

Aus der Urologischen Klinik des
Universitätskrankenhauses Hamburg- Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. H. Huland

Bedeutung der Samenblaseninfiltration für die Prognose des Prostatakarzinoms

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Friederike Ribbat

aus Köln

Hamburg 2000

Angenommen vom Fachbereich der Medizin
der Universität Hamburg am: 04. Juli 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs der Medizin
der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß
Referent: PD. Dr. P. Hammerer
Koreferent: Prof. Dr. H. Hulan

Mit großem Dank meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
<u>1.</u>	<u>Einleitung</u>	
1.1	Epidemiologie	3
1.2	Ätiologie	4
1.3	Tumorausbreitung und Metastasierung	5
1.4	Histopathologie des Prostatakarzinoms	7
1.5	Diagnostik des Prostatakarzinoms	13
1.6	Therapie des Prostatakarzinoms	18
<u>2.</u>	<u>Zielsetzung</u>	21
<u>3.</u>	<u>Patientengut und Methodik</u>	
3.1	Patientengut	22b
3.2	Methodik	23
<u>4.</u>	<u>Ergebnisse</u>	
4.1	Tumorstadium und Tumorgrad zum Zeitpunkt der Operation	28
4.2	Tumorstadium und Tumorgrad in Bezug zur Progreßrate	30
4.3	Präoperativer Palpationsbefund	38
4.4	Präoperative Ultraschalldiagnostik	39
4.5	Sensivität und Spezifität der präoperativen NMR- Diagnostik	41
<u>5.</u>	<u>Diskussion</u>	42
<u>6.</u>	<u>Schlußfolgerung</u>	52
<u>7.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	53
<u>8.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	54

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom steht nach dem Bronchialkarzinom gefolgt von den kolorektalen Tumoren bei den Krebserkrankungen des Mannes an zweiter Stelle der Häufigkeit und ist gleichzeitig der häufigste bösartige Tumor des männlichen Urogenitaltraktes (METTLIN 1983, HÖLZEL 1991). Es steht in der Krebsmortalitätsstatistik der Bundesrepublik Deutschland an dritter Stelle (HÖLZEL 1991).

Laut dem Programm der „Surveillance Epidemiology and End Results“ war das Prostatakarzinom zwischen 1990- 1995 in den USA das häufigste diagnostizierte Malignom und gehörte in der schwarzen Bevölkerung Amerikas zur zweithäufigsten Krebstodesursache (SEER 1997, PARKER et al. 1996, LANDIS et al. 1998).

Obwohl auch in den USA die Inzidenz in der Vergangenheit anstieg, zeigen sich neuerdings umgekehrte Tendenzen. In 1994 und 1995 sank sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms, zwischen 1990 und 1995 fiel die Inzidenrate in den USA von 26,5 auf 17,3 Todesfälle /100.000 (SEER 1997).

In der Vergangenheit überraschte immer wieder die Diskrepanz zwischen Häufigkeit der diagnostizierten Fälle und der vergleichsweise geringen Letalität. Es zeigte sich in ausgedehnten Autopsieserien, daß mit zunehmendem Alter gutdifferenzierte Adenokarzinome gefunden werden, die zu Lebzeiten der Patienten zu keinerlei Beschwerden geführt hatten (FRANKS et al. 1954, McNeal 1969, SHELDON et al. 1980).

Dies führte zur Einführung des Begriffs des „latenten“ Prostatakarzinoms durch FRANKS. Laut McNEAL und STAMEY unterscheidet sich dieses vom klinisch manifesten Prostatakarzinom durch geringeres Tumolvolumen und höheren Differenzierungsgrad (McNEAL et al. 1969/1986). STAMEY zeigte in einer Studie, daß ab einem kritischen Tumolvolumen von über 4,0 cc die Aggressivität des Tumors drastisch steigt, welches sich in Infiltration von Organkapsel, anhängenden Samenblasen und/oder Fern- und Lymphknotenmetastasen bemerkbar macht (STAMEY et al. 1988).

Altersabhängige Verteilung

Der Krebs der Prostata tritt gehäuft im Alter auf. Vor dem 50. Lebensjahr ist er sehr selten, nach dem 60. Lebensjahr steigt die Mortalität des Prostatakarzinoms laut dem „Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland“ steil an (BECKER et al. 1984). Die Inzidenzrate des Prostatakarzinoms steigt mit zunehmendem Alter rascher an als bei jedem anderem Malignom (VanANDIE et al. 1991, PIENTA und ESPER 1993).

Das Erkrankungsrisiko eines 50-jährigen Mannes an einem klinisch manifesten Prostatakarzinom zu erkranken liegt bei 9,5% und daran zu sterben bei 2,9% (METTLIN et al. 1993a, SEIDMAN et al. 1985, SEER 1997).

Die jährliche Neuerkrankungsrate steigt mit zunehmendem Alter stark an von etwa 50/100.000 bei 60-jährigen bis auf mehr als 400/100.000 in der Altersgruppe der 75-85-jährigen. Das mittlere Alter der Diagnosestellung lag 1991 in der Bundesrepublik Deutschland bei 71,4 Jahren, das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren (HÖLZEL 1991).

1.2. Ätiologie

Noch immer ist über die Ätiologie des Prostatakarzinoms wenig bekannt, jedoch gilt in letzter Zeit eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms als gesichert (CARTER et al. 1993).

Eine genetisch bedingte Abhängigkeit kann angenommen werden. Übereinstimmend mit vielen anderen Studien berichtet EELES (1993) von einem deutlich erhöhten relativen Risiko, vor allem erstgradig verwandter Personen ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken (STEINBERG et al. 1990, CARTER et al. 1992). DAMBER et al. (1998) zeigten in ihrer Zwillingsstudie, daß die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen um das fünffache über der von zweieiigen Zwillingen lag.

SMITH et al. (1996) konnten auf Chromosom 1 den Genlocus für ein erbbares Prostatakarzinom, den „hereditary prostate cancer locus“ (HPC1) lokalisieren. Außerdem wurde von einer Abhängigkeit von Tumorprogreß und dem Verlust von Teilen des Chromosoms 8 berichtet (MATSUYAMA et al. 1997).

In aktuellen Studien kommt der Deletion des Chromosoms 16q vermehrtes Interesse zu, da es Träger des E-Cadherin Gens ist. E-Cadherin ist ein Zelladhäsionsmolekül, dessen Verlust für die Fähigkeit zur Tumormetastasierung verantwortlich gemacht wird (UMBAS et al. 1992).

Eine Androgenabhängigkeit der Karzinomzellen ist zwar in 80% der Fälle vorhanden (MONTIE und PIENTA 1994, KLOSTERHALFEN et al. 1982), ein erhöhter Testosteronplasmaspiegel ließ sich jedoch nach WYNDER et al. nicht nachweisen (WYNDER et al. 1984). Laut BABA und JACOBI (1980) ließ sich auch kein kausaler Zusammenhang zwischen sozio- ökonomischem Status der Patienten, der vita sexualis, sowie viralen und anderen infektiösen Faktoren und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms finden (BABA und JACOBI 1980).

1992 berichteten CARTER et al., daß das Prostatakarzinom in Japan mit gleicher Häufigkeit wie in den USA auftritt, jedoch in der Regel latent bliebe und nicht klinisch manifest werde (CARTER et al. 1992). Diese Ergebnisse läßt Umweltfaktoren als Karzinogene vermuten, welche aber in ihrer Art noch nicht weiter spezifiziert werden konnten. Diskutiert werden diätätische Faktoren wie Fett- und Vitamingehalt der Nahrung sowie Umweltverschmutzung, Exposition gegenüber Stoffen, wie z.B. Cadmium, Zink, Pestiziden oder radioaktiver Strahlung (Van der GULDEN 1997, MORRISON et al. 1993).

1.3. Tumorausbreitung und Metastasierung

Die Prostata gliedert sich nach der zonalen Anatomie von McNEAL in 3 glanduläre Anteile: die periphere Zone, die zentrale Zone und die Übergangszone, in der die benigne Prostatahyperplasie (BPH) entsteht (McNEAL 1988).

In der Regel entsteht das Prostatakarzinom oftmals multizentrisch (RIEDE et al. 1989), in der äußeren Zone der Prostata, der peripheren Zone (FROHMÜLLER 1995). Es wächst zunächst intraprostatatisch (RIEDE et al. 1989) und erreicht dann relativ bald die Prostatakapsel (KLOSTERHALFEN et al. 1982), die trotzdem meist erst später durchbrochen wird, welches dann eine Verschlechterung der Prognose zur Folge hat (RIEDE et al. 1989). Schließlich kommt es zur Infiltration der Samenblasen und des Harnblasenbodens (RIEDE et al. 1989).

Laut OHORI et al. (1993) existieren drei Möglichkeiten des Prostatakarzinoms in die Samenblasen einzuwachsen:

- Typ I Invasion direkt entlang des Ductus ejaculatorius
- Typ II zunächst Kapselpenetration und anschließende Samenblaseninfiltration
- Typ III Karzinomnester innerhalb der Samenblasen ohne erkennbare Kontinuität.

Das Prostatakarzinom breitet sich dann über die perineuralen Lymphspalten zuerst in die Lymphknoten des Obturatoriusgebietes, dann in die iliakalen, sakralen und paraaortalen Lymphbahnen und -knoten aus (GALLEE et al. 1990).

Im Vordergrund des klinischen Interesses steht das lokalisierte Prostatakarzinom, da hier noch ein kurativer Therapieansatz möglich ist. Fast alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium haben Skelettmetastasen (KLOSTERHALFEN et al. 1982). Die bevorzugt ossäre Metastasierung soll sich aus dem Abflußgebiet des periprostatistischen Venenplexus in das sakrospinale Venensystem ergeben (FROHMÜLLER 1995).

Grundsätzlich können hämatogene Metastasen des Prostatakarzinoms überall auftreten. Lungen- und Lebermetastasen sind nach den Knochenmetastasen am häufigsten (KLOSTERHALFEN et al. 1982).

1.4.Histopathologie

Klassifikation

Der Pathologisch- Urologische Arbeitskreis „Prostatakarzinom“ legte eine vereinheitlichte histologische Klassifikation vor, wobei die uniformen und pluriformen Wachstumsmuster von DHOM berücksichtigt wurden.

Tabelle 1

Gewöhnliche Prostatakarzinome

uniformer Aufbau	pluriformer Aufbau
glandulär	glandulär (kribiform)
kribiform	kribiform (glandulär)
solid/ trabekulär	kribiform/ solid

Ungewöhnliche Karzinome

- Urotheliale Karzinome
- Plattenepithelkarzinom
- Endometriode Karzinome
- Schleimbildende Karzinome
- Karzinome bzw. glanduläre Karzinome mit karzinoiden Anteilen

Undifferenzierte Prostatakarzinome

(Histologische Klassifikation von Prostatakarzinomen (HELPAP 1985)).

Die Klassifikation ist für das Grading und für die Behandlung der Karzinome in sofern von Bedeutung, als nur bei den gewöhnlichen Prostatakarzinomen ein Ansprechen auf eine gegengeschlechtliche Hormonbehandlung erwartet werden kann (HELPAP 1982).

Stadieneinteilung

Nachfolgend wird das in Europa gebräuchliche TNM- System der UICC dargestellt. Die „Union International Contre Le Cancer“ (UICC) teilt die malignen Prostatatumoren entsprechend der Klassifikation aus dem Jahre 1992 bzw. modifizierten Klassifikation aus dem Jahre 1997 wie folgt ein (in der vorliegenden Studie wurde nach der TNM- Klassifikation von 1992 bewertet):

T- Stadium

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor
- T1 Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
 - T1a Zufälliger histologischer Befund (inzidentielles Karzinom) in mehr als 5% des resizierten Gewebes
 - T1b Zufälliger histologischer Befund („inzidentielles Karzinoma“) in 5% oder weniger des resizierten Gewebes
 - T1c Tumor mittels Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhter PSA- Werte)
- T2 Tumor begrenzt auf die Prostata
 - T2a Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
 - T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
 - T2c Tumor befällt beide Lappen
- T3 Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus
 - T3a Einseitige extrakapsuläre Ausbreitung
 - T3b Beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
 - T3c Tumor infiltriert Samenblase(n)
- T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen
 - T4a Tumor infiltriert Blasen Hals, Sphincter externus und/oder Rectum
 - T4b Tumor infiltriert Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert

Unterschiede zur alten TNM- Klassifikation von 1992 in der neuen Klassifikation von 1997:

- T2 Tumor begrenzt auf die Prostata
 - T2a Tumor befällt einen Lappen
 - T2b Tumor befällt beide Lappen
- T3 Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe aus
 - T3a Einseitige oder beidseitige extrakapsuläre Ausbreitung
 - T3b Tumor infiltriert Samenblase(n)

N- regionale Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastase(n) in solitären Lymphknoten größer 2 cm oder multiple Metastasen

Die regionalen Lymphknoten sind im wesentlichen die Beckenlymphknoten unterhalb der Bifurkation der A.iliaca communis.

M- Fernmetastasen

- MX Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Tumordifferenzierung

Durch die Bestimmung des Tumorgrades wird versucht die Malignität eines Prostatakarzinoms, basierend auf histologischen und histologisch/zytologisch kombinierten Untersuchungen, zu bewerten. Hierbei soll eine Korrelation zwischen der Malignität und der klinischen Prognose des Prostatakarzinoms bestehen (HELPAP et al. 1985). Üblicherweise werden drei Grade unterschieden. In Tabelle 2 ist die von DHOM (1990) angeregte Einteilung vereinfacht dargestellt.

Tabelle 2

Grad I	Hochdifferenziertes Adenokarzinom mit geringer Kernatypie
Grad II	Wenig differenziertes Adenokarzinom ohne oder mit einzelnen kribiformen Herden und mäßiger Kernatypie
Grad III	Kribiformes und solides Karzinom mit starker Kernatypie

(Vereinfachtes Malignitäts- Grading des Prostatakarzinoms nach DHOM 1990).

Die pathologisch- urologische Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ erarbeitete für das Prostatakarzinom 1980 ein Gradingssystem (HELPAP et al. 1985, BÖCKING und SOMMERKAMP 1990, MÜLLER 1980), welches auf sechs verschiedenen zytologischen Kriterien basiert, die schon für sich eine prognostische Relevanz besitzen (Tabelle 3).

Tabelle 3

Histologisches Grading des Prostatakarzinoms (BÖCKING und SOMMERKAMP 1980).

	Bewertungsziffer	
Hochdifferenziertes	0	
Adenokarzinom	0	geringe Kernanplasie
Wenig differenziertes	1	
Adenokarzinom	1	mäßige Kernanplasie
Cribiformes Karzinom	2	
	2	starke Kernanplasie
Solides Karzinom		
Summe der Bewertungsziffern Malignitätsgrad des Karzinoms		
0-1	I	
2-3	II	
4-5	III	

Nach DHOM wurde außerdem 1980 ein System vorgestellt, das für die Bestimmung des Malignitätsgrades sowohl zytologische als auch histologische Kriterien heranzieht.

Wichtig für jede Vorgehensweise zur Bestimmung des Malignitätsgrades ist, daß hierzu nur das Areal mit dem niedrigsten Differenzierungsgrad entsprechend dem höchsten Malignitätsgrad gewertet wird.

Zusätzlich wird das Grading- System nach Gleason verwendet. Es hat zur Grundlage die verschiedenen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms, die durch den Verlust der histologischen Architektur die zunehmende Entdifferenzierung des Karzinoms unterstreichen.

Da beim Prostatakarzinom in der Regel mehrere unterschiedliche Wachstumsmuster vorliegen, ist das Gradingssystem nach Gleason in ein primäres vorherrschendes und in ein sekundäres weiteres Muster unterteilt. Die primären und sekundären Grundmuster sind nach dem Grad der Abnahme der histologischen Differenzierung jeweils durch 1 bis 5 Punkte graduiert.

