl egetätigkeiten; Urlaubsvertretung
07/04 + 08/03	Stadtgemeinde Weiz – Finanzverwaltung; Urlaubsvertretung
08/02 + 07/01	Stadtbücherei Weiz / Weberhaus; Urlaubsvertretung

### INTERESSEN / FÄHIGKEITEN

---

**Fachliche Interessen:** Urologie, Allgemeinmedizin

**Soziale Kompetenzen:** Vorstandsmitglied des Reitclubs – Weiz / Preding  
aktives Mitglied des Reitclubs Flocke / Wetzawinkel  
8 – jährige Ausbildung an der Musikschule  
St. Ruprecht/Raab (Querflöte)

**Hobbies:** Reiten, Lesen, Wandern, Freunde, Familie

## Literaturverzeichnis

1. Tanagho EA, McAninch JW. Smiths Urologie, ed. 12. Berlin Heidelberg New York:Springer – Verlag, 1996. p. 9 – 10.
2. Hautmann R, Huland H. Urologie, ed. 3. Heidelberg: Springer – Verlag, 2006. p. 17 – 18.
3. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology, ed.9. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p. 61 – 63.
4. <http://landarzt.worldpress.com/2008/10/26/prostata/>
5. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, editors. Campbell's Urology, ed. 6. Philadelphia: W.B. Saunders Company , 1992. p. 54 – 56.
6. Altwein JE, Mohadessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. In: Jocham D, Miller K, editors. Praxis der Urologie, ed. 2. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2003. p. 174 – 220.
7. Nomikos G. Zellproliferation im Prostatakarzinom nach neoadjuvanter Hormonblockade. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin, Medizinische Fakultät der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2002.
8. Hautmann R, Huland H. Urologie, ed. 3. Heidelberg: Springer – Verlag, 2006. p. 166-180.
9. Jocham D, Miller K. Praxis der Urologie in zwei Bänden. 2. Auflage. Thieme Verlag. ISBN Band I: 3-13-111902-0; Band II: 3-13-126002-5.
10. [www.prostata.de/prostatafunktion.html](http://www.prostata.de/prostatafunktion.html)
11. [http://vmc.meduni-graz.at/VMCRepositoryData/c61bc1be-0f8d-4c5b-a078-b7984d071e38/omovfqumdgjnnn45030p3au313255880prostatakarzinom\\_se.doc](http://vmc.meduni-graz.at/VMCRepositoryData/c61bc1be-0f8d-4c5b-a078-b7984d071e38/omovfqumdgjnnn45030p3au313255880prostatakarzinom_se.doc)
12. Rübben H. Uroonkologie, ed. 4. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007. p. 382 – 445.
13. Statistik Austria, österr. Krebsregister (Stand 16.09.2008) und Todesursachenstatistik. Erstellt am 01.10.2008.

14. Hautmann R, Huland H. Urologie, ed. 3. Heidelberg: Springer – Verlag, 2006. p. 230 – 240.
15. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. Prostate cancer, ed. 1. London: Mosby Times Mirror International Publishers Limited, 1996. p. 23 – 30.
16. Tanagho EA, McAninch JW. Smiths Urologie, ed. 12. Berlin Heidelberg New York: Springer – Verlag. 1992. p. 50 – 51.
17. Schellhammer PF, Wright GL. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. In: Oesterling JE, guest editor. The urologic clinics of North America, ed.1. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1993. p. 597 – 604.
18. Raj Rao A, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate – specific antigen. Journal Compilation 2007; p. 5 – 8.
19. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. Prostate cancer, ed.1. London: Mosby Times Mirror International Publishers Limited. 1996. p. 78 – 81.
20. <http://www.psc.edu/science/2000/wetzel>
21. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. J Reprod Fertil 1970; 22(3): 573 – 574.
22. Gleave M. Androgen withdrawal therapy in prostate cancer: beyond simple castration. In: Beldegrun A, Kirby RS, Newling DW, editors. New perspectives in prostate cancer, ed. 2. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd., 2000. p. 254.
23. <http://www.uroonkologie.de/daspca.html>
24. Augustin H, Hörtl W, Pittrow L, Schratte – Sehn A, Remzi M. Klinische Bedeutung von Nomogrammen bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Journal für Urologie und Urogynäkologie (in press)
25. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. Cancer 2008; 113: 3075 –3099.
26. Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997; 79: 528 – 537.
27. Remzi M, Waldert M, Djavan B. Preoperative nomograms and artificial neuronal networks (ANNs) for identification of surgical candidates. EAU Update Series 3 2005; 63 – 71.

28. Stephenson AJ, Kattan MW. Urological oncology: Nomograms for prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 39 – 46.
29. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Prostate cancer nomograms: An update. *Eur Urol* 2006; 50: 914 – 926.
30. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. A critical appraisal of logistic regression – based nomograms, artificial neuronal networks, classification and regression – tree models, look – up tables and risk – group stratification models for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 794 – 800.
31. Guillonneau B. Ceteris paribus and nomograms in medicine. *Eur Urol* 2007; 52: 1287 – 1289.
32. Chun FK, Karakiewicz PI, Huland H, Graefen M. Role of nomograms for prostate cancer in 2007. *World J Urol* 2007; 25: 131 – 142.
33. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended 10 – core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007; 52: 436 – 444.
34. Suzuki H, Komiya A, Namiya N, et al. Development of a nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy among Japanese patients. *Urology* 2006; 67: 131 – 136.
35. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005; 173: 1930 – 1934.
36. Remzi M, Anagnostou T, Ravery V, et al. An artificial neuronal network to predict the outcome of repeat prostate biopsies. *Urology* 2003; 62: 456 – 460.
37. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol* 2007; 177: 510 – 515.
38. Yanke BV, Carver BS, Bianco FJ Jr, et al. African – American race is a predictor of prostate cancer detection: incorporation into a pre – biopsy nomogram. *BJU Int* 2006; 98: 783 – 787.
39. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843 – 848.
40. Gamito EJ, Stone NN, Batuello JT, Crawford ED. Use of artificial neuronal networks in the clinical staging of prostate cancer: implications for prostate brachytherapy. *Tech Urol* 2000; 6: 60 – 63.

41. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006; 175: 939 –940.
42. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Ca Inst* 1998; 90: 766 – 771.
43. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1499 – 1507.
44. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10 – year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7005 – 7012.
45. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate – specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason Score (Partin Tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urol* 2007; 69: 1095 – 1100.
46. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin Tables. *Eur Urol* 2003; 43: 6 – 11.
47. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, et al. Validation of Partin Tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 2000;164: 1591 – 1595.
48. Gleason DJ et al. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58 – 64.
49. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-1451.
50. Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, et al. Validation of Partin Tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International society of Urological Pathology Consensus on Gleason Grading: Data from the

clinicopathological research group for localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 180:904-910.

51. Karakiewicz PI, Bhojani N, Capitano U, et al. External validation of the updated Partin Tables in a cohort of North American men. *Journal of Urology* 2008; 180: 898-903.
52. Zorn KC, Capitano U, Jeldres C, et al. Multiinstitutional external validation of seminal vesicle invasion nomograms: head – to – head comparison of Gallina nomogram versus 2007 Partin Tables. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009; 73 (5): 1461 – 1467.
53. Bhojani N, Salomon L, Capitano U, et al. External validation of the updated Partin Tables in a cohort of French and Italian men. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009; 73(2):347 – 352.