Der niedrigste Malignitätsgrad ist durch jeweils einen Punkt des primären und sekundären Grundmusters charakterisiert ($1+1=2$). Der höchste Malignitätsgrad ist durch den höchsten Punktwert des primären und sekundären Grundmusters gekennzeichnet ($5+5=10$).

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome zeigen histologische Muster, die einem wenig differenzierten glandulären Karzinom und z.T. einem kribriiformen Karzinom entsprechen. Je nach Vorherrschen der beiden histologischen Muster findet sich ein Gleason- Score von $3+4=7$ oder $4+3=7$. Hier liegt die Bedeutung vor allem bei den Summanden gegenüber der darausfolgenden Summe: ein Gleason- Grad $3+4=7$ lässt eine wesentlich bessere Prognose als der Wert $4+3=7$ erwarten (GLEASON 1977).

1.5. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Symptomatik

Das Frühstadium, in dem das Prostatakarzinom meist noch kurativ behandelt werden kann, ist nach FROHMÜLLER (1983) noch völlig symptomlos. Im weiteren Verlauf bringen die Patienten bedingt durch die lokale Ausbreitung des Tumors, Beschwerden vor, die denen des Patienten, der unter einer benignen Prostatahyperplasie leidet, gleichen: Abschwächung des Harnstrahls, Pollakis- und Nykturie, seltener auch Dysurie und Hämaturie (TUMORREGISTER MÜNCHEN 1988-1993). Es kann zur Überlaufblase und konsekutiv zur Harnstauungsniere und daraus folgend zur Niereninsuffizienz und Urämie kommen.

Typisch für im Krankheitsverlauf auftretende Knochenmetastasen sind „Kreuzschmerzen“, „ischialgieforme Beschwerden“ und „rheumatische Beschwerden“. Bei ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung kann es zu Ödemen des Skrotums und der unteren Extremität kommen (FROHMÜLLER 1995).

Rektale Prostatapalpation

Als Screeningmethode wurde in der Bundesrepublik Deutschland 1971 die Krebsvorsorgeuntersuchung beim Mann ab dem 45. Lebensjahr eingeführt. Sie war jahrzehntelang für die Diagnostik des Prostatakarzinoms richtungsweisend. Ein Vorteil liegt darin, daß dieses Verfahren von jedem geübten Arzt ausgeführt werden kann und sehr kostengünstig ist.

Als typischer Befund bei der rektalen Palpation gilt beim manifesten Prostatakarzinom ein isolierter harter Knoten in einer sonst normal konsistenten Prostata. Im weiter fortgeschrittenen Stadium tastet der Finger eine holzartige, höckrige Drüse, welche lateral oft nicht abgrenzbar ist. Die Verschieblichkeit der Prostata kann aufgehoben sein (FROHMÜLLER 1995).

Allerdings reicht der Tastbefund zur Diagnosestellung nicht aus und die Tumorausdehnung wird oft falsch eingeschätzt, die Früherkennungsrate durch die alleinige rektale Palpation liegt nur bei 1,3-1,7% (CHODAK 1989, LEE et al. 1988).

Untersuchungen ergaben eine Sensivität der digitalen rektalen Untersuchung von 30% und eine Spezifität von maximal 40% für organbegrenzte Tumoren (METTLIN et al. 1993).

Verschiedenste Erkrankungen der Prostata können zur Konsistenzveränderung und Knotenbildung führen und ein Karzinom vortäuschen: Entzündungen, Steine, Infarkte und Adenomknoten. Besonders im Frühstadium ist die Diagnose mit der rektalen Palpation allein nicht zu stellen (KISBENEDEK et al. 1980).

Laut CATALONA et al. (1993) und LANGE (1993) wird die Möglichkeit zur Krebsfrüherkennung erheblich erhöht durch Kombination mit der Bestimmung des Prostata- spezifischen Antigens (PSA) (s.u.).

Labordiagnostik

In der Labordiagnostik des Prostatakarzinoms können Tumormarker bestimmt werden. Es kann sich hierbei um Marker aus dem Krebszellstoffwechsel (tumorassoziierte Antigene, Hormone, Enzyme) oder um Marker aus einer Wirtsreaktion handeln (BOMBARDIERI und SEREGNI 1990). Sie können in der Zelle, an der Zellmembran und/oder in Gewebsflüssigkeiten, insbesondere im Blut, nachgewiesen werden.

Für die Routinediagnostik eignen sich vor allem diejenigen Tumormarker, die im Serum erfaßt werden können.

Weit im Vordergrund der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms steht das Prostata- spezifische Antigen (PSA). Wegen der antigenen Eigenschaften kann es durch spezifische und sensitive radio- und enzymimmunochemische Testsysteme quantitativ bestimmt werden (WIRTH et al. 1986).

Weiterhin existiert als Marker die prostatistische saure Phosphatase (PSP), deren Bestimmung allerdings zur allgemeinen Diagnostik weniger geeignet ist, da sie erst in einem relativ späten Stadium, in dem nicht mehr kurativ behandelt werden kann, ansteigt (oft erst bei Vorliegen von Knochenmetastasen) und zudem bei diversen anderen Krankheiten ebenfalls erhöht sein kann (BURNETT et al. 1992).

Prostata-spezifisches Antigen

Das Prostata- spezifische Antigen wurde 1979 von WANG und Mitarbeitern isoliert (WANG et al. 1979). Es zeigt aber nach LILJA (1985) in der Primärsequenz Übereinstimmungen mit den Proteasen der Kallikrein- Familie und soll möglicherweise das Strukturprotein der männlichen Samenflüssigkeit sein. Gebildet wird es ausschließlich von Gangepithelzellen der Prostata (BOMBARDIERI und SEREGNI 1990).

Die Wertigkeit des radioimmunologisch gemessenen PSA in der Frühdiagnostik wird verschieden eingeschätzt. So schreiben z.B. GUILLET und ROLE 1988 in einer Veröffentlichung, daß sich das PSA hervorragend für die Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms im noch heilbaren Stadium A und B1 eigne (GUILLET et al. 1988). In einer prospektiven Studie wiesen jedoch CATALONA et al. (1993) nach, daß durch ein Screening auf PSA mehr intraprostatisch wachsende Karzinome entdeckt werden können als bei der rektalen Untersuchung allein.

WIRTH et al. vertreten allerdings die Ansicht (1986), daß die Bestimmung des PSA nicht geeignet sei, um die Frühstadien des Prostatakarzinoms sicher zu erkennen.

Den größten klinischen Wert des PSA sehen HUDSON et al. (1989) in der Verlaufskontrolle von Patienten mit Prostatakarzinom, welche sich in Behandlung befinden. Dies scheint in der Literatur unbestritten zu sein (BOMBARDIERI und SEREGNI 1990, WIRTH et al. 1986, SPITZ et al. 1990, KABALIN 1992). BOMBARDIERI und SEREGNI kommen in einer literaturvergleichenden Arbeit (1990) zu dem Schluß, daß das PSA „der brauchbarste Marker“ beim Monitoring des Prostatakarzinoms ist, wenngleich durch simultane Bestimmung von PSA und PSP die Effektivität erhöht werden kann.

Sonographie

Die Ultraschallsonographie wird zur Feststellung der Tumorausdehnung eingesetzt (FROHMÜLLER 1995).

Es handelt sich um ein Verfahren, welches den Vorteil hat nichtinvasiv zu sein, dessen Aussagekraft aber unterschiedlich eingeschätzt wird.

Der Zugang für den Ultraschall kann perkutan, transrektal und transurethral erfolgen. Während die perkutan durchgeführte Sonographie den Patienten am wenigsten belastet, scheint der transrektale Zugang die besten klinischen Möglichkeiten zu bieten:

Bestimmung der Prostatagröße, Detektion tumorverdächtiger Areale und ihre ultraschallgesteuerte Punktion und Nachweis eventueller Samenblaseninfiltration (FROHMÜLLER 1983).

Prostatakarzinome stellen sich im Ultraschall typischerweise echoärmer als das normale umgebende Prostatagewebe dar (LEE 1986/1988, WOLF 1992), vor allem echoarme Areale in der peripheren Zone sind stark malignomverdächtig. Die Sonographie ermöglicht außerdem den Nachweis einer Kapselinfiltration, asymmetrischer Organvergrößerungen oder einer Samenblaseninfiltration (HAMMERER und HULAND 1994, ELLIS et al. 1994).

Selten kommen auch echoreiche Tumoren vor (EGAWA 1992) und 12- 28% aller Prostatakarzinome in der peripheren Zone erscheinen isodens (VALLANCIEN 1991, HAMMERER 1994). Diese Karzinome dürften mitverantwortlich sein für die schlechte Sensitivität der transrektalen Sonographie im Frühstadium.

Ursachen für nicht- maligne echoarme Areal in der peripheren Zone sind: granulomatöse oder fokale chronische Prostatitis, Atrophie, atypisch gelegene BPH- Knoten oder Muskelansätze des M.levator ani (LEE 1989).

Prostatabiopsie

Für eine sichere Diagnose „Prostatakarzinom“ ist die Prostatabiopsie unverzichtbare Grundlage.

Es stehen prinzipiell vier verschiedene Verfahren zur Verfügung :

- Transrektale Saugbiopsie zur zytologischen Diagnostik
- Perineale oder transrektale Stanzbiopsie zur histologischen Diagnostik
- Transurethrale Biopsie durch TUR
- Offene Biopsie

In der Routine werden wegen der geringen Komplikationsraten und hohen Aussagekraft vor allem die perineale sowie transrektale Stanzbiopsie zur histologischen und die transrektale Saugbiopsie zur zytologischen Diagnostik eingesetzt. Welches Verfahren eingesetzt wird, hängt vom jeweiligen Untersucher ab.

Die ultraschallgesteuerte transrektale Biopsie ist jedoch gegenwärtig das am häufigsten durchgeführte Verfahren (CATALONA et al. 1993, LANGE 1993). Durch den Einsatz von Stanzpistolen ist es möglich, komplikationsarm und schmerzfrei mehrere Stanzzyylinder der Prostata zu entnehmen. Zusätzlich zu der am Biopsat durchgeführten histopathologischen

Untersuchung können zytometrische Analysen des Chromosomensatzes vor allem bei inzidentiellen Karzinomen Hilfestellung zur Entscheidung der einzuschlagenden Therapie geben.

Wird die Biopsie als systematische Sextantenbiopsie durchgeführt, so können anhand des histologischen Befundes echoarme, echoreiche und echogleiche Areale beurteilt werden und somit der Ultraschallbefund auf seine Aussagekraft hin überprüft werden.

Die 6 systematischen Prostatabiopsien werden aus dem Apex, der Mitte und der Basis der Prostata beidseits entnommen und ermöglichen eine Abschätzung des Tumolvolumens. Die Anzahl der positiven Stanzungen korreliert dabei mit dem Tumolvolumen (HODGE et al. 1989).

Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (NMR) der Prostata

Die Wertigkeit der Computertomographie (CT) in der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist umstritten.

Obwohl die Computertomographie bei den hohen Stadien des Prostatakarzinoms bisher vorrangige Bedeutung genießt, hat sie für die Differenzierung von T1-3 - Tumoren keine entscheidenden Fortschritte gebracht. Sie kann keine meßbaren Dichteunterschiede nachweisen und ist somit auf asymmetrische Organvergrößerungen und deutliche Infiltration der Umgebung, welche sich als Unschärfe der Organkonturen und der Samenblasen, Verdichtung im periprostatistischem Fettgewebe oder Auslöschung der Konturen des M. obt. int. darstellen, angewiesen (FRIEDMAN et al. 1991).

Im Gegensatz zur transrektalen Sonographie gelingt mit dieser Untersuchungsmethode keine Differenzierung der intraprostatistischem Anatomie (CARIOU et al. 1985).

Die Spezifität für die Erkennung von organbegrenzten Tumorstadien beträgt 50- 100%, die Sensivität wird mit 20- 50% angegeben (GOLIMBU et al. 1981, TRILLER und FUCHS 1982, EMORY et al. 1983, PLATT 1987).

Die Erkennung von pelvinen Lymphknotenmetastasen gelingt durch die CT- Untersuchung ebenfalls nur unzureichend mit einer Sensivität von 27- 75% bei einer hohen Spezifität von 66- 100% (EMORY et al. 1983).

Seit Anfang der 80er Jahre steht mit der Kernspintomographie ein weiteres bildgebendes Verfahren zur Verfügung. Als wesentlicher Vorteil gegenüber dem CT bietet es die Möglichkeit zur multiplanaren Schnittführung und der Erkennung intraglandulärer als auch extraglandulärer neoplastischer Prozesse (BEER et al. 1989). Trotz guter Ergebnisse zum Nachweis einer Samenblaseninfiltration scheint ein befriedigendes „Staging“ noch nicht möglich zu sein (BEER et al. 1989).

1.6. Therapie des Prostatakarzinoms

Bei lokal begrenzten Primärtumoren lassen sich durch operative Entfernung der Prostata mit anhängenden Samenblasen und der regionären Lymphknoten sehr gute Langzeitergebnisse erzielen, dagegen ist eine kurative Therapie des ausgedehnten Prostatakarzinoms kaum möglich. Sogar bei klinisch begrenztem Tumor entwickelt ein nicht unwesentlicher Teil der Patienten später Metastasen. Dieses kann darauf zurückgeführt werden, daß mit den bisherigen präoperativen diagnostischen Möglichkeiten oft ein „Understaging“ erfolgt.

Die Behandlungswahl sollte abhängig gemacht werden von der Lebenserwartung des Patienten und Gesundheitszustand unter Berücksichtigung der Komplikationsrate.

Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Operation wird nur für Männern in gutem Gesundheitszustand und Lebenserwartung von mindestens noch weiteren 10 Jahren empfohlen (ZINCKE 1984, CATALONA 1993).

Mögliche Komplikationen der radikalen Operation sind Impotenz, Inkontinenz, Strikturen der Anastomose sowie die typischen Komplikationen einer Vollnarkose und eines größeren chirurgischen Eingriffs.

Bei gut selektionierten Patienten kann durch die radikale Prostatektomie eine Überlebenszeit erreicht werden, die der Durchschnittsbevölkerung entspricht (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH 1987/ DUBROW et al.).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung gilt als Alternative zur radikalen Operation. Patienten, die die Kriterien für eine radikale Prostatektomie nicht erfüllen, können mit akzeptabler Nebenwirkungsrate bestrahlt werden (ZAGARS et al. 1988, PEREZ et al. 1988). Als Voraussetzung sollte es sich um ein organbegrenzttes Karzinom handeln.

Antiandrogene Therapie

Die Produktion des Androgens Testosteron erfolgt in den Hoden und wird gesteuert durch das Luteinierende Hormon (LH) aus der Hypophyse, welches wiederum der Regulierung durch ein Releasinghormon (LH-RH) aus dem Hypothalamus unterliegt.

Eine ständige exogene Zufuhr von LH-RH führt zu Entleerung der LH- Speicher und somit zur Senkung der testikulären Testosteronproduktion. Dieses Prinzip macht man sich in der antiandrogenen Therapie des Prostatakarzinoms zunutze unter Annahme eines androgenabhängigen Wachstums. Zur antiandrogenen Therapie stehen additive Verfahren (Zufuhr von LH-RH- Analoga) sowie subtraktive Verfahren, im Sinne einer Orchiektomie, zur Verfügung.

Orchiektomie und LHRH- Agonisten sind gleichwertig bezüglich Wirkungen und Nebenwirkungen (KAISARY 1991, VOGELZANG et al. 1995).

Während manche Patienten eine Orchiektomie aus psychologischen Gründen ablehnen (CASSILETH und BERLYNE 1989), ist die Gabe von LHRH- Analoga mit hohen Kosten verbunden und führt langfristig zum gleichen Ergebnis wie die plastische Orchiektomie, nämlich einer ausgeprägten Hodenatrophie.

Chemotherapie

Die Chemotherapie des fortgeschrittenen, endokrin- resistenten Prostata- Karzinoms ist weiterhin unbefriedigend (SCHER 1994). Auch Polychemotherapien ergaben keine verbesserten Remissions- bzw. Überlebensraten gegenüber den Monochemotherapien (POSSINGER 1998).

Zur Monotherapie stehen Antimetaboliten, die den Krebszellstoffwechsel hemmen sollen, wie Adriamycin, Cyclophosphamid, Methothrexat, 5- Fluouracil, Vinblastin, Vindesin, Mitomycin C und Cisplatin zur Verfügung.

Neuere Therapieansätze sind der Einsatz von Suramin, welches über die Hemmung von Wachstumsfaktoren wirkt und Estramustin/Vinblastin oder Estramustin/Eposid, welche Mikrotubulus- assoziierte Proteine hemmen. Der Erfolg dieser Therapien muß in weiteren Studien noch erprobt werden (PIENTA und LEHR 1993).

2. Zielsetzung

Bei den radikalen kurativen Therapieoptionen ist es wichtig, die präoperativen Prognosemöglichkeiten zu verbessern, um den Patienten die bestmögliche Therapieform anbieten zu können. Eine besondere Gruppe bildet hier das Kollektiv der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration. Sie weisen ein relativ weit fortgeschrittenes Tumorstadium mit schlechter Prognose auf.

In dieser Studie sollte nun versucht werden, diese Patientengruppe noch weiter zu differenzieren und zu untersuchen, ob sich innerhalb dieser Gruppe Unterschiede bezüglich der Prognose ergeben. Hierzu wurden die Patienten entsprechend der Tumervolumina innerhalb der Samenblasen in verschiedene Gruppen eingeteilt und untersucht, ob sich Unterschiede in der Entwicklung eines Tumorprogreß ergaben.

Um dieses Wissen schon präoperativ nutzen zu können und gleichzeitig die Therapieentscheidung zu erleichtern, wurden verschiedene präoperative Früherkennungsuntersuchungen wie Ultraschalluntersuchung, Palpationsbefund und Kernspintomographie hinsichtlich ihrer Fähigkeit, eine Samenblaseninfiltration präoperativ zu erkennen, bewertet.

3. Methodik und Patientengut

3.1 Patientengut

Im Zeitraum von Januar 1992 bis Oktober 1998 wurden in der Urologischen Klinik der Universität Hamburg 632 Patienten zur Therapie eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Für die Indikationsstellung wurden allgemein gängige Selektionskriterien angewandt:

- a) Beschränkung des Karzinoms auf die Prostata (klinisches Stadium T2a,b,c) (B1-3)
- b) histologisch unauffällige Lymphknoten in der Fossa obturatoria rechts und links
- c) keine Fernmetastasen
- d) Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren
- e) Operabilität
- f) Einwilligung des Patienten.

Die radikale Prostatektomie wurde in allen Fällen auf retropubischem Weg durchgeführt. Regionale Lymphknoten wurden mitentfernt.

Altersverteilung

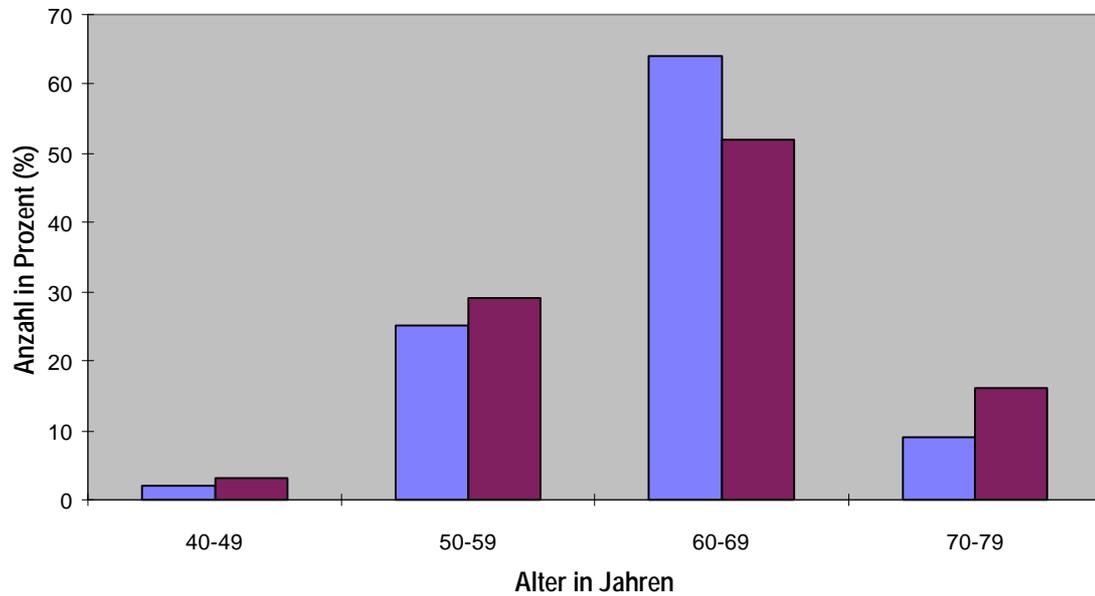
Die Altersverteilung zeigt den aus den allgemeinen Operationskriterien und biologischen Verhalten des Tumors zu erwartenden Aufbau. Das Alter der Patienten lag zwischen 38 und 72 Jahren, durchschnittliches Alter 67, im Kollektiv der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration lag die Altersspanne zwischen 46 und 74 Jahren, durchschnittliches Alter 65 (s.Abb.1).

Beginnend mit der Gruppe der 40- bis 49-jährigen, die gerade 3% der Fälle stellt, steigt der Anteil der 50- bis 59-jährigen auf 29%. Gemäß des Verhaltens des Prostatakarzinoms als „Alterskrebs“ (s.2.1) erreicht der Anteil der Gruppe der 60- bis 69 Jahre alten Patienten fast 52%. Die letzte Gruppe, die der 70-79-jährigen beträgt nur etwa 16 %.

In diesem Alter sinkt die allgemeine Lebenserwartung und die Operabilität, außerdem rechtfertigt das eher langsame Wachstum des Tumors dann eine abwartende Therapie (STAMEY et al 1988). Deswegen stellen die 70- bis 79-Jahre alten Patienten nur einen so geringen Anteil des hier untersuchten Kollektives, obwohl in diesem Alter die Mortalität des Prostatakarzinoms am höchsten ist (s.1.1).

Abb.1

Altersverteilung zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit und ohne Samenblaseninfiltration



3.2 Methodik

Technik der radikalen Prostatektomie

Vor der radikalen Prostatektomie erfolgte immer eine pelvine Lymphadenektomie in der Fossa obturatorius beidseits. Zeigte die Schnellschnittuntersuchung der pelvinen Lymphknoten eine präoperativ nicht erkannte Lymphknotenmetastasierung, so wurde die Operation abgebrochen und eine antiandrogene Therapie eingeleitet.

Das operative Verfahren wurde nach einer von HULAND modifizierten Technik nach der von Walsh angegebenen Methode unter radikaler Mitnahme der gesamten Denonvillier- Faszie durchgeführt (HULAND 1991).

Nach Inzision der endopelvinen und perirektalen Faszie erfolgte die stumpfe Mobilisation zwischen Rektum und Denonvillier'scher Faszie beidseits bis zur Mittellinie. Die endopelvine Faszie über der Prostata wurde mit Vicryl 1 CTX- Nadel gerafft und die Ligg. puboprostatica durchtrennt. Der dorsale Venenplexus wurde unter Sicht mit einer Vicryl 1 V34 Naht umstochen, so daß der Musculus Sphincter externus geschont wurde. Nach Durchtrennung des dorsalen Venenplexus und des ventralen Anteils der Harnröhre wurden 2 Anastomosennähte (Maxon 2x0 UR 6) unter Mitnahme des Ligamentum Ischioprostaticum (Müller'sches Band oder „Pillars) gelegt. Nach der Durchtrennung des hinteren Anteils der Harnröhre und des terminalen Endes der Denonvillier'schen Faszie bis zur Serosa des Rektums wurden 2 weitere Anastomosennähte bei 5 und 7 Uhr unter Mitnahme des verbliebenen Endes der Denonvillier'schen Faszie gelegt.

Bei unilateraler stanzbiopsisch nachgewiesener Tumormanifestation wurde der kontralaterale Gefäßnervenstrang mit der periprostaticen Faszie der Prostata abpräpariert und auch im Bereich der Denonvillier'schen Faszie geschont. Die Präparation der Samenblasen erfolgte mit Denonvillier'schen Faszie bis unterhalb des Blasenbodens. Die Prostata wurde anschließend im Bereich des Blasenhalbes unmittelbar vor den Ostien scharf abgetrennt. Nach Rekonstruktion des Blasenhalbes mit 3x0 Vicryl und Evertierung der Mucosa der Blase erfolgte nach Legen des Dauerkatheters die Harnröhren- Blasen-anastomosierung. Die Wunddrainage erfolgte über zwei Robinson- Drainagen, die in das kleine Becken eingelegt wurden. Der intraoperativ eingelegte Blasen-katheter wurde für 10-14 Tage belassen. Vor Entfernung wurde ein Cystogramm zum Ausschluß eines Extravasates durchgeführt.

Histologische Aufarbeitung

Die histologische Aufarbeitung der Präparate erfolgte gemäß dem Stanford- Protokoll (KLEER et al. 1993).

Hierzu wurde die Prostata in 3-mm- Großflächenschnitten untersucht. Zusätzlich wurden Apex und Basis als Konus in 3-mm- Längsschnitten aufgeschnitten, um so eine exakte Aussage über die Apex- und Basisabtragungsränder zu bekommen.

Eine Markierung der gesamten Präparatoberfläche mit formalinfester Tinte direkt nach der Entnahme ermöglichte eine exakte Beurteilung der chirurgischen Abtragungsränder. Jede auch noch so geringe Anzahl von malignen Zellen an der Abtragungsebene wurde als positive Abtragungsebene bewertet.

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der 2. revidierten Fassung der 4. Ausgabe der TNM-Klassifikation (PAULSON et al. 1986).

Die Graduierung wurde gemäß der von GLEASON (1990) mitgeteilten Richtlinien und parallel hierzu nach Böcking und Sommerkamp durchgeführt. Nach einer zusätzlichen Bestimmung des Gleason 4- Anteils wurde in vier Kategorien eingeteilt: $<4\text{cm}^3$, $4\text{-}8\text{cm}^3$, $>8\text{cm}^3$.

Das Tumolvolumen wurde mit einer digitalen Meßeinheit (HDG 1212, Hitachi/Japan und 80386 DX-PC) bestimmt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erzielen wurden die Tumorumfänge in 3 Klassen kategorisiert: $<4\text{cm}^3$, $4\text{-}8\text{-cm}^3$, $>8\text{cm}^3$.

Ebenso wurde mit dem Gleason 4- Anteil des Tumors verfahren: er wurde ausgemessen und in die oben genannten Klassen eingeteilt.

Die Prostatektomiepräparate wurden mikroskopisch auf eine Samenblaseninfiltration untersucht, welche definiert wurde als Infiltration der Muskelwand der Samenblasen.

Unter dem Mikroskop wurde der Karzinomanteil in der Samenblase sorgfältig auf dem Objektträger markiert. Daraufhin wurde der Umriß des Samenblasenschnittes von dem Objektträger abgepaust. Gleichermaßen wurde mit den Karzinomanteilen verfahren (Abb.2/3 + Fotos 1/2).

Foto 1

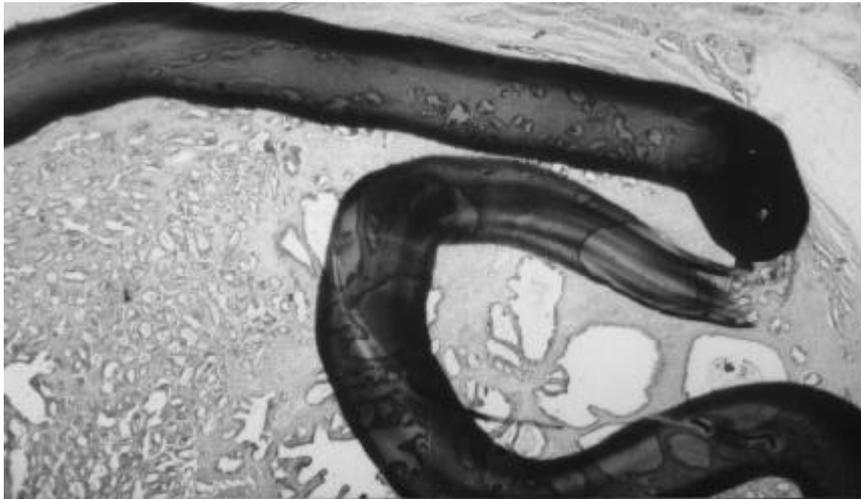


Abb.2

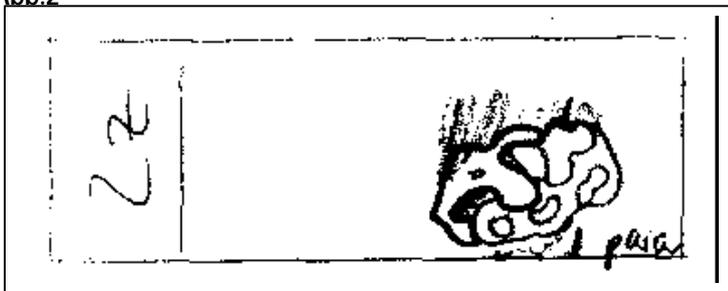


Foto 2

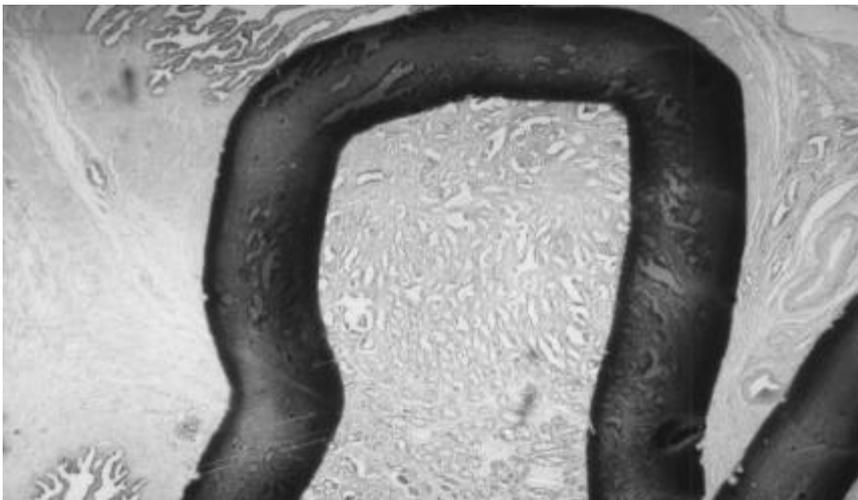
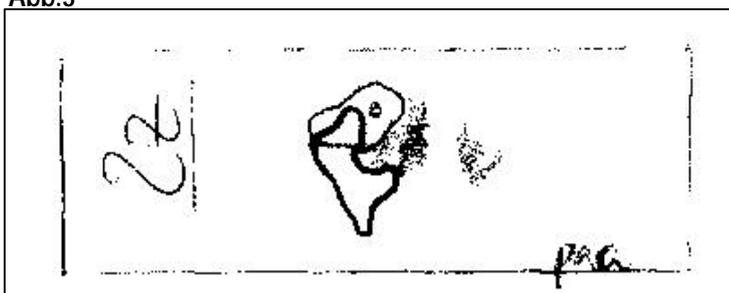


Abb.3



Die eingezeichneten Flächen wurden mit einer digitalen Meßeinheit (HDG, Hitachi/Japan und 80386 DX-PC) ausgemessen. Jetzt konnten die Ergebnisse addiert werden und es wurde der prozentuale Anteil des Prostatakarzinoms innerhalb der Samenblase errechnet.

Da sowohl Samenblasengesamtvolumen als auch Samenblasen- Karzinomvolumen sehr stark variierten, bot der Prozentsatz eine besser vergleichbare Größe als die Absolutwerte. Die so errechneten Prozentsätze wurden in 4 Kategorien eingeteilt: 25%, 50%, 75%, 100%.

Weiterhin wurde erfaßt, ob eine ein- bzw. beidseitige Samenblaseninfiltration bestand und auf welcher Seite sie lag (rechte oder linke Samenblase).

Aus diesen zusammengetragenen Daten wurde die Inzidenz jedes histologischen Prognosefaktors bestimmt wie auch die Bedeutung für einen Progreß. Dieser wurde definiert als postoperativer PSA- Anstieg ($>0,4$ ng/ml) bzw. durch das Auftreten von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen. Schon in anderen Studien hat sich gezeigt, daß ein steigender oder persistierender PSA- Wert nach radikaler Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv erkenntlich macht (OESTERLING 1993).

Die postoperative Nachsorge erfolgte durch den einweisenden Urologen. Zusätzlich stellten sich die Patienten im halbjährlichen Intervall zu einer Nachuntersuchung in der Urologischen Poliklinik vor. Die Patienten wurden bezüglich der Harnkontinenz und der Potenz befragt. Neben der körperlichen Untersuchung wurde eine rektale Palpation und eine transrektale Endosonographie durchgeführt und der PSA- Wert gemessen.

Der PSA- Wert wurde bestimmt anhand des Abbott Imx PSA automatisierten Immunoassays. Die mittlere follow-up- Dauer lag bei 20 Monaten (mind. 2 Monate postoperativ und max. 42 Monate). Auf die routinemäßige Durchführung eines postoperativen Knochenszintigramms oder eines i.v.- Urogramms wurde bei unauffälligen postoperativen Parametern verzichtet.

Die Zeitdauer bis zum PSA- Progreß wurde erfaßt anhand von Kaplan/Meier- Kurven. Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen von Patienten wurden mit dem Mantel Cox log/rank- Test durchgeführt (COX 1972).

4. Ergebnisse

4.1 Tumorstadium und Tumorgrad zum Zeitpunkt der Operation

Von den 632 Patienten wiesen 318 (50%) ein Stadium pT2, das heißt einen organbegrenztem Tumor auf. 295 Patienten (49%) zeigten ein histologisches Stadium pT3a- pT3c. 172 (28%) der pT3- Tumoren hatten lediglich eine Kapselinfiltration, 121 (20%) eine ein- oder beidseitige Samenblaseninfiltration (Abb.4/Tabelle 4).

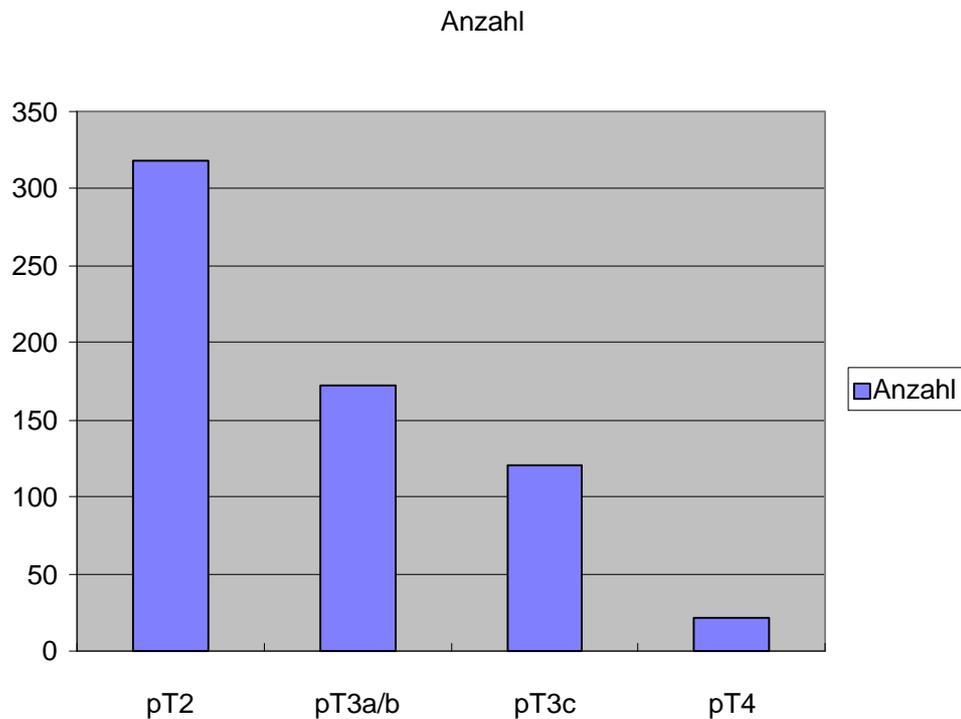
Tabelle 4

I Aufteilung der Patienten auf die histologischen Stadien

	pT2	PT3a/b	pT3c	pT4
Anzahl	318 (50%)	174 (28%)	121 (19%)	21 (3%)

Abb.4

Aufteilung der prostatektomierten Patienten auf die histopathologischen Stadien



50 (41%) der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration wiesen eine einseitige und 71 (59%) eine beidseitige Samenblaseninfiltration auf.

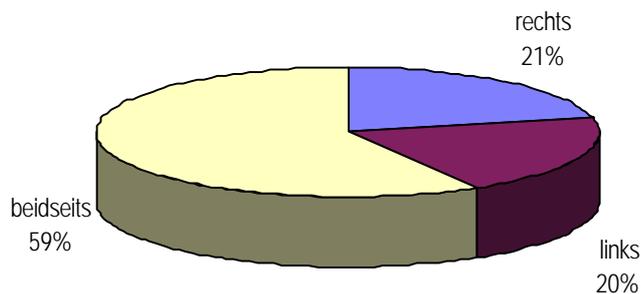
Dabei lag die Verteilung zwischen links- und rechtsseitiger Infiltration bei 26 Patienten (21%) mit rein rechtsseitiger und 24 Patienten (20%) mit rein linksseitiger Infiltration. (Tab.5/Abb.5)

Tabelle 5

II Aufteilung der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration bezüglich rechts-, links- oder beidseitiger Samenblaseninfiltration

	Rechtsseitige Inf.	Linksseitige Inf.	Beidseitige Inf.
Anzahl	26 (21%)	24 (20%)	71 (59%)

Abb. 5



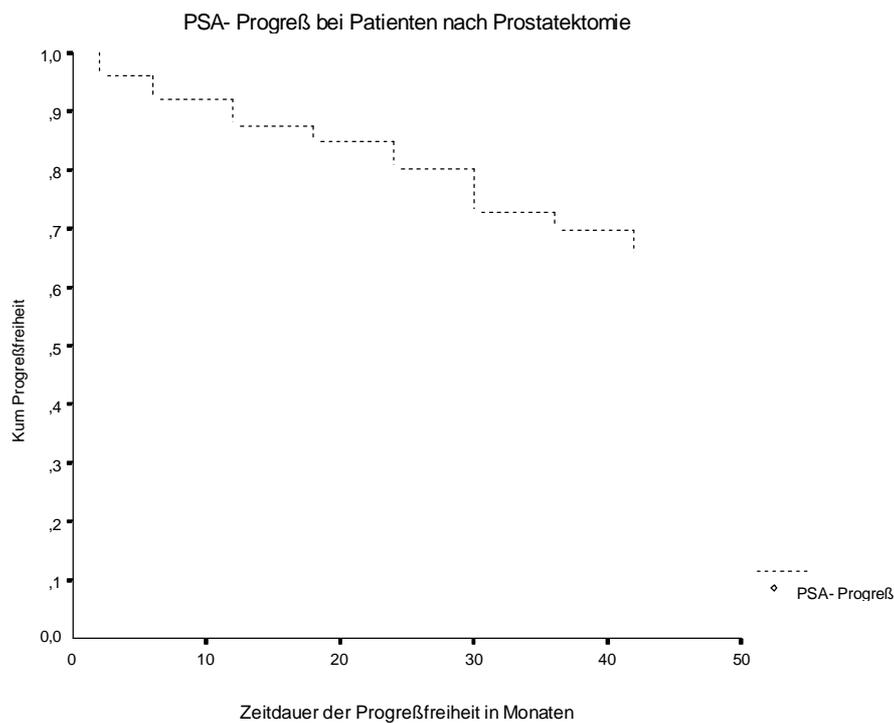
Von den 632 Fällen lag bei 190 (30%) eine Kapselperforation vor und bei 107 Patienten (17%) zusätzlich eine positive Abtragungsebene. Im Kollektiv der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration fand sich bei 19 Patienten ein Lymphknotenbefall, diese Patienten wurden bei der Analyse nicht weiter berücksichtigt. Bei 68 von 102 Patienten (67%) mit Samenblaseninfiltration und negativen Lymphknoten fand sich bei der histologischen Aufarbeitung eine Kapselinfiltration an einer weiteren Stelle und bei 31 Patienten (30%) eine zusätzliche Kapselperforation und positive Abtragungsebene.

4.2 Tumorstadium und Tumorgrad in Bezug zur Progreßrate

Schon in früheren Studien hat sich gezeigt, daß ein steigender oder persistierender PSA- Wert nach radikaler Prostatektomie einen Progreß erkenntlich macht (OESTERLING 1993). So stützt sich unsere Studie hauptsächlich auf das PSA- follow- up.

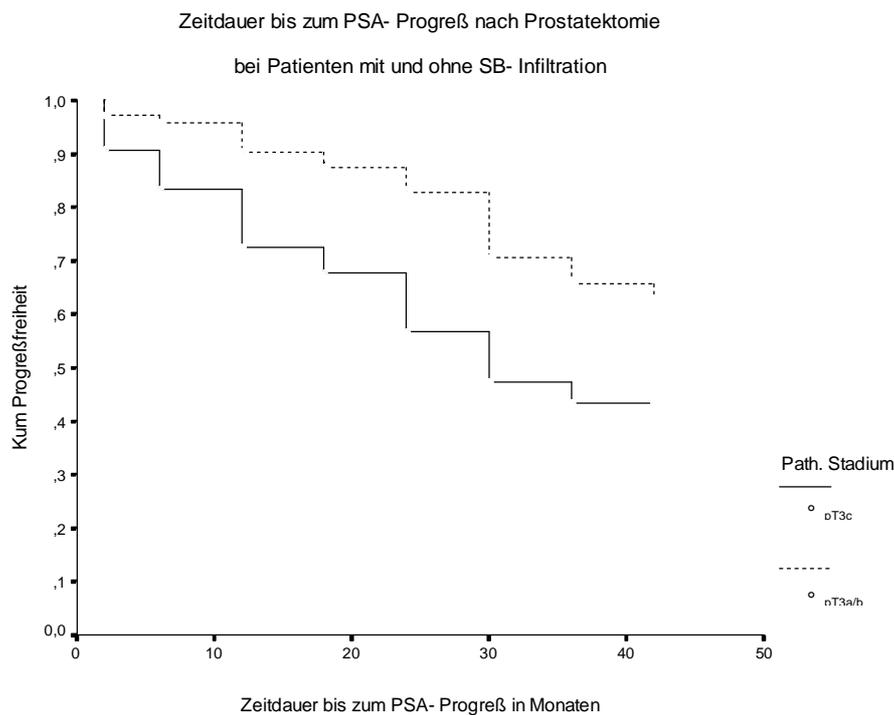
Im Gesamtkollektiv fanden sich nach 12 und 24 Monaten 88% bzw. 76% der Patienten ohne PSA- Progreß (Abb.6).

Abb.6



Im Kollektiv der Patienten mit einem Stadium pT3N0 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die lediglich eine Kapselinvasion hatten und den Patienten mit zusätzlicher Samenblaseninfiltration. Blieben bei den Patienten mit Kapselinvasion ohne Samenblaseninfiltration noch 66% ohne PSA- Anstieg, so waren unter den Patienten mit einer Samenblaseninfiltration nur noch 48% ohne PSA Progreß nach 30 Monaten zu finden (Abb.7).

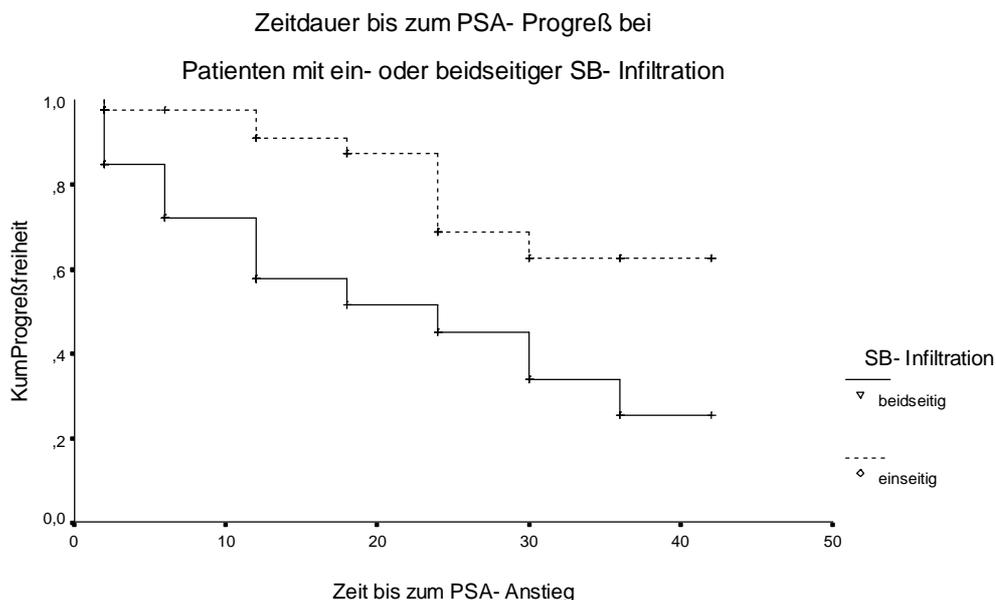
Abb. 7



Die Patienten mit einer Samenblaseninfiltration und späterem PSA- Progreß wiesen gehäuft eine beidseitige Samenblaseninfiltration auf: 22 Patienten (22%) mit beidseitiger Infiltration, dagegen nur 7 Patienten (7%) mit einer einseitigen Infiltration, von denen 5 (5%) eine rechtsseitige und 2 (2%) eine linksseitige Infiltration

Das Verteilungsmuster zwischen rechts- und linksseitiger Infiltration lag dabei bei 5 Patienten (5%) mit Progreß unter den Patienten mit einer rechtsseitigen Infiltration und 2 Patienten (2%) unter den Patienten mit einer linksseitigen Infiltration (Abb.8).

Abb.8



Die Ausdehnung der Samenblaseninfiltration korrelierte sehr gut mit einem späteren Tumorprogreß: alle Patienten, die eine nahezu komplette Samenblaseninfiltration (entweder ein- oder beidseitig) aufwiesen, zeigten im weiteren PSA- follow- up (8 Wochen postoperativ, danach halbjährig) einen PSA- Anstieg.

Mit geringeren Infiltrationsausmaßen sank auch die Progreßrate. Unter den Patienten mit einer fast hundertprozentigen Samenblaseninfiltration fand sich nach 30 Monaten keiner mehr ohne PSA- Progreß, wogegen bei den Patienten mit einer Samenblaseninfiltration bis zu einem Viertel nach 24 Monaten noch 63% ohne Progreß waren (Tabelle 6).

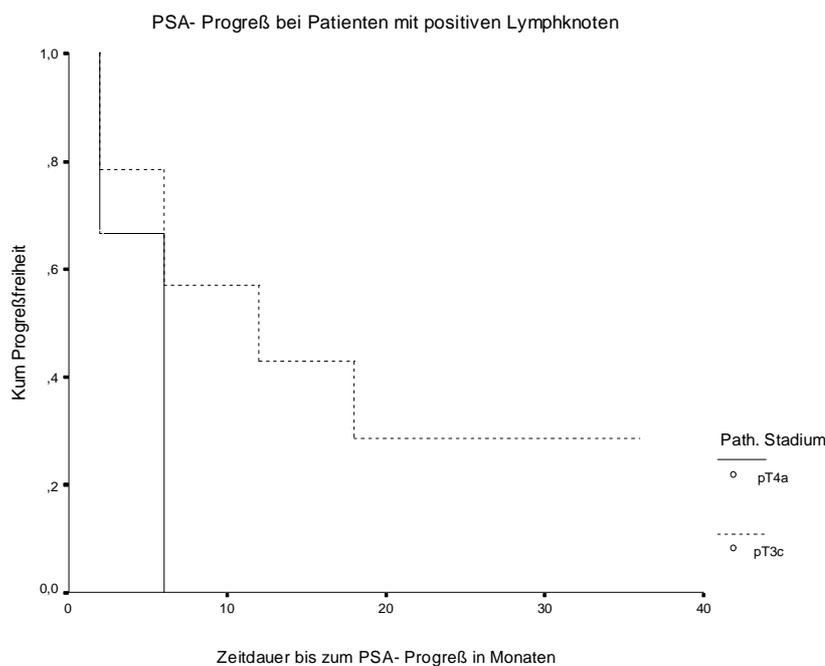
Tabelle 6

PSA- Progreß und ein- bzw. beidseitige Samenblaseninfiltration

PSA – Progreß	einseitige SB- Infiltration - 25%	Beidseitige SB- Infiltration			
		-25%	50%	75%	100%
12 Monate	6/50 12%	14/46 30%	5/11 45%	2/5 40%	6/9 67%
24 Monate	15/45 30%	17/36 47%	7/10 70%	2/3 67%	7/9 78%
36 Monate	14/35 40%	20/30 67%	4/5 80%	3/3 100%	7/7 100%

Im beobachteten Kollektiv fanden sich 35 Patienten mit positiven Lymphknoten, darunter 16 Patienten (46%) mit histologischem Stadium pT3cN+ und 10 Fälle (29%) mit Stadium pT4aN+. Zwischen diesen beiden Gruppen wird bezüglich der Progreßrate ein signifikanter Unterschied ersichtlich: dabei zeigte sich, daß die Progreßrate nach 12 Monaten postoperativ in der ersten Patientengruppe mit Stadium pT3c bei 56% und nach 24 Monaten bei 70% lag, wohingegen in der zweiten Gruppe der Patienten mit Stadium pT4aN+ keiner der Patienten 6 Monate postoperativ noch ohne Progreß geblieben war (Abb.9).

Abb. 9



Weiterhin wurde untersucht, ob die Gruppe mit einer Samenblaseninfiltration trotz zusätzlicher Kapselinfiltration und positiven Abtragungsrändern eine höhere Progreßrate hat als die Gruppe der Patienten ohne eine Samenblaseninfiltration. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied, nach 24 Monaten blieben bei den Patienten mit einem Stadium pT3a/b immerhin noch 84% ohne Progreß, während es bei der Gruppe mit Stadium pT3c nur noch 53% waren.

Die Mehrheit der pT3- Tumoren wies einen Gleason von 7 auf, ein Tumorprogreß scheint sich abhängig vom Gleason Grad bei pT3c- Tumoren zu entwickeln (Abb.10/11).

Abb. 10

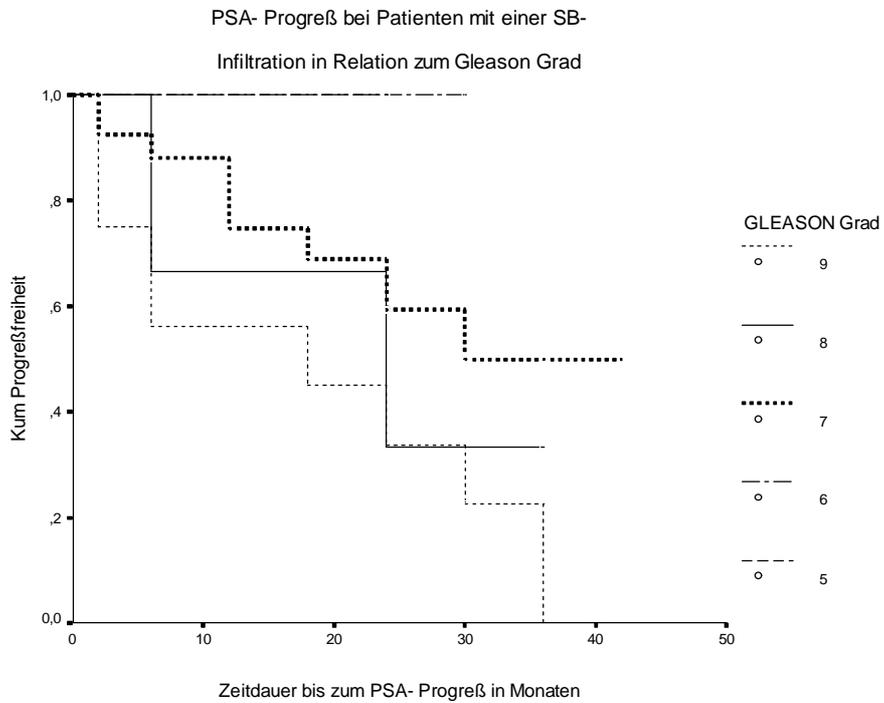
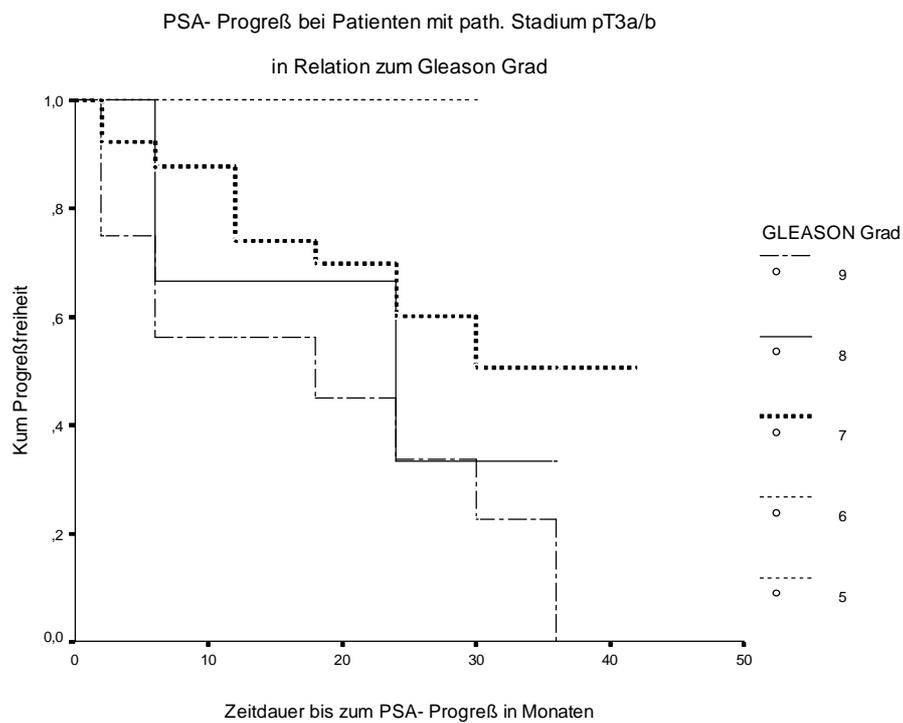


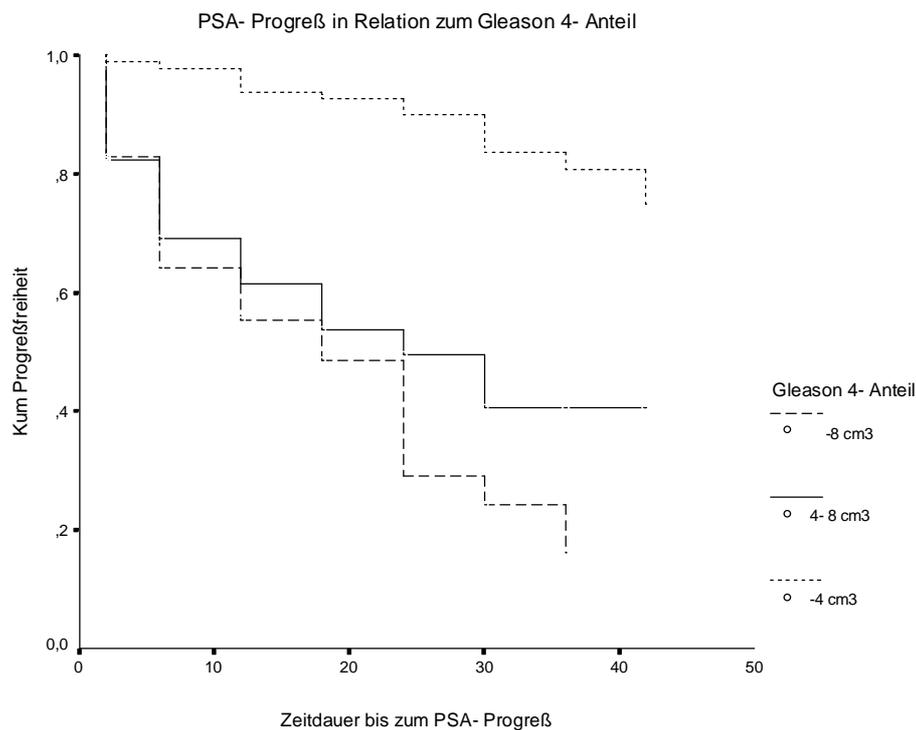
Abb. 11



Insgesamt entwickeln 5% der Patienten mit einem Gleason von 6 und niedriger einen PSA- Progreß, 9% der Patienten mit einem Gleason von 7 und 42% der Patienten mit einem Gleason von 8 und höher. Damit läßt sich im Gesamtkollektiv eine statistische Signifikanz ($p=0,0037$) für den Gleason in bezug auf einen späteren Progreß berechnen.

Außerdem wurde noch der Gleason 4- Anteil (also der entdifferenzierte Tumoranteil) bestimmt und in Relation zu einem späteren PSA- Progreß gesetzt (Abb.12): in den kategorisierten Volumina zeigt sich eine hohe Signifikanz. Während nach 36 Monaten im Kollektiv der Patienten mit einem Gleason 4- Volumen von weniger als 4 cm³ noch 81% der Patienten ohne PSA- Progreß blieben, fanden sich unter den Patienten mit einem Gleason 4- Ausmaß von >8cm³ nur noch 16% ohne PSA- Progreß.

Abb. 12



Um zu erkennen, ob eine Samenblaseninfiltration eigenständige Bedeutung für die Prognose hat, oder lediglich Ausdruck eines Kontinuums des großen Infiltrationsausmaßes ist, wurde ein PSA-Progreß in - nach kategorisierten Volumina gebildeten - Patientenkollektiven mit und ohne einer Samenblaseninfiltration verglichen.

Das mittlere Tumolvolumen bei den pT3c- Tumoren in unserer Studie lag bei 13 cm³ verglichen mit pT3a- Tumoren mit mittlerem Karzinomvolumen von 6,33 cm³ wesentlich höher. So zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen Tumolvolumen und späterem PSA- Progreß und auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne einer Samenblaseninfiltration (Abb.13-15).

Abb.13

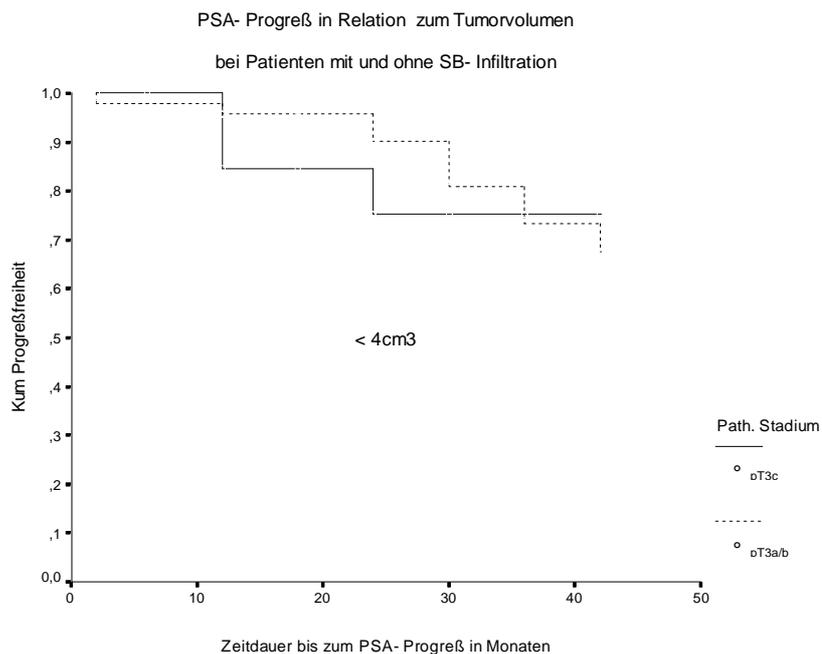


Abb. 14

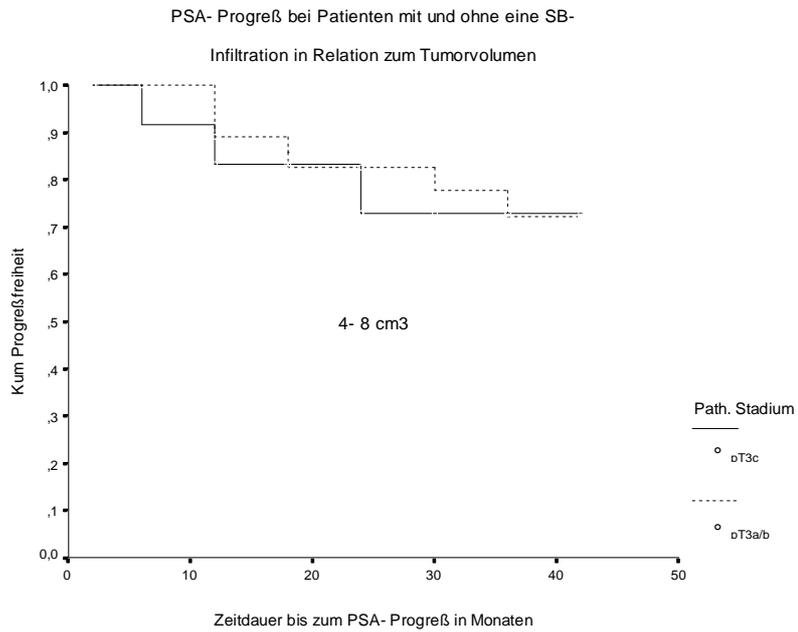
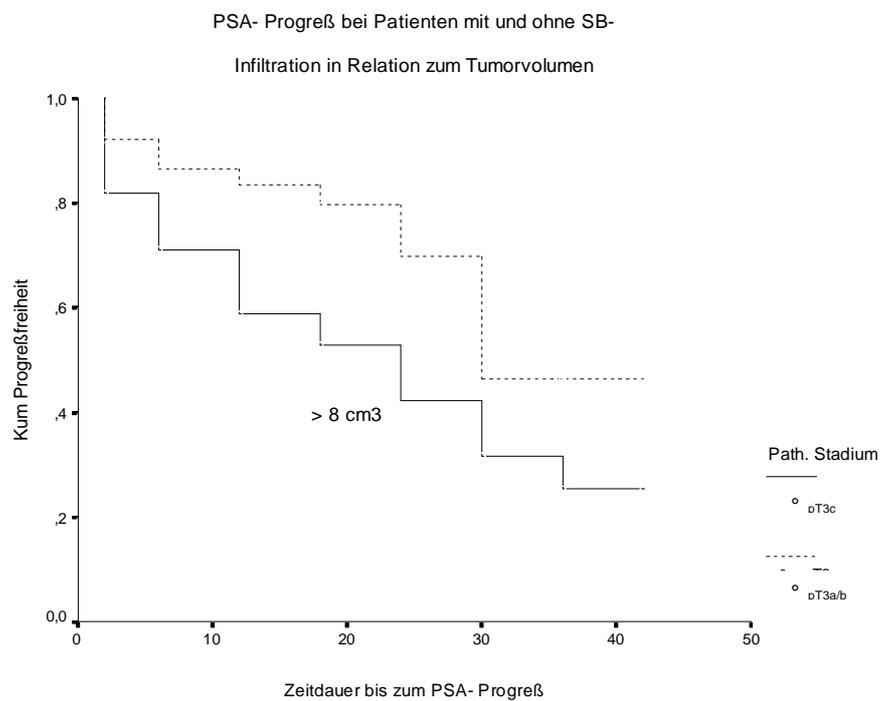


Abb. 15



4.3 Präoperative Palpationsbefunde

Bei allen Patienten, die sich in unserer Prostatasprechstunde vorstellten, wurde ein präoperativer Palpationsbefund erstellt, um die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors zu erfassen.

Verminderte Patientenzahlen ergeben sich dadurch, daß nicht alle präoperativ erhobenen Daten zum Zeitpunkt der Untersuchung zugänglich waren (Tab.7).

Tabelle 7

Digitaler rektaler Tastbefund zur Erkennung eines Prostatakarzinoms

Histologie	Normal	Induriert	B1/B2	B3/C	Ö (604)
≤ pT2	54	57	110 (70 B1 + 40 B2)	14 (14 B3)	235
pT3a	15	22	98 (46 B1+ 52 B2)	22 (15 B3 + 7 C)	157
pT3b	1	4	10 (4 B1 + 6 B2)	11 (8B3 + 3 C)	26
≥ pT3c	11	25	87 (23 B1+ 64 B2)	63 (26 B3+ 37 C)	186

Von den insgesamt erfassten 186 Patienten, die bei der histologischen Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate eine Samenblaseninfiltration aufzeigten (pT3c- pT4), wurden nur 63 als solche durch den präoperativen rektalen Tastbefund entdeckt.

Die Sensivität, also die Möglichkeit anhand der rektalen Palpation eine Samenblaseninfiltration zu entdecken, liegt bei nur 34% (63/186), während die Spezifität, also Patienten ohne eine Samenblaseninfiltration auch als solche zu identifizieren, bei 91% (381/418) liegt.

4.4 Präoperative Ultraschalldiagnostik

Bei allen Patienten, die sich präoperativ in unserer Prostata- Sprechstunde vorstellten wurde ein transrektaler Ultraschall durchgeführt (Tab.8).

Tabelle 8

Transrektaler Ultraschall (TRUS) zur Erkennung einer Samenblaseninfiltration

Histologie	TRUS- Befund		n (550)
	Samenblase o.B.	Samenblase suspekt	
keine SB- Infiltration ($< pT3c$)	398	40 (21 re+ 15 li + 4 bds)	438
SB- Infiltration (pT3c)	78	34 (15 re + 14 li + 5 bds)	112

Von den 112 erfassten Patienten mit pathologischem Stadium pT3c, also einer Samenblaseninfiltration wurden 34 durch den transrektalen Ultraschall entdeckt.

Für die präoperative Diagnose einer Samenblaseninfiltration, anhand eines transrektalen Ultraschalles, errechnet sich eine Sensivität von 30% (34/112) bzw. für den Ausschluß einer Samenblaseninfiltration eine Spezifität von 91% (398/438).

Bei 81 Patienten mit einer Kapselperforation wurde diese präoperativ im transrektalen Ultraschall erkannt (Tab.9).

Die Sensivität für die präoperative Entdeckung einer Kapselpenetration durch einen transrektalen Ultraschall liegt bei 29% (81/280) und die Spezifität bei 97% (260/269).

Tabelle 9

Transrektaler Ultraschall zur Erkennung von kapselüberschreitendem Wachstum

Histologie	TRUS- Befund o.B.	TRUS- Befund Suspekt	Ó(550)
PT2	260	9 (4 re + 4 li + 1 bds)	269
PT3	193	73 (25 re + 37 li + 11 bds)	266
pT4	6	8 (5 re + 3 bds)	14

4.5 Sensivität und Spezifität der präoperativen NMR- Diagnostik

Aus dem Gesamtkollektiv der 632 Patienten wurde bei 111 Patienten eine Kernspintomographie durchgeführt, um Knochenmetastasen präoperativ auszuschließen, gleichzeitig wurde eine Stadienbeurteilung anhand der Kernspintomographie versucht.

Bei 79 Patienten mit pathologischem Stadium pT3 wurde eine präoperative Kernspintomographie angefertigt und bei 57 dieser Patienten ergab sich eine stadiengerechte Beurteilung (Tab.9).

Für die präoperative Bestimmung des pathologischen T3- Stadiums ergibt sich danach eine Sensivität von 72% (57/79) und eine Spezifität von 60% (21/35).

Tabelle 10

NMR zur Beurteilung einer Samenblaseninfiltration

	T2	T3a/T3b	T3c	T4	Ö (116)
PT2	21	13	2	-	36
PT3a/ b	7	32	8	-	47
PT3c	4	8	19	1	32
PT4	1	-	-	-	1

Unterteilt man das T3- Stadium noch in die Gruppe der T3a/b- Stadien gegenüber dem T3c- Stadium mit zusätzlicher Samenblaseninfiltration errechnet sich eine Sensivität von 59% (19/32) und eine Spezifität 54% ($45=32+13/83= 36+ 47$)

Es wurde bei 29 Patienten mit einer Samenblaseninfiltration ein NMR angefertigt und 19 Patienten auch als solche erkannt (Tabelle 10).

Es wurde bei 108 Patienten mit negativem Lymphknotenstatus ein NMR angefertigt, welches bei der Mehrheit dieser Patienten (n=100) auch einen Status N0 ergab .

Für die präoperative Bestimmung des Lymphknotenstatus ergibt sich eine Sensivität von 25% (2/8) und eine Spezifität von 95% (103/108).

5. Diskussion

Die vorliegende Studie bezieht sich auf eine Serie von 632 Patienten, die in unserer Klinik radikal prostatektomiert wurden. Für die Indikationsstellung wurden allgemein gängige Selektionskriterien angewandt: klinisches Stadium T2a-c, (B1-3); ausreichende Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren und histologisch unauffällige Lymphknoten in der Fossa obturatoria rechts und links. Die morphologische Aufarbeitung nach der von McNEAL beschriebenen Methode und die Farbmarkierung der Abtragungsebene ermöglicht eine genaue Beurteilung des Stadiums: pT2 (organbegrenzt), pT3 (Kapselperforation, ein- oder beidseitige Samenblaseninfiltration) und der positiven Abtragungsebene.

5.1 Welchen prognostischen Stellenwert hat eine Samenblaseninfiltration ?

Die neueste TNM- Klassifikation maligner Tumoren aus dem Jahre 1997 beschreibt extrakapsuläres Wachstum des Prostatakarzinoms (T3) nur noch durch zwei Untergruppen im Gegensatz zu der Klassifikation aus dem Jahre 1972, in der das T3- Stadium noch in drei Untergruppen unterteilt wurde.

Die Bedeutung einer Samenblaseninfiltration wurde somit nicht in Frage gestellt, lediglich die Beschreibung änderte sich von T3c zu T3b. Es wird nur noch unterschieden zwischen extrakapsulärem Wachstum mit oder ohne Beteiligung der Samenblasen und nicht mehr entsprechend der Ausdehnung des kapselüberschreitenden Wachstums. Dies verdeutlicht die Stellung der Samenblaseninfiltration gegenüber einer extrakapsulären Tumorausdehnung.

Eine Infiltration der Samenblasen ist definiert durch das Auftreten von Karzinomzellen in der Muskelwand der Samenblase (RAVERY et al. 1994, McNEAL et al. 1986).

Einige Autoren bezeichnen jedoch sowohl Tumorzellen im umliegenden Samenblasenparenchym als auch Tumorzellen in der Muskelwand der Samenblasen als Samenblaseninfiltration und vertreten die Meinung, sowohl perivesikuläre als auch Muskelwandinfiltration definierten eine Samenblaseninfiltration (HERING et al. 1990).

Patienten mit Samenblaseninfiltration haben ein Risiko für eine Rezidiv- bzw. Progreßentwicklung von mehr als 50% nach radikaler Prostatektomie (VILLERS et al. 1990, BOSTWICK et al. 1996, SCHELLHAMMER 1988, D'AMICO et al. 1995).

In einer Studie des John Hopkins Hospital überlebte keiner der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration nach radikaler Prostatektomie länger als 15 Jahre und 60% hatten einen Tumorprogreß (VILLERS et al. 1990, WALSH und JEWETT 1980).

Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von CATALONA bestätigt, welche eine lokale Progreßrate von 23,6% nach 8 Jahren und das Auftreten von Metastasen bei 24,4% der Patienten mit Prostatakarzinom und Samenblaseninfiltration zeigte (CATALONA et al. 1982).

Auch in unserem Patientenkollektiv bestätigten sich die höheren Progreßraten bei Patienten mit Samenblaseninfiltration gegenüber Patienten, die lediglich eine Kapselperforation aufwiesen. So blieben 66% der Patienten mit Kapselperforation nach 30 Monaten progreßfrei gegenüber 48% der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration.

Allerdings haben trotzdem zwischen 30- 40% der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration nach der operativen Entfernung der Prostata ein verlängertes progreßfreies Intervall (BOSTWICK et al. 1996). Wenn es möglich wäre, diese Patienten präoperativ zu identifizieren, würde eine Therapieentscheidung erleichtert.

5.2 Abhängigkeit der Prognose vom Ausmaß der Samenblaseninfiltration

Wir erhoben die histologischen Daten dieser 632 radikal prostatektomierten Patienten, um insbesondere für Patienten mit einer Samenblaseninfiltration die Prognosefaktoren näher zu identifizieren. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß sich in dem Kollektiv der pT3c- Patienten sehr unterschiedliche Prognosen ergaben. Deshalb erscheint es sinnvoll, innerhalb dieser Gruppe weiter zu differenzieren.

Die kurative Therapieoption im Stadium pT3c ist abhängig vom Ausmaß der Samenblaseninfiltration. Knapp 20% (121) der Patienten wiesen eine Samenblaseninfiltration auf, davon 50 mit nur einseitiger und 71 mit einer beidseitigen Samenblaseninfiltration.

Bei den Patienten, deren Samenblasen nur einseitig befallen waren, fanden sich nach 24 Monaten 67% ohne Progreß, während sich bei den Patienten mit beidseitigem Samenblasenbefall nur noch 34% der Patienten ohne Progreß fanden. Darüberhinaus wurden bei der histologischen Aufarbeitung bei 6 (12%) dieser Patienten mit einseitigem Befall noch eine positive Abtragungsebene entdeckt im Gegensatz dazu bei 24 (34%) Patienten mit beidseitigem Samenblasenbefall.

Dies bestätigt frühere Studien, die zeigten, daß die kurativen Therapiemöglichkeiten der Patienten mit ausschließlich einseitiger Samenblaseninfiltration denen der Patienten mit Stadium pT3a/3b entspricht (MIDDLETON et al. 1986, HÜBNER und HENKE 1994).

Weiterhin zeigte sich, daß das Infiltrationsausmaß innerhalb der Samenblasen bei Patienten mit beidseitigem Befall wesentlich höher war als bei Patienten mit nur einseitiger Samenblaseninfiltration. Bei Patienten mit einseitigem Samenblasenbefall war meist nur bis zu 25 Prozent des Samenblasengewebes und in keinem Fall die gesamte Samenblase infiltriert.

Von den 632 Patienten fand sich nach der histologischen Aufarbeitung in 3 mm Großflächenschnitten in 31% eine Kapselperforation, im Kollektiv der pT3c- Patienten eine Kapselperforation an mindestens einer weiteren Stelle bei 47%.

Innerhalb dieser Gruppe zeigte sich wieder der signifikante Unterschied zwischen ein- und beidseitiger Infiltration: zusätzliche Kapselperforationen zeigten sich vermehrt bei beidseitigem

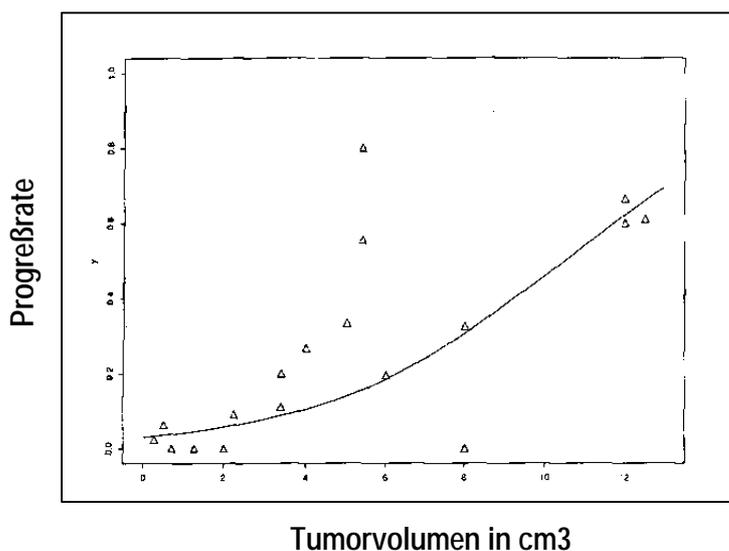
Samenblasenbefall. So ergibt sich offensichtlich eine Korrelation zwischen beidseitiger Samenblaseninfiltration, dem Tumolvolumen und dem Auftreten einer positiven Abtragungsebene.

Insgesamt konnte unsere Studie bestätigen, daß ein erheblicher Unterschied bezüglich der Prognose und dementsprechenden Therapieoptionen bei Patienten mit ein- oder beidseitigem Befall der Samenblasen besteht. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß sich auch das Infiltrationsausmaß innerhalb der Samenblasen auf die Prognose ungünstig auswirkt. So fand sich 36 Monate nach der radikalen Prostatektomie keiner der Patienten, deren Samenblasen fast vollständig infiltriert waren, ohne Progreß.

Allerdings muß bedacht werden, daß große Karzinomanteile in den Samenblasen nur bei beidseitigem Befall vorkamen und die ungünstige Prognose dieser Tumoren eventuell lediglich Ausdruck einer insgesamt größeren Tumorausdehnung und -masse ist. Frühere Studien haben gezeigt, daß Präparate mit Kapselperforation und positiven Abtragungsebenen ein signifikant höheres Tumolvolumen besitzen als solche, die weder eine Kapselinfiltration noch positive Abtragungsränder aufweisen (OHORI et al. 1993).

BOSTWICK et al. (1993) stellten in ihrer Studie dar, daß das Risiko einer Samenblaseninfiltration mit höheren Tumorumfängen ansteigt.

Abb.16



Die Wahrscheinlichkeit einer Samenblaseninfiltration steigt mit zunehmendem Tumolvolumen (logistic regression analysis) (BOSTWICK et al 1993).

Dagegen sprechen allerdings die Ergebnisse von McNEAL et al. (1990), der in einer Studie zeigte, daß Samenblaseninfiltrationen gehäuft bei Prostatakarzinomen der peripheren Zone auftreten im Gegensatz zu Transitionalzonen- Karzinomen, welche fast nie die Samenblasen infiltrieren .

Verschiedene Studien zeigten, daß es sich bei diesen Karzinomen der peripheren Zone um Tumoren mit einer aggressiveren Tumorbiologie handeln müsse (McNEAL et al. 1990, GREENE et al. 1991). Dies würde unsere These unterstützen, daß eine Samenblaseninfiltration in erster Linie Ausdruck einer erhöhten Tumormalignität als eines insgesamt größeren Tumolvolumens ist.

Der Grund für die Bedeutung einer Samenblaseninfiltration bezüglich eines späteren PSA-Progresses könnte seinen Ursprung darin haben, daß diese Patienten zwar noch negative Lymphknoten besaßen, jedoch schon okkulte Mikrometastasen bestanden (LEPOR und WALSH 1988).

Die vorliegende Studie zeigt, daß von den pT3c- Patienten immerhin 60% als geheilt betrachtet werden können und diese fast ausschließlich einen einseitigen Samenblasenbefall aufweisen. Darüberhinaus ergibt sich für die Patienten mit einer beidseitigen Samenblaseninfiltration eine Hochrisikogruppe in Hinblick auf ein möliches Tumorrezidiv.

Weiterhin zeigt diese Studie, daß Tumoren mit einem einseitigem Samenblasenbefall doch eher der Gruppe der pT3a/b- Tumoren bezüglich des Therapieerfolges zuzurechnen sind. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, eine Samenblaseninfiltration präoperativ zu erkennen und möglicherweise noch bezüglich der Seitenlokalisation bzw. ein- oder beidseitigem Befall zu differenzieren.

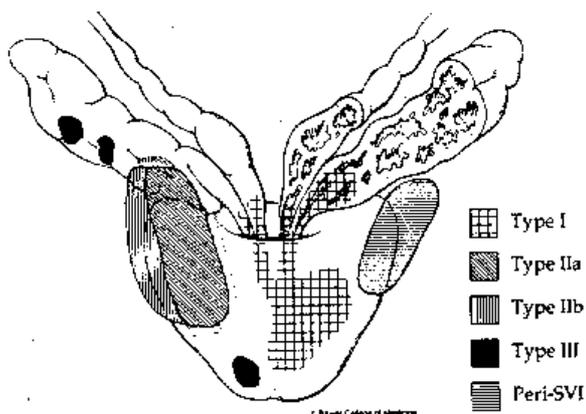
5.3 Unterschiedliche Invasionswege in die Samenblasen

OHORI et al. (1993) zeigten, daß der Invasionsweg in die Samenblasen entscheidend für einen späteren Progreß ist und somit als prognostischer Faktor dienen kann.

Sie untersuchten die verschiedene Invasionswege des Prostatakarzinoms, in die Samenblasen einzuwachsen. Sie teilten die pT3c- Tumore in drei Gruppen ein:

- Typ I Invasion direkt entlang des ductus ejaculatorius im umliegendem Gewebe
- Typ II Infiltriertes Gewebe verstreut außerhalb der Prostata, Kapselpenetration, Infiltration der Muskelwand der Samenblasen
- Typ III Isolierte Foci von Karzinomgewebe innerhalb der Samenblasen ohne direkte Verbindung zum Primärtumor in der Prostata.

Abb. 17



(Darstellung der drei Wege der Samenblaseninfiltration (OHORI et al. 1993)).

Für Typ I, welches bei 80% der Patienten mit Samenblaseninfiltration der Invasionsweg war, lag die Progreßfreiheit in den ersten vier Jahren postoperativ bei 20%. Dagegen waren 40% der Patienten, deren Samenblasen über den zweiten Invasionsweg befallen waren, nach vier Jahren noch ohne Progreß. Diese Gruppe wies in der Regel hohe Tumervolumina auf und wurde nur relativ selten am histopathologischen Präparat beobachtet, da die Indikation für eine radikale Prostatektomie in der Regel bei niedrigvolumigeren Tumoren gestellt wurde. Der metastasierende Invasionsstyp, also Typ III, wurde auch nur selten beobachtet, allerdings wiesen

die Patienten in 75% progrefreie Intervalle von 4 Jahren auf. Hieraus zeigt sich die Heterogenität der pT3c- Tumore.

5.4 Welchen Wert haben Früherkennungsmethoden zur Entdeckung einer Samenblaseninfiltration ?

Für den Urologen ist ein präzises klinisches präoperatives staging unerlässlich, um gemäß der Prognose des Patienten eine angemessene Behandlungsstrategie zu entwickeln.

Als präoperative Untersuchungsmethoden stehen uns verschiedene Verfahren zur Verfügung : die digitale rektale Palpation, die Sonografie und bei Risikopatienten gegebenenfalls noch die Kernspintomographie.

Der aus dem Resektat gestellte histopathologische Befund, die präoperativen Palpations- und Ultraschallbefunde, sowie Ergebnisse der Kernspintomographie wurden auf ihre Aussagekraft hin überprüft, insbesondere eine Samenblaseninfiltration präoperativ aufzudecken.

Präoperativer PSA- Wert

TEFILLI et al. (1998) gliederten ihr Patientenkollektiv mit einer Samenblaseninfiltration in drei Gruppen gemäß dem präoperativ gemessenen PSA- Wert. Sie kamen zu dem Schluß, daß Patienten mit einem präoperativen PSA- Wert größer 10 ng/ml und einer Samenblaseninfiltration ein erhöhtes Progrefrisiko aufwiesen (TEFILLI et al. 1998). PARTIN und OESTERLING (1994) zeigten in ihrer Studie, daß die Mehrheit der untersuchten Patienten mit einem PSA- Wert kleiner 4,0 ng/ml ein lokalisierten Tumor hatten, während 50% der Patienten mit einem PSA- Wert höher 10 ng/ml eine extrakapsuläre Tumorausdehnung aufwiesen.

BOSTWICK et al. (1996) zeigten in ihrer Studie, daß der PSA- Wert den höchsten Vorhersagewert bezüglich einer Kapselperforation bzw. einer Samenblaseninfiltration von allen präoperativen Routineparametern hatte. In ihrer Studie errechneten sie für einen Patienten mit einem PSA- Wert von 4 ng/ml und 10% Karzinomgewebe in den Biopsien ein Risiko einer Samenblaseninfiltration von 5% und einer Kapselperforation von 11%.

Digitale rektale Palpation

Die digitale rektale Palpation war die erste Methode, um ein Prostatakarzinom und dessen lokale Ausdehnung zu erfassen und diente als Basis für Klassifikationssysteme nach WHITMORE (1956) und JEWETT (1975). Entscheidender Parameter für die Früherkennung ist die Bestimmung des prostataspzifischen Antigens in Kombination mit dem rektalen Palpationsbefund der Prostata.

KISBENEDEK (1980) wies in einer Studie bei 68% der Patienten mit einem ausgeprägt tumorverdächtigem Tastbefund histologisch ein Prostatakarzinom nach, bei 42% der Patienten mit einem isolierten Knoten und bei nur 18,8% der Patienten, die lediglich den Befund einer Konsistenzvermehrung zeigten. Andere Studien (METTLIN et al. 1993) haben für die digitale rektale Palpation eine Sensivität von 30% und eine Spezifität von 40% bei organbegrenzten Tumoren ergeben, BYAR und MOSTOFI (1972) konnten nur bei 43% der Patienten mit Stadium pT3c die Samenblaseninfiltration auch digital erfassen.

Diese Zahlen werden durch unserer Studie bestätigt, die für die Erkennung von Patienten mit einer Samenblaseninfiltration durch einen suspekten Tastbefund eine Sensivität von 34% ergab.

Insgesamt ist der alleinige rektale Tastbefund zur Diagnose eines Prostatakarzinoms aufgrund seiner geringen Spezifität von eingeschränkter Bedeutung. Maligne Veränderungen gegen nichtkarzinomatöse Knoten bzw. Konsistenzvermehrung abzugrenzen, ist selbst bei ausgeprägten Befunden weder möglich noch verlässlich. Viele Studien haben gezeigt, daß durch den alleinigen Tastbefund die Ausdehnung des Tumors gefährlich unterschätzt wird, insbesondere bei Patienten mit klinischem Stadium T2b, von denen viele Patienten ein pathologisches Stadium von pT3c oder höher haben (OHORI et al. 1994, CATALONA et al. 1996, PARTIN und OESTERLING 1994, OESTERLING et al. 1996). Der digitale Tastbefund liefert also weiterhin nur die Verdachtsdiagnose, welche durch eine Biopsie erhärtet werden muß.

Transrektaler Ultraschall

Verschieden Studien haben für die transrektale Ultraschalluntersuchung nur geringe Werte für Spezifität und Sensivität ergeben, so daß der Nutzen für ein verlässliches präoperatives Staging vergleichsweise gering ist (OHORI et al. 1993, RIFKIN et al. 1990). SALO et al.(1987) konnten nur 29% der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration aufdecken.

Auch unsere Untersuchungen ergaben eine relativ geringe Sensivität für die Aufdeckung einer Infiltration der Samenblasen von nur 30%, bei der 34 von 112 Patienten mit Stadium pT3c erfaßt werden konnten. Auch für die Erfassung eines kaspelüberschreitenden Wachstums ergab sich nur eine geringe Sensivität von 29%.

Dagegen ergab sich in unserer Studie zum Ausschluß einer Samenblaseninfiltration eine gute Spezifität von immerhin 91%. Somit bleibt der transrektale Ultraschall als präoperative Untersuchungsmethode weiterhin wertvoll.

Die Erkennung einer Samenblaseninfiltration im Ultraschall ist deshalb so schwer, da sowohl im normalen Erscheinungsbild der Samenblasen als auch der infiltrierte Samenblasen eine große Varianz besteht (TERRIS et al. 1990, WHEELER et al. 1989).

OHORI et al. (1994) untersuchten 306 radikal prostatektomierte Patienten retrospektiv bezüglich ihrer Früherkennung: die meisten klinisch entdeckten Tumore waren in mehr als nur einem Test auffällig. In 56% der Fälle waren alle drei Test (Palpation, Sonographie, PSA- Wert) positiv, während 31% der Fälle durch 2 Tests und 13% durch nur ein Testverfahren identifiziert wurden. 9% wurden nur durch einen erhöhten PSA- Wert, 2% nur durch die digitale rektale Palpation und 2% durch Ultraschall allein entdeckt.

Endorektale Kernspintomographie

D'AMICO et al. (1995) zeigten, daß NMR- Befunde besser zwischen Samenblaseninfiltration und extrakapsulärer Invasion differenzieren können als die herkömmlichen Screeningmethoden.

Gemäß dieser Studie könnten die NMR- Befunde helfen, eine klinisch unauffällige Samenblaseninfiltration bzw. klinisch nicht identifizierbare Kapselpenetration aufzudecken. In einer multivariablen Analyse zeigten D'AMICO et al. (1995), daß der Befund der endorektalen Kernspintomographie verglichen mit PSA, Gleason Score und klinischem T- Stadium ein unabhängiger Indikator für eine Samenblaseninfiltration ist und so möglicherweise helfen kann, Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen für eine extraprostatiche Tumorausdehnung zu kategorisieren.

SCHNALL et al. (1991) untersuchten die Kernspintomographiebefunde von 22 Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom und fanden eine Sensivität und Spezifität von 93% und 84% für die Diagnose von organbegrenzten Tumoren und 63% und 94% für ausgedehntere Tumoren.

In unserer Untersuchung ergab sich für die Bestimmung des T-Stadiums eine Sensivität von 72% und eine Spezifität von 60%. Bei der direkten Gegenüberstellung von Stadium T3a/b und T3c ergab sich eine Sensivität von 59% und eine Spezifität von 54%.

Diese relativ geringen Werte für Sensivität und Spezifität könnten Ausdruck des bereits vorselektierten Patientenkollektivs sein, da lediglich Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom einer kernspintomographischen Untersuchung unterzogen wurden. Nach erfolgter Biopsie können Blutungsartefakte die Interpretation einer Kernspintomographie erheblich erschweren.

6. Schlußfolgerung

In dieser Arbeit wurden 632 Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankten und in der Urologischen Klinik der Universität Hamburg- Eppendorf durch eine radikale Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie behandelt wurden, retrospektiv untersucht.

Die Patienten, die eine Infiltration der Samenblasen aufwiesen, wurden näher untersucht. Die entsprechend der Karzinomausbreitung innerhalb der Samenblasen gebildeten Gruppen unterschieden sich signifikant in den Progreßraten. So konnten wir zeigen, daß Patienten mit einem ausgedehntem Tumorbefall der Samenblasen unabhängig von der Größe des Resttumors eine wesentlich ungünstigere Prognose haben. Die Patienten wurden gemäß der Tumorgesamtausbreitung in drei Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe A : < 4 cm³
2. Gruppe B: 4-8 cm³
3. Gruppe C: > 8 cm³

Besonders im Kollektiv der hochvolumigen Karzinoma (Gruppe C) zeigte sich, daß Patienten mit einer Samenblaseninfiltration wesentlich höhere Progreßraten aufwiesen, als solche, mit lediglich kapselüberschreitendem Wachstum.

Der am Präparat gestellte histopathologische Befund, die präoperativen Palpations- und Ultraschallbefunde sowie Ergebnisse der Kernspintomographie wurden auf ihre Aussagekraft hin überprüft.

Insgesamt läßt sich sagen, daß eine Samenblaseninfiltration nur bei großen Tumorumfängen gut durch Screeningmethoden erkannt werden kann.

7. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 632 Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von Januar 1992 bis Oktober 1998 in der Urologischen Klinik der Universität Hamburg zur Therapie eines Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie unterzogen.

Die Prostatektomiepräparate wurden mikroskopisch auf eine Samenblaseninfiltration untersucht und die Karzinomanteile insgesamt bzw. innerhalb der Samenblasen mittels einer digitalen Meßeinheit ausgemessen. Anschließend wurden die Patienten entsprechend der Tumorumfänge in den Samenblasen in vier Gruppen eingeteilt und auf einen späteren Tumorprogreß hin untersucht. Es zeigte sich, daß Patienten mit einer ausgedehnten Samenblaseninfiltration wesentlich schlechtere Prognosen aufwiesen als solche mit geringem Karzinomausmaß bzw. nur einseitiger Samenblaseninfiltration. Außerdem wiesen Patienten mit einer Samenblaseninfiltration eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit lediglich kapselüberschreitendem Wachstum bei gleicher Gesamttumormasse.

Darüberhinaus wurden die verschiedenen präoperativen Untersuchungsmethoden wie Ultraschalluntersuchung, Palpationsbefund und Kernspintomographie hinsichtlich ihrer Fähigkeit, eine Samenblaseninfiltration zu erkennen, bewertet.

Durch die digitale rektale Palpation konnten nur wenige Patienten mit einer Samenblaseninfiltration auch als solche erkannt werden, auch für die transrektale Ultraschalluntersuchung ergab sich für die Erkennung einer Samenblaseninfiltration nur eine geringe Sensivität von 30%. Dagegen lag die Spezifität zum Ausschluß eines Samenblasenbefalls mittels der Sonographie mit 91% relativ hoch. In der Kernspintomographie ergaben sich eine Spezifität von nur 60% und eine Sensivität von 72%.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich innerhalb des Kollektivs der Patienten mit einer Samenblaseninfiltration sehr unterschiedliche Prognosen bezüglich eines Progreß ergeben. So hängt dies vor allem vom Ausmaß des Tumorwachstums innerhalb der Samenblasen ab und nicht von der Gesamttumormasse. Um eine Therapieentscheidung zu erleichtern und schon präoperativ eine Prognoseabschätzung abgeben zu können, ist ein zuverlässiges präoperatives Screening auf eine Samenblaseninfiltration erforderlich.

8. Literaturverzeichnis

- 1.) Baba S, Jacobi G: Epidemiologie des Prostatakarzinoms. Akt. Urol. 1980; 11: 277-285.
- 2.) Becker N, Frentzel- Beyme R, Wagner G: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Springer Verlag 1984; 20-21: 252-265.
- 3.) Beer M, Schmidt H, Riedl R: Klinische Wertigkeit des präoperativen Stagings von Blasen- und Prostatakarzinomen mit NMR. Urologe A 1989; 28(2): 65-69.
- 4.) Böcking A, Sommerkamp H: Verh.Dtsch.Ges.Urol. 1980; 32: 63.
- 5.) Bombardieri M, Sergni E: Zirkulierende Tumormarker beim Prostatakarzinom. In: Das Prostatakarzinom 1990; 9-20.
- 6.) Bostwick DG, Bergstrahl JOE, Dundore P, Dugan J, Myers R, Oesterling JE: Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostatic carcinoma. J.Urol 1996; 155: 1361- 1367.
- 7.) Bostwick DG, Graham SD Jr, Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, Hoisaeter PA, Lee F, Littrup P, Mostofi FK: Staging of early prostate cancer. A proposed tumor volume- based prognostic index. Urology 1993; 41: 403.
- 8.) Burnett AL, Chan DW, Brendler CB, Walsh PC: The value of serum enzymatic acid phosphatase in the staging of localized prostate cancer. J.Urol. 1992; 148: 1832- 1834.
- 9.) Byar DP, Mostofi FK: Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by step- section technique. Cancer 1972; 30: 5.
- 10.) Cariou G, Vuong- Ngog P, Merran S, Le- Duc A, Plainfosse MC: Correlations between radiography, ultrasonography, computed tomography and pathologic findings in prostatic disease. Urology 1985; 26(6): 599- 602.
- 11.) Carter HB, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary Prostate Cancer: Epidemiology and Clinical Features. J.Urol. 1993; 150(3): 797- 802.
- 12.) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ: Longitudinal evaluation of prostate- specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267(16): 2215- 2220.
- 13.) Cassileth BR, Berlyne D: Counseling the cancer patient who wants to try unorthodox or questionable therapies. Oncology- Huntingt. 1989; 3(4); 29- 33.
- 14.) Catalona WJ, Fleischmann J, Menon M: Pelvic lymph nodes status as predictor of extracapsular tumor extension in clinical stage B cancer. J.Urol. 1982; 129: 327- 329.

- 15.) Catalona WJ, Smith D, Ratliff T, Basler J: Detection of organ- confined Prostate Cancer is increased through prostate- specific- antigen- based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-945.
- 16.) Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW: Assessment of screening for prostate cancer using digital rectal examination. *J. Urol.* 1989; 141: 1136- 1138.
- 17.) Cox DR: Regression models and life tables. *J. R Stat Soc B* 1972; 34(2): 1- 220.
- 18.) Damber L, Grönberg H, Damber JE: Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation- wide register cohort study in Sweden. *Int. J. Cancer* 1998; 78: 293.
- 19.) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J.Urol.* 1995; 154: 131.
- 20.) Dhom G: Histopathology of prostate carcinoma. *Diagn. Sem. Path.* Gustav 1990; 1: 27.
- 21.) Dhom G: Über die Klassifikation und Grading des Prostatakarzinoms. *Verh. Dt. Ges. Path.* 1980; 64: 609- 611.
- 22.) Dubow R, Sestito JP, Lalick NR, Burnett CA, Saly JA: Death certificate- based occupational mortality surveillance in the United States. *Am. J. Ind. Med.* 1987; 11:329.
- 23.) Eeles R: Prostate Cancer: Family Prostate Cancer. *Lancet* 1993; 342: 903.
- 24.) Egawa S, Wheeler T, Greene DR, Scardino PT: Unusual hyperchoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br. J. Urol.* 1992; 69: 169- 174.
- 25.) Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J.Urol.* 1994; 52: 1520- 1525.
- 26.) Emory TH, Reinke DB, Hill AL, Lange PH: Use of CT to reduce understaging in prostatic cancer: comparison with conventional staging techniques. *AJR- Am- Roentgenol.* 1983; 141(2): 351- 354.
- 27.) Franks LM: Latent carcinoma of the prostate. *J. Path. Bact.* 1954; 68: 603.
- 28.) Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP Jr, Selby JV: Case- control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet* 1991; 337: 1526.
- 29.) Frohmüller H: Transurethrale und transrektale Sonographie zur Beurteilung von Harnblasen- und Prostataerkrankungen. *Med. Klin.* 1983; 78: 384- 387.
- 30.) Frohmüller H, Theiss M, Bracher M: Prostataerkrankungen im höheren Lebensalter: Diagnostik, konventionelle und alternative Behandlungsverfahren. 1995, Wiss. Verl.- Ges.

- 31.) Gallee G, Visser-de Jong E, Van der Korput JA, Van der Kwast TH, Ten Kate FJ, Schroeder FH, Trapman J: Variation of prostate- specific- antigen expression in different growth patterns present in prostatectomy specimens. *Urol. Res.* 1990; 18: 181- 187.
- 32.) Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urol. Path.: The Prostate* 1977; 171.
- 33.) Golimbu M, Morales P, Al Askari S, Shulman Y: Cat scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981; 18(3): 305- 308.
- 34.) Guillet J, Role C, Francois H, Trinh Duc A: Prostataspezifisches Antigen- Diagnostik und Therapie bei Erkrankungen der Prostata. Kurt Fell GmbH Gräfeling 1988.
- 35.) Hammerer P, Huland H: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J.Urol.* 1994: 151: 99.
- 36.) Hammerer P: Sonographische Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 1994: 34: 116- 121.
- 37.) Helpap B, Böcking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leitenschneider W, Müller HA: Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatacarcinoms. Eine Empfehlung des Pathologisch- Urologisches Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. *Pathologe* 1985; 6: 3-7.
- 38.) Helpap B, Otten J: Histologic cytologic grading of uniform and pluriform prostate cancers. *Pathologe* 1982, 3:216.
- 39.) Hering F, Rist M, Roth J, Mihatsch M, Rutishauser G: Does microinvasion of the capsule and/ or micrometastases in regional lymph nodes influence disease- free survival after radical prostatectomy? *Brit. J. Urol.* 1990; 66: 177.
- 40.) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus detected ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989; 142: 71-5.
- 41.) Hölzel D: Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Fortschr. Med.* 1991; 109(26): 521- 525.
- 42.) Hübner D, Henke RP, Hammerer P, Huland H: Morphologische Ergebnisse von 106 konsekutiven radikalen Prostatektomiepräparaten von Patienten mit klinischem Stadium B1- B3 (T2a-c) und histologisch negativen Lymphknoten in der Fossa obturatoria. *Urologe* 1994; 33: 497- 504.
- 43.) Huland H: Morphologische Grundlagen zur radikalen Prostatektomie. *Urologe A* 1991; 30(6): 361- 368.
- 44.) Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B cancer. *Urol. Clin. N. Amer.* 1975; 2: 105.
- 45.) Kabalin J: Prostate specific antigen: clinical use in the diagnosis and management of prostate cancer. *Geriatrics* 1992; 46: 26- 32.

- 46.) Kaisary AV, Tyrell CJ, Peeling WB, Griffiths K: Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br. J. Urol.* 1991; 67: 502- 508.
- 47.) Kisbedenek L, Pajor L, Balogh F: Wertigkeit des rektalen Tastbefundes bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 1980; 18: 324- 325.
- 48.) Kleer E, Larson- Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE: Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 1993; 41: 207.
- 49.) Klosterhalfen H, Altenähr E, Franke H: *Das Prostatakarzinom.* Georg Thieme Verlag 1982.
- 50.) Landis SH, Murray T, Bolden S: Cancer statistics 1998. *CA Cancer J. Clin.* 1998, 48: 6-29.
- 51.) Lange P: The next era for Prostate Cancer. *JAMA* 1993; 269: 95.
- 52.) Lee F, Gray JM, McLeary RD, Lee F Jr., McHugh TA, Solomon MH, Kumasaka GH, Straub WH, Borlaza GS, Murphy GP: Prostatic evaluation by transrectal sonographie: criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology* 1986; 158: 91.
- 53.) Lee F, Littrup PJ, Toro- Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM, Kumasaka GH, McLeary RD: Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology* 1988; 168(2): 389- 94.
- 54.) Lee F, Toro- Pedersen S, Littrup PJ, McLeary RD, McHugh TA: Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Radiology* 1989; 170: 29.
- 55.) Lepor H, Walsh PC: Long- term results of radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: experience at the John Hopkins Hospital. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1988; 7: 114.
- 56.) Lilja H: A Kallikrein- Like Serine Protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1899.
- 57.) Matsuyama H, Yi P, Yoshihiro: Deletion of chromosome 8p22 for the development of disease progression in prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 80: 34.
- 58.) McNeal JE: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 1969; 23: 24.
- 59.) McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; 1:6.
- 60.) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlated with histologic pattern and direction of spread. *Am.J.Surg. Path.* 1988, 12: 897.

- 61.) McNeal JE, Villers AA, Freiha FS, Stamey TA: Capsular penetration in prostate cancer: significance for natural history and treatment. *Amer. J. Surg. Path.* 1990; 14: 240.
- 62.) Mettlin C: Epidemiology of Prostatic Cancer in Different Population Groups. *Clin. In Oncol.* WB Saunders Company Ltd. 1983; 2.
- 63.) Mettlin C, Jones GW, Murphy GP: Trends in prostate care in the United States 1974-1990: Observations from the patient care evaluation studies of the American Colleges of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer J. Clin.* 1993; 43: 83-91.
- 64.) Mettlin C, Black B, Lee F: Workgroup 2, screening and detection: reference range/clinical issue of PSA. *Cancer* 1993a; 71: 2679- 2680.
- 65.) Middleton RG, Smith JA Jr., Melzer RB, Hamilton PE: Patient survival and local recurrence rate following radical prostatectomy for prostatic carcinoma. *J. Urol.* 1986; 136: 422.
- 66.) Monti JE, Pienta KJ: Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign hyperplasia and prostate cancer. *Urology* 1994; 43:892.
- 67.) Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mayo Y, Morrison D, Wigle D: Laboratory Centre for Disease Control Department of National Health and Welfare, Ottawa, Ontario, Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 127(3): 270- 280.
- 68.) Müller HA, Altenähr E, Böcking A, Dhom G, Faul P, Göttinger H, Helpap B, Hohbach Ch, Kastendieck H, Leistenschneider W. *VerhDtschGesPathol.* 1980; 64: 609.
- 69.) Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assement of the most useful marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1993; 149:516.
- 70.) Oesterling JE: Molecular PSA: the next frontier in PSA screening. *Contemp.Urol.*1996; 8: 67.
- 71.) Otori M, Wheeler TM, Greene DR, Scardino PT: Comparison of the pathological features and DNA ploidy value of prostate cancers detectable by sonography and by palpation. *The Prostate* 1993; 23: 271.
- 72.) Otori M, Wheeler TM, Scardino PT: The new american joint comittee on cancer and international union against cancer TNM classification of prostate cancer. *Cancer* 1994; 73:104.
- 73.) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 1996; 46: 5- 27.
- 74.) Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J. Urol.* 1994; 152: 1258.

- 75.) Paulson DF, Stone AR, Walther PJ, Tucker JA, Cox EB: Radical prostatectomy: anatomical predictors of success or failure. *J. Urol.* 1986; 136: 1041.
- 76.) Perez CA, Pilepich MV, Garcia D, et al: Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr.* 1988; 7: 85- 94.
- 77.) Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann. Inter. Med.* 1993; 118: 793-803.
- 78.) Pienta KJ, Lehr JE: Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide: evidence for interaction at the nuclear matrix. *J. Urol.* 1993; 149(6): 1522-5.
- 79.) Platt JF, Bree RL, Schwab RE: The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR. Am. Roentgenol.* 1987; 149(2): 315- 318.
- 80.) Possinger K, Grosse Y, Petrides: Endocrine therapy of solid tumors. *Internist (Berl.)* 1998; 39(11): 1123-30.
- 81.) Ravery V, Boccon- Gibod LA, Dauge- Geffroy MC, Delmas V, Meulemans A, Toublanc M, Boccon- Gibod L: Systematic/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994, 44: 371.
- 82.) Riede U, Schaefer H, Wehner H: Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag 1989.
- 83.) Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JA, Hamper V, Walsh PC, McNeil BJ: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 621- 626.
- 84.) Salo JO, Kivisaari L, Rannikko S, Lehtonen T: Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extension or prostatic cancer before radical retropubic prostatectomie. *J. Urol.* 1987; 137: 435- 438.
- 85.) Scher HI: Prostate cancer: improving the therapeutic index. *Semin. Oncol.* 1994; 21(5): 688- 693.
- 86.) Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E: Probabilities of eventually developing or dying of cancer – United States. *CA Cancer J. Clin.* 1985; 35:36.
- 87.) Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE: Incidental Carcinoma of the Prostate: A Review of the Literature and Critical Reappraisal of Classification. *J.Urol.* 1980; 124(5): 626- 631.
- 88.) Smith JR, Freje D, Carpten J, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein M, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi O, Walker- Daniels J, Bailey- Wilson JE, Beaty T, Meyers DA, Walsh PC, Collins F, Trent J, Isaacs WB: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome- wide search. *Science (Washington DC)* 1996; 274: 1371- 1373.

- 89.) Spitz MR, Dziuk H, Köllermann N, Baum R: Die klinische Relevanz der tumorassoziierten Antigene PAP und PSA für die Diagnostik und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. *Tumordiagnostik & Therapie* 1990; 11: 51- 59.
- 90.) Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine EA: Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J. Urol.* 1988, 139: 1235.
- 91.) Steinberg GD, Epstein JI, Pintadosi S, Walsh PC: Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: The John Hopkins experience 1974 to 1987. *J.Urol.* 1990; 144(6): 1425- 1432.
- 92.) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program: Age- adjusted U.S. cancer death rates. *J.Natl.Cancer Inst.* 1997; 89:12.
- 93.) Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Banerjee M, Grignon DJ, Pontes E, Wodd DP: Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J.Urol.* 1998; 160: 802- 806.
- 94.) Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Invasion of the seminal vesicles by prostate cancer: detection with transrectal sonography. *A.J.R.* 1990, 155: 811- 815.
- 95.) Triller J, Fuchs WA: Die computertomographische Stadieneinteilung beim Prostatakarzinom. *ROFO- Fortschr- Geb- Rontge* 1982; 137(6): 699- 674.
- 96.) Tumorregister München, Institute f. Med. Informationsverarbeitung Ludwig- Max- Universität München. *Onkologie* 1994.
- 97.) UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. Geneva, Union, International 1978.
- 98.) UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. Geneva, Union, International 1997.
- 99.) Umbas R, Schalken JA, Aalders TW: Expression of the cellular adhesion E- Cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. *Cancer Res.* 1992; 52: 5104- 5109.
- 100.) Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, Brisset JM, Andre- Bougaran J: Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital examination. *J.Urol.* 1991; 146: 1308.
- 101.) Van der Gulden: Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case- control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145(3): 292.
- 102.) Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J.Urol.* 1990; 143: 1183-1187.
- 103.) Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Caplan RJ, Kennealey GT: Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Zoladex Prostate Study Group. Urology* 1995; 46(2): 220- 226.

- 104.) Walsh PC, Jewett HJ: Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer* 1980; 45: 1906.
- 105.) Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T: Purification of human prostate specific antigen. *Invest.Urol.* 1979; 17: 159- 163.
- 106.) Wheeler TM: Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol.Clin.North.Am.* 1989; 16: 623.
- 107.) Whitmore WF Jr: Hormone therapy in prostate cancer. *Amer. J.Med.* 1956; 21: 697.
- 108.) Wirth M, Grups J, Frohmüller H: Tumormarker bei urologischen Neoplasien. *Fortschr. Med.* 1986; 35: 647- 650.
- 109.) Wynder EL, Laakso K, Sotarauta M, Rose DP: Metabolic epidemiology of prostatic cancer. *Prostate* 1984; 5: 47-53.
- 110.) Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ: The role of radiation therapy in stages A2 and B adenocarcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 14: 701.
- 111.) Zincke H, Utz DC, Benson RC Jr, Patterson DE: Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for stage C adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1984; 24: 53

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

- Name: Friederike Ribbat
- Geburtsdatum: 03.Juli1972
- Geburtsort: Köln
- Adresse: Vereinsstraße 65, 20357 Hamburg
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch

Schul Ausbildung

1979- 1983 Grundschule Hameln
1984- 1985 Orientierungsstufe Hameln
1986- 1992 Gymnasium Hameln

- Abschluß: Abitur

Hochschulausbildung: seit Oktober 1992 Medizinstudium an der Universität Hamburg

- März 1995 Physikum
- März 1996 1. Staatsexamen
- September 1998 2. Staatsexamen
- Dezember 1999 3. Staatsexamen

Herrn Priv.- Doz. Dr. P. Hammerer gilt mein besonderer Dank für die Überlassung dieses Themas und die freundliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. P. Henke danke ich für die hilfreiche Anleitung und Unterstützung bei der histologischen Auswertung der Präparate